

Kanıtı Dayalı

KALP YETERSİZLİĞİ KİTABI

Prof. Dr. Rasim ENAR

Kanıta Dayalı
KALP YETERSİZLİĞİ
KİTABI

Editör

Prof. Dr. Rasim ENAR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2010 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

KANITA DAYALI KALP YETERSİZLİĞİ KİTABI

Editör: Rasim ENAR

ISBN: 978-975-420-758-3

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince yazarın yazılı izni olmadan bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik, vb.'ler kopya edilemez. Her hakkı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti'ne aittir.

Düzenleme: Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır, Hande Dalsaldı Çaçur

Kapak: Hande Dalsaldı Çaçur

Baskı /Cilt: Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İSTANBUL



NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

ÇAPA

Millet Cad. No:111 Çapa-İstanbul
Tel: (0212) 632 83 33 Fax: (0212) 587 02 17

CERRAHPAŞA

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı
Park içi Cerrahpaşa-İstanbul
Tel: (0212) 586 17 58

KADIKÖY

Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No: 7
Kadıköy-İstanbul
Tel: (0216) 336 60 08

SAMSUN

Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6
Tel: (0362) 435 08 03

ELAZIĞ

Yahya Kemal Cad. Üniversite Mah. No: 36/B
Tel: (0424) 233 43 43

ANTALYA

Meltem Mahallesi, Dumlupınar Bulvarı
Falez Sit. Toros Apt. No:183/2
Tel: 0 (242) 238 15 55

BURSA

Altıparmak Cad. Burç Pasajı, Bursa
Tel: (0224) 224 60 21

Ankara

MN MEDİKAL & NOBEL TIP KİTABEVİ

Halk Sok. No: 5 Sıhhiye-Ankara
Tel: (0312) 431 16 33

İzmir / Bornova

İZMİR GÜVEN KİTABEVİ

168. Sok. No: 10/1 Bornova-İzmir
Tel: (0232) 339 16 96

İzmir / Konak

İZMİR GÜVEN KİTABEVİ

SSK İş Hanı P/36 Konak-İzmir
Tel: (0232) 425 27 58

Adana

ADANA NOBEL YAYIN DAĞITIM

Adnan Kahveci Bulvarı 31/C Adana
Tel: (0322) 233 00 29

www.nobeltip.com

İthaf

***Hocam Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu
ve
Portakal çiçeklerine...***

YAZARLAR

EDİTÖR

Prof. Dr. Rasim Enar
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

YAZARLAR

Prof. Dr. Rasim Enar
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. Kemal Arıkan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Psikiyatri ABD

Prof. Dr. Saide Aytekin
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. İbrahim Demir
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. Mustafa Demirtaş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. Ali Ergin
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. Serdar Payzın
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Prof. Dr. Seçkin Pehlivanoglu
İstanbul Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Doç. Dr. Murat Çaylı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Doç. Dr. Gürkan Çetin
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,
Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü

Doç. Dr. İzzet Erdinler
Siyami Ersek Kalp Damar Cerrahisi Merkezi
Kardiyoloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Ali Doğan
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Uzm. Dr. Güçlü Dönmez
İstanbul Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Uzm. Dr. Mevlüt Koç
Adana Numune Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Yelda Tayyareci
FNH Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Dr. Sinem Zeynep Başer
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Psikiyatri ABD

Dr. Gonca Gül Bozkurt
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Dr. Mete Gürsoy
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,
Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü

Dr. Aysel Yakıcı
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Uzman Diyetisyen Özlem Persil Özkan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Uzman Hemşire Sevim Bayram
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Uzman Hemşire Yasemin Güçlüel
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

ÖNSÖZ

Kompleks klinik sendrom olarak adlandırılan kalp yetersizliği kötü yaşam kalitesi, yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize çok önemli bir sağlık sorunudur.

Klinik olarak yüzyıllardır bilinmesine rağmen epidemiyolojisi, doğal seyri, patofizyolojisi ve etkili tedavi yöntemleri hakkındaki bilgilerimiz son 20-25 yıla kadar kısıtlı kalmıştır. Son yıllarda patofizyolojisinin aydınlatılmasındaki gelişmelere paralel olarak önlenmesi ve tedavisinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Önceleri kalp yetersizliğine yalnızca semptomatik yaklaşım mümkün iken anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ile yapılan geniş çaplı çalışmalar bu nörohormonal antagonistlerin yaşam süresini uzattığı ve klinik iyilik sağladığını göstermiştir.

Farmakolojik tedavi dışında kalp yetersizliği tedavisinde revaskülarizasyon girişimleri, kapak ve ventrikül ameliyatları, kardiyak resenkrizasyon tedavisi ve implante edilebilen kardiyoverter defibrillatör uygulamaları da önemli rol oynamaktadır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda antikoagülan tedavi tromboembolik olayların önlenmesinde önemlidir. Atrial fibrilasyon olsun veya olmasın kime ne zaman ve niçin yapılması gerektiği ve hemorajik riskin azaltılması için gerekli stratejiler iyi bilinmelidir.

Kalp yetersizliği tedavisinde morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli noktalardan biri de

mümkün olduğunca erken evrede tanı konmasıdır. İyi bir öykü almak ve fizik muayenede ustalaşmak çok önemlidir. Bunun yanı sıra tanı ve sınıflamada ekokardiyografinin rolü büyüktür, laboratuvar tetkiklerinin rolü yadsınamaz.

Günümüzde kalp yetersizliği hakkındaki bilgilerimizde çok hızlı bir değişim ve birikim olmaktadır. Öyle ki klinisyenler bu bilgileri toplamak ve sentez etmekte yetersiz kalabilirler. Ayrıca diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklarda, özellikle böbrek işlev bozukluğu olduğunda ve yaşlılarda kalp yetersizliği tedavisi çeşitli güçlükler arzemektedir. Bu bilgilerin ve klinik deneyimlerinin konunun uzmanlarınca hekimlere aktarılması çok önemlidir.

Uzun yıllardan beri Koroner Bakım Ünitesi sorumluluğunu sürdüren Prof. Dr. Rasim Enar miyokard infarktüsü ve miyokard infarktüsünün en önemli komplikasyonu olan kalp yetersizliği hakkında ülkemizin değerli uzmanlarından biridir.

Prof. Dr. Rasim Enar'ın editörlüğünü yaptığı bu kitapta kalp yetersizliğine dair her konu konunun uzmanlarınca geniş bir perspektif içinde değerlendirilmiş ve eksiksiz olarak sunulmaya çalışılmıştır. Hekimler için çok önemli bir başvuru kitabı olacağını düşünüyorum ve yazarları kutluyorum.

Prof. Dr. Hüsnüye Yüksel

16.02.2010

EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ

2 yılı aşkın bir süreden beri hazırlanmakta olan Kalp yetersizliği kitabının amacı; toplumda yaygın görülen, hastane yatışlarının büyük bir bölümünü oluşturan ve çoklu sistem manifestasyonları ile adeta malin bir hastalık gibi seyreden ve hemen her zaman ölümle sonuçlanan bu hastalık ve sorunlarına pratikte ve klinikte klinisyenlere yardımcı olmaktır.

Kalp yetersizliği tek başına bir hastalık olmanın ötesinde birçok klinik manifestasyonları içeren bir sendromdur. Dolayısı ile kitap çok-disiplinli geniş bir perspektifte hazırlanmıştır.

Bu amaçla, 2005 yılından günümüze kadar yayınlanmış kılavuzları, önemli uzman görüşlerini ve tartışmaları ve klinik çalışmalar ile değerlendirmeleri ihtiva etmektedir.

Ayrıca kitabın bazı bölümlerinde (Bölüm- 2.1 ve 2.6 gibi) kendi görüşlerime, deneyimlerime ve fikir-birliğinde olduğum pratik uzman görüşlerine yer verdim.

Kitabın geniş kapsamının içerisinde çoğu pratiğe yönelik ve başka disiplinlere ait önemli bölümler (Bölüm- 1.8, 2.3, 2.5 ve 3.10) ve konular vardır, bunlar ilgili uzmanlar tarafından hazırlanmıştır.

Sonuç olarak “Kanıtı Dayalı Kalp Yetersizliği Kitabı”, akut ve kronik kalp yetersizliği ile komplikasyonlarının teşhis ve tedavisi ile ilgili, doğru ve kanıtlanmış bilimsel klinik bilgileri kapsamayı hedeflemiştir ve kanımca bunu başarmıştır....

Prof. Dr. Rasim Enar

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD
12 Şubat 2010

İÇİNDEKİLER

KISIM 1

TEMEL KALP YETERSİZLİĞİ

BÖLÜM 1.1.

KALP POMPASI: MEKANİKLERİ, ANATOMİ VE SİTOSKELETON YAPISI 3

Prof. Dr. Rasim Enar

Kalbin Fonksiyonuyla İlişkili Yapısal Özellikleri 3
Miyokard Hücresi 3

Eksitasyon – Kontraksiyon Çifti 7
Miyokard Kontraktilitesi ve Kontraksiyon Mekanizması 10

Kalbin Dinamik Fizyolojisi 13
Kalp Siklusu 13

Kardiyak Mekanikler 15
Ventrikül Fonksiyonu için Yeni Görüşler 16
Ventrikül Fonksiyonunun Altında Yatan Yapısal Mekanikler 16

Miyokardiyum ve İnteritsiyel Boşluk 18
Matriks ve Doku Sertliği 19
Kardiyomiyosit Sitoskeleton (Hücre İskeleti) 20
Ekstrasellüler Matriks 20

BÖLÜM 1.2.

KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMU 23

Genel Bilgiler

Prof. Dr. Rasim Enar

Tarihsel Perspektifte Kalp Yetersizliği 23

Kalp Yetersizliğinin Tanımlaması ve Tipleri 25

Kalp Yetersizliğinin Evrimsel Kaynakları 26
Kalp Yetersizliği Etiyolojisi ve Etiyolojik Faktörleri 27
KY'yi Kötüleştirilen Reversibl (Geriye Döndürülebilir) Faktörlerin Tanınması ve Önemi 29
Kardiyomiyopatiler 30

Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi: Sendromun Felsefesini

Oluşturan Parametreler 33

Kronik Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları 41

Kalp Yetersizliğinin Fizik Bulguları 45

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ 50

Diğoksin 50

Diüretikler 58

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemini (RAAS)

Etkileyen İlaçlar 71

Klinik Kalp Yetersizliğinde ACE İnhibitörleri 77

Kalp Yetersizliğinde; Renin-Anjiyotensin-Aldosteron

Sistemi 80

Beta-Reseptörler ve Blokerleri 85

KY'de Faydası Kanıtlanmış Tedavilerin Yorumu ve

Kaynakları 94

2006-Amerika Kalp Yetersizliği Cemiyetinin (HFSA) Kalp

Yetersizliği Kılavuzunun Tedavi Önerileri 97

AKUT KALP YETERSİZLİĞİ 101

Akut Kalp Yetersizliğinin Tedavisi 116

Akut Vazodilatör Tedavi 117

Pozitif İnotropik ve Dilatör (İno-dilatör) Tedavi 118

Primer Vazopressör Etkili İnotropik Tedavi 121

Diüretik Tedavi 127

Hastaneden Çıkış 129

Amerika Kalp Yetersizliği Cemiyeti (HFSA) 2006:

Akut Dekompansasyon Kalp Yetersizliğinin Değerlendirme

ve Tedavisi 130

BÖLÜM 1.3.

EPİDEMİYOLOJİ, PROGNOZ VE BİYOMARKERLER 139

Prof. Dr. Rasim Enar

İnsidensi 139

Prevelans 139

Morbidite ve Yaşam Beklentisi 140

Prognoz 140

KALP YETERSİZLİĞİNDE BİYOMARKERLER 142

Kardiyak Troponin Konsantrasyonu Sürekli Yükselmiş

Hastalarda; Kronik KY ve Akut Kardiyak

Dekompansasyon Arasındaki "Malin Bağlantı" 148

Kalp Yetersizliğinin Kronik ve Dekompansasyon

Fazlarında Miyosit Hasarının Mekanizmaları	149
Miyosit Hasarı Perspektifinden Kronik Kompanse ve Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Arasındaki “Malin bağlantı”	150
<i>Avrupa ve Türkiye’de Kalp Yetersizliği (ESC 2008 KY Kılavuzu)’da Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi</i>	<i>152</i>
<i>2000 Yılında, Improvement-HF ve TÜRKAY Çalışmaları Perspektifinde KY Hastaları</i>	<i>152</i>

BÖLÜM 1.4.

NÖROHORMONAL KALP YETERSİZLİĞİ VE SOL VENTRİKÜLÜN YENİDEN BİÇİMLENMESİ (Remodeling)

Dr. Aysel Yakıcı – Prof. Dr. Rasim Enar

A. Kalp Yetersizliğinde Hormonlar ve Hemodinami	155
Sempatik Sinir Sistemi.....	156
Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	158
Arjinin Vazopressin Nonozmotik Salınımı	160
Natriüretik Peptidler.....	161
B. Konjestif Kalp Yetersizliğinde Aldosteron	165
Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	165
Aldosteron ve Konjestif Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi	167
SOL VENTRİKÜL REMODELLİNGİ	172
Patofizyolojik Mekanizmalar.....	173
A. SV Hipertrofisi – Artmış Basınç Yükü.....	173
B. Aort Stenoza.....	176
C. Mitral Regürjitasyonu; Volum Yüklenmesi, Remodelling.....	176
D. Post-İnfarktüs Remodelling	177

BÖLÜM 1.5.

SİSTOLİK FONKSİYONLARI KORUNMUŞ KALP YETERSİZLİĞİ

Prof. Dr. Mustafa Demirtaş – Doç. Dr. Murat Çaylı – Uzm. Dr. Mevlüt Koç

Epidemiyoloji ve Seyir	183
Patofizyoloji.....	184
Tanı	187
Tedavi.....	190

BÖLÜM 1.6.

İSKEMİK MİTRAL REGÜRJİTASYONU

Prof. Dr. Rasim Enar

Mekanizmalar.....	199
Teşhis	206

Tedavi.....	206
ESC-2007 Kılavuzu: İskemik Mitral Regürjitasyonu	209
AHA/ACC-2006: Etiyolojisinden Bağımsız Olarak Mitral Regürjitasyonunda Mitral Kapak Cerrahisi İndikasyonları	211
AHA-2009 Kapak Hastalıkları Kılavuzu: İskemik Mitral Regürjitasyonu	212

BÖLÜM 1.7.

KALP YETERSİZLİĞİNDE ELEKTRİKSEL TEDAVİ

Doç. Dr. İzzet Erdinler – Dr. Güçlü Dönmez

Kalp Yetersizliğinde Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi ..	213
Intraventriküler İleti Gecikmesi (İVİG)	213
Kalp Yetersizliğinde Kalbin Elektriksel Aktivasyonunda Gözlenen Değişimler.....	215
Kardiyak Senkronizasyonda Elektriksel Aktivite	217
Mekanik Resenkronizasyon	218
Senkronizasyon Bozukluğunda Ekokardiyografi	219
Kardiyak Resenkronizasyon Çalışmaları	221
Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Uygun Hasta Seçimi ve Tedaviye Yanıtsızlık Nedenleri	224
2008 ACC/AHA/HRS Cihaz Tedavileri Klavuzunda Resenkronizasyon Tedavi Önerileri.....	228

KALP YETERSİZLİĞİNDE VENTRİKÜLER ARİTMİLERİN

ICD İLE TEDAVİSİ	234
Kalp Yetersizliğinde ICD ile Tedavi	235

BÖLÜM 1.8.

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Doç. Dr. Gürkan Çetin, Dr. Mete Gürsoy, Prof. Dr. Rasim Enar

İskemik Kardiyomiyopatide Cerrahi Revaskülarizasyon ..	241
CERRAHİ SV REMODELLİNGİ	242
Büyük Ölçüde Terk Edilen Yaklaşımlar	243
SV Anevrizmaları ve Post-İskemik Dokuların Cerrahi Tedavisi	246
Cerrahi SV Remodelinginin Diğer Metodları	248
ESC-2008: Kapak Hastalığı Olan Kronik KY’de Kapak Cerrahisi Önerileri	248
Mitral Kapak Tamiri ve SV Disfonksiyonunda: Kılavuzların Ötesinde Genel Cerrahi İndikasyonlar.....	250
Pacemaker uygulamaları	250

SOL VENTRİKÜLE YARDIMCI CİHAZLAR (LVAD) VE

YAPAY KALP.....	252
Kısa-Sürelili Cihazlar	254
Uzun-Sürelili İmplant Edilebilen Cihazlar	255

KARDİYAK TRANSPLANTASYON.....

259

BÖLÜM 1.9.**KALP YETERSİZLİĞİNDE EKOKARDİYOĞRAFI**..... 263*Uzm. Dr. Yelda Tayyareci – Prof. Dr. Saide Aytekin*

- A. Kalp Yetersizliğinde Sol Ventrikül Fonksiyonlarının
Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi 265
1. Sol Ventrikül Anatomisi, Fizyolojisi ve
Fonksiyonları 265
 2. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının
Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi 266
 3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının
Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi 276
 4. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi için
Ekokardiyografik Değerlendirme..... 282
- B. Kalp Yetersizliğinde Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının
Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi 287
- C. Kalp Yetersizliğinde Fonksiyonel Mitral Yetersizliğinin
Ekokardiyografik Değerlendirilmesi 293
- D. Kalp Yetersizliğinde Stres Ekokardiyografi 292

KISIM 2**KLİNİK KALP YETERSİZLİĞİ****BÖLÜM 2.1.****PRATİKTE KALP YETERSİZLİĞİ: KILAVUZLAR VE
KLİNİK KANITLARLA; AKUT/KRONİK KY'DE TEŞHİS,
TEDAVİ AYIRICI TANI, KORUNMA VE
TEDAVİ SORUNLARI** 305*Prof. Dr. Rasim Enar*

- AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ (ADKY) 305
- Tanımı 306
- Klinik Akut KY Sendromu 309
- ADKY Teşhisi 313
- ADKY'de Hastaneye Yatırılan Hastalar..... 317
- ADKY'de Hemodinamik Değerlendirme ve
Monitorizasyon Yöntemleri..... 320

- Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinin Geleneksel Tedavi
Unsurları 323
- ESC - 2008 KY kılavuzuna göre: Akut Kalp Yetersizliği
Tedavisi ve Yaklaşım Stratejisi 326
- Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinde Teşhis ve
Tedavi Stratejileri 339

- Akut KY: Nörohormonal-Renal Mekanizmalar ve
Tedavisi 345
- Akut Kalp Yetersizliği Sendromu (AKYS) 345

- Akut Kalp Yetersizliği Sendromunda Volum
Yüklenmesinin Patofizyolojisi 345
- Kalp Yetersizliğinde Su-Tuz Retansiyonu ve
Diüretik Tedavisi 344
- Dekompanse Kalp Yetersizliği 352

HİPONATREMİ..... 355

- ADKY'DE HEMOKONSANTRASYON VEYA YENİDEN
DOLDURMA..... 361
- KY'de Volum Yüklenmesinde Pratik Tedavi Algoritması.. 369

- Akut KY Teşhisine Yaklaşım ve Klinik Sorunları 371
- KY'nin Major Semptom ve Bulguları 371

- NEFES DARLIĞI VE AKCİĞER KONJESYONUNUN
KARDİYAK KÖKENİN AYIRICI TANISI 382
- A. Akut Pulmoner (Akciğer) Ödemi..... 382
- Akut Dispneik Hastanın Değerlendirme ve
Yaklaşımında Biyomarkerlerin Rolü 387

GÖĞÜS RADYOĞRAFİSİ 396

- Kalp Yetersizliğinde Pulmoner Konjesyonun Radyolojik
Bulguları..... 403

- KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ..... 411
- Akut Dekompansasyon Öncesi ve Sonrasındaki
Kronik Süreçte Teşhis ve Tedavi Yaklaşımı..... 413

- NYHA ve Klinikopatolojik Evrelendirmeye Göre
Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisi 418
- NYHA Fonksiyonel Sınıflaması ve KY Tedavisi 426

- Kronik KY'de İlaç Tedavilerinin Pratik Kullanımı..... 428
- KKY'de Diğer Tedavi Girişimleri: (Rutin-Olmayan
Cerrahi, Cihaz ve İlaç Tedavileri) 444

BÖLÜM 2.2.**AKUT KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM:
MEKANİK DESTEK TEDAVİLERİ** 449*Uz. Dr. Güçlü Dönmez – Prof. Dr. Seçkin Pehlivanoglu*

- I. İntra-Aortik Balon Pompası 449

- II. Mekanik Ventilasyon..... 456

- Mekanik Ventilasyon ve Fizyolojisi 471
- Prof. Dr. Rasim Enar*

- İnvazif Ventilasyon..... 473
- Mekanik Ventilasyona Başladıktan Sonra Destekleyici
Bakım..... 475

- Noninvazif Ventilasyon (NIV)..... 476
- Mekanik Ventilasyonun Prensipleri 479

BÖLÜM 2.3.

BESLENME STRATEJİLERİ	491

Uzman Diyetisyen Özlem Persil Özkan

Kalp Hastalığı Riskini Azaltmak için Takip Edilecek	
Sağlıklı Beslenme Stratejileri.....	491
Medikal Nutrisyon Tedavisi.....	491
Sodyum Kısıtlı Diyetler.....	492
Kalsiyum ve Vitamin D.....	496
Kronik Kalp Yetmezliğinde Nutrisyonun Önemi.....	498
Kardiyak Kaşeksi ve Beslenme.....	499
Diabetes Mellitus'lu Hastanın Beslenmesi.....	500

BÖLÜM 2.4.

KALP YETERSİZLİĞİNDEN KORUNMA	507

Prof. Dr. İbrahim Demir

BÖLÜM 2.5.

PRATİK İNTRAVENÖZ İLAÇ TEDAVİ PROTOKOLLERİ	517

Uzman Hemşire Yasemin Güçlüel –

Uzman Hemşire Sevim Bayram

BÖLÜM 2.6.

25 YILLIK DENEYİM: DEKOMPANSE KY'DE YAKLAŞIM ...	533

Prof. Dr. Rasim Enar

Akut Dekompanse KY'de Akut Tedavi Stratejisi.....	533
Teşhis ve Klinik Değerlendirme.....	533
Akut Primer Tedavi.....	534
AKUT KY TEDAVİSİ VE SORUNLARI.....	535
1. İnodilatör ve Vazopressör Destek.....	541
Diüretikler ve Refrakterliği.....	542
2. Zorlama Diürez.....	543
3. Vazodilatör Tedavi.....	544
Kronik KY Tedavisinin Prensipleri.....	545
SU REPLASMANI, ELEKTROLİTLER VE	
HESAPLAMALAR.....	548
Hiponatremi.....	549
Hiperpotasemi.....	551
Hipopotasemi.....	553
Hipomagnezemi.....	554
Mekanik Ventilasyondan Spontan Solunuma	
Geçilmesi için Gerekli Kriter ve Ölçüler.....	555
KY'nin Teşhis ve Klinik Durumunun Değerlendirilmesinde	
Kullanılan Sınıflandırmalar.....	556

KISIM 3**KALP YETERSİZLİĞİ
SENDROMUNUN PARÇALARI****BÖLÜM 3.1.**

NON-KARDİYAK KOMORBİDLER, ÖZEL HASTA GRUPLARINDA KALP YETERSİZLİĞİ	561

Prof. Dr. Rasim Enar

Yaşlı Kalp ve Yaşlılarda Kalp Yetersizliği.....	569
Diyabetes Mellitus ve Kalp Yetersizliği.....	579
Anemi ve Kronik Kalp Yetersizliği.....	589

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİKLİ HASTALARDA

KALP YETERSİZLİĞİ.....	599
Kronik Böbrek Hastalığında KY Tedavisi.....	604
Kardiyorenal Sendrom.....	610
Böbrek Yetersizlikli Hastada Kalp Yetersizliğinin	
Farmakolojik Tedavisi.....	619
Gebelikte Kalp Yetersizliği.....	624

BÖLÜM 3.2.

SOLUNUM, KY'DE AKCİĞER TUTULUMU VE AYIRICI TANI	633

Prof. Dr. Rasim Enar

Sol Ventrikül Yetersizliğinin Akciğer Fonksiyonuna	
Etkileri.....	639
Sol Kalp Yetersizliğinde Pulmoner Belirtiler.....	641
Kalp Hastalığının Pulmoner Manifestasyonları.....	647
Kalp Yetersizliğinde Göğüs Radyografisi.....	651
Kritik Kardiyak Bakımda Pulmoner Hipertansiyon.....	655
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Tedavisi.....	670
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH).....	676

BÖLÜM 3.3.

UYKU APNESİ BOZUKLUĞU VE KALP YETERSİZLİĞİ	687

Prof. Dr. Rasim Enar

Obstrüktif Uyku Apnesi.....	687
Santral Uyku Dispnesi (SUA).....	691

BÖLÜM 3.4.**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ, POMPA YETERSİZLİĞİ
VE KARDİYOJENİK ŞOK 695***Prof. Dr. Rasim Enar*

A. Akut Miyokard İnfarktüsünde Pompa Yetersizliği 697
B. Kardiyojenik Şok 705
 Tedavi 709
 Kardiyojenik Şokta Yoğun Kritik Bakım..... 713

BÖLÜM 3.5.**GEBELİK KARDİYOMİYOPATİSİ 731***Yrd. Doç. Dr. Ali Doğan – Prof. Dr. Ali Ergin***BÖLÜM 3.6.****MİYOKARDİT 743***Prof. Dr. Rasim Enar***BÖLÜM 3.7.****İLERLEMİŞ KALP YETERSİZLİĞİ VE TEDAVİ
STRATEJİLERİ 757***Prof. Dr. Rasim Enar***BÖLÜM 3.8.****KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE ARİTMİLER 773***Prof. Dr. Serdar Payzin***BÖLÜM 3.9.****KARDİAK KAŞEKSİ..... 787***Dr. Gonca Gül Bozkurt – Prof. Dr. Rasim Enar***BÖLÜM 3.10.****KALP YETERSİZLİĞİNDE PSİKOLOJİK
FAKTÖRLER 797***Prof. Dr. Kemal Arıkan – Dr. Sinem Zeynep Başer***BÖLÜM 3.11.****KANSER HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER
HASTALIĞIN TEŞHİS VE TEDAVİSİ 801***Prof. Dr. Rasim Enar***İNDEKS 809**

AÇIKLAMALAR

Bazı bölümlerde ESC (Avrupa Kalp Cemiyeti), AHA/ACC (Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan Kardiyoloji Koleji) ve HFSA (Amerika Kalp Yetersizliği Cemiyeti) cemiyetlerinin çeşitli tavsiyeleri ve kanıtları sunulmuş, atıfta bulunulmuş veya kaynak gösterilmiştir. Bunların açıklamaları aşağıdadır.

2006 HFSA (Heart Failure Society of America) Pratik Kalp Yetersizliği Kılavuzu:

Tavsiyelerin gücünü sınıflandıran HSA sistemi:

- Tedavi veya uygulama: "Tavsiye edilmiştir": - Rutin bakımının bir parçası. Tedavinin istisnaları en aza indirilmelidir.
- "Düşünülmelidir": - Hastaların büyük bölümü girişimi almalıdır. Hastalara bireysel sağduyulu bazı uygulamalar müsaade edilebilir.
- "Düşünülebilir": - Tedavinin bireyselleştirilmesi indikedir.
- "Tavsiye edilmez": - Tedavi girişimi kullanılmamalıdır.

HFSA pratik KY kılavuzunda kullanılan kanıtların rölatif ağırlığı:

Kanıtların hiyerarşisi:

- Düzey A: Randomize, kontrollü, klinik çalışmalar. Tek çalışma sonuçları esas alınarak tayin edilebilir.
- Düzey B: Kohort çalışması ve olgu-kontrollü çalışmalar. Post-Hok analiz ve Meta-analiz, prospektif gözlemsel çalışmaları veya kayıtları.
- Düzey C: Uzman görüşü. Gözlemsel çalışmalar- epidemiyolojik bulgular.

(Journal of Cardiac Failure 2006;12:11-35)

2008 ESC (European Cardiology Society) Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisinde Kılavuz:

Tavsiye sınıfları:

- **Sınıf I (sI):** Belli bir tedavi ve işlemin, faydalı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar veya genel görüş varlığı.
- **Sınıf II:** Belli bir tedavi veya işlemin faydalı/etkin olduğuna ilişkin çelişkili veya farklı görüşlerin varlığı.
- **Sınıf IIa (sIIa):** Kanıtların /görüşlerin varlığı etkinlik / yararlılık yönündedir.
- **Sınıf IIb (sIIb):** Kanıtlar /görüşler faydayı/etkinliği daha az destekliyor.
- **Sınıf III (sIII):** Belli bir tedavi veya işlemin faydalı etkin olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği.

Kanıt düzeyleri:

- **Düzey A:** Veriler birden fazla randomize klinik çalışma veya metaanalizden elde edilmiştir.
- **Düzey B:** Veriler tek bir randomize çalışma veya randomize-olmayan büyük boyutlu çalışmalarda elde edilmiştir.
- **Düzey C:** Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, retrospektif çalışmalar kayıtlar (Registry çalışmaları).

(European Heart Journal 2008;29:2388-2442)

2009 AHA (American Heart Association)/ACC (American College of Cardiology Foundation) Erişkin Kalp Yetersizliği Teşhis ve Tedavisinin Kılavuzları:

Tavsiyelerde uygulanan sınıflama ve kanıtın düzeyi:

- **Sınıf I:** Fayda >>>Risk. Tedavi/girişim yapılmalıdır/verilmelidir.
Tedavi Verilmelidir, indikedir; etkili ve faydalıdır.
- **Sınıf IIa:** Fayda >> Risk. Tedavi/girişimin uygulanması/verilmesi makuldur.
Tedavinin uygulanması makuldur, etkili/faydalı olabilir, muhtemelen önerilebilir, indike olabilir.
- **Sınıf IIb:** Fayda ≥ Risk. Tedavi/girişim düşünülmelidir.
Düşünülebilir, makul olabilir, faydası/etkinliği, bilinmez/belirsiz/açık değildir veya saptanmamıştır.
- **Sınıf III:** Risk ≥ Fayda. Tedavi/girişim faydalı olmadığından, zararlı olabileceğinden uygulanmamalıdır/verilmemelidir.
Önerilmemeli kullanılmamalıdır, indike değildir, faydalı/etkili değildir, zararlı olabilir.
- **Düzey A:** Çoklu populasyonlar (yaş, cinsiyet, diyabet, geçirilmiş Mİ, KY hikayesi ve geçmişte aspirin kullanımı gibi farklı altgruplarda fayda/etkinlik ile ilgili kayıt veya klinik çalışmalardan sağlanan veriler) değerlendirilmiştir. Randomize klinik çalışmalar veya metaanalizler.
- **Düzey B:** Kısıtlı populasyonlar değerlendirilmiştir. Veriler tek randomize çalışma veya nonrandomize çalışmalardan alınmıştır.
- **Düzey C:** Çok kısıtlı populasyonlar değerlendirilmiştir. Sadece görüşler/deneyimlerin fikirbirliği, olgu çalışmaları veya standart bakımlar.

(JACC 2009;53:e1-e90)

TEMEL KALP YETERSİZLİĞİ

BÖLÜM 1.1	Kalp Pompası: Mekanikleri, Anatomi ve Sitoskeleton Yapısı <i>Prof. Dr. Rasim Enar</i>
BÖLÜM 1.2	KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMU Genel Bilgiler <i>Prof. Dr. Rasim Enar</i>
BÖLÜM 1.3	Epidemiyoloji, Prognoz ve Biyomarkerler <i>Prof. Dr. Rasim Enar</i>
BÖLÜM 1.4	Nörohormonal Kalp Yetersizliği ve Sol Ventrikülün Yeniden Biçimlenmesi (Remodeling) <i>Dr. Aysel Yakıcı – Prof. Dr. Rasim Enar</i>
BÖLÜM 1.5	Sistolik Fonksiyonları Korunmuş Kalp Yetersizliği <i>Prof. Dr. Mustafa Demirtaş – Doç. Dr. Murat Çaylı – Uzm. Dr. Mevlüt Koç</i>
BÖLÜM 1.6	İskemik Mitral Regürjitasyonu <i>Prof. Dr. Rasim Enar</i>
BÖLÜM 1.7	Kalp Yetersizliğinde Elektriksel Tedavi <i>Doç. Dr. İzzet Erdinler – Dr. Güçlü Dönmez</i>
BÖLÜM 1.8	Kronik Kalp Yetersizliğinin Cerrahi Tedavisi <i>Doç. Dr. Gürkan Çetin – Dr. Mete Gürsoy – Prof. Dr. Rasim Enar</i>
BÖLÜM 1.9	Kalp Yetersizliğinde Ekokardiyografi <i>Uzm. Dr. Yelda Tayyareci – Prof. Dr. Saide Aytekin</i>

Kalp Pompası:

Mekanikleri, Anatomi ve Sitoskeleton Yapısı

Prof. Dr. Rasim Enar

KALBİN FONKSİYONUYLA İLİŞKİLİ YAPISAL ÖZELLİKLERİ

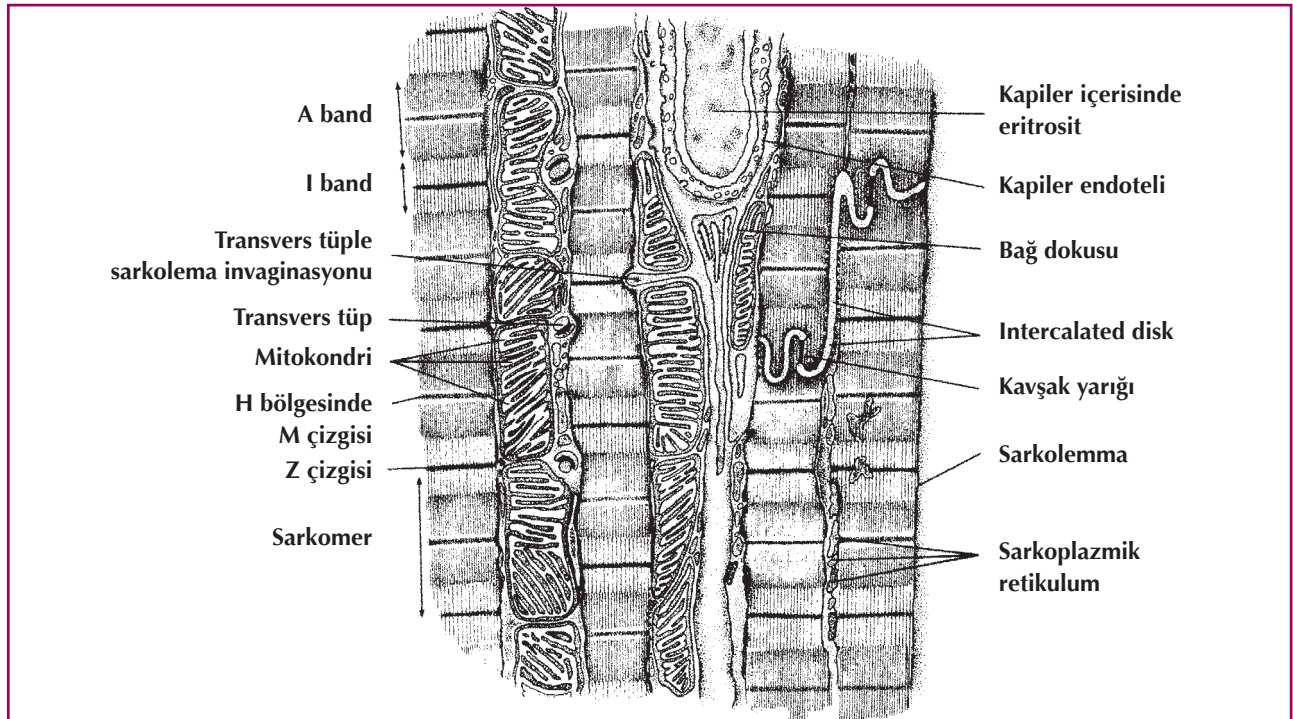
Kardiyovasküler sistem, vücuttaki tüm hücreler için gerekli olan oksijen ve besin maddelerini hücrelere taşıma, atık maddelerin ise uzaklaştırma görevlerine sahip bir sistemdir.

Miyokard Hücresi

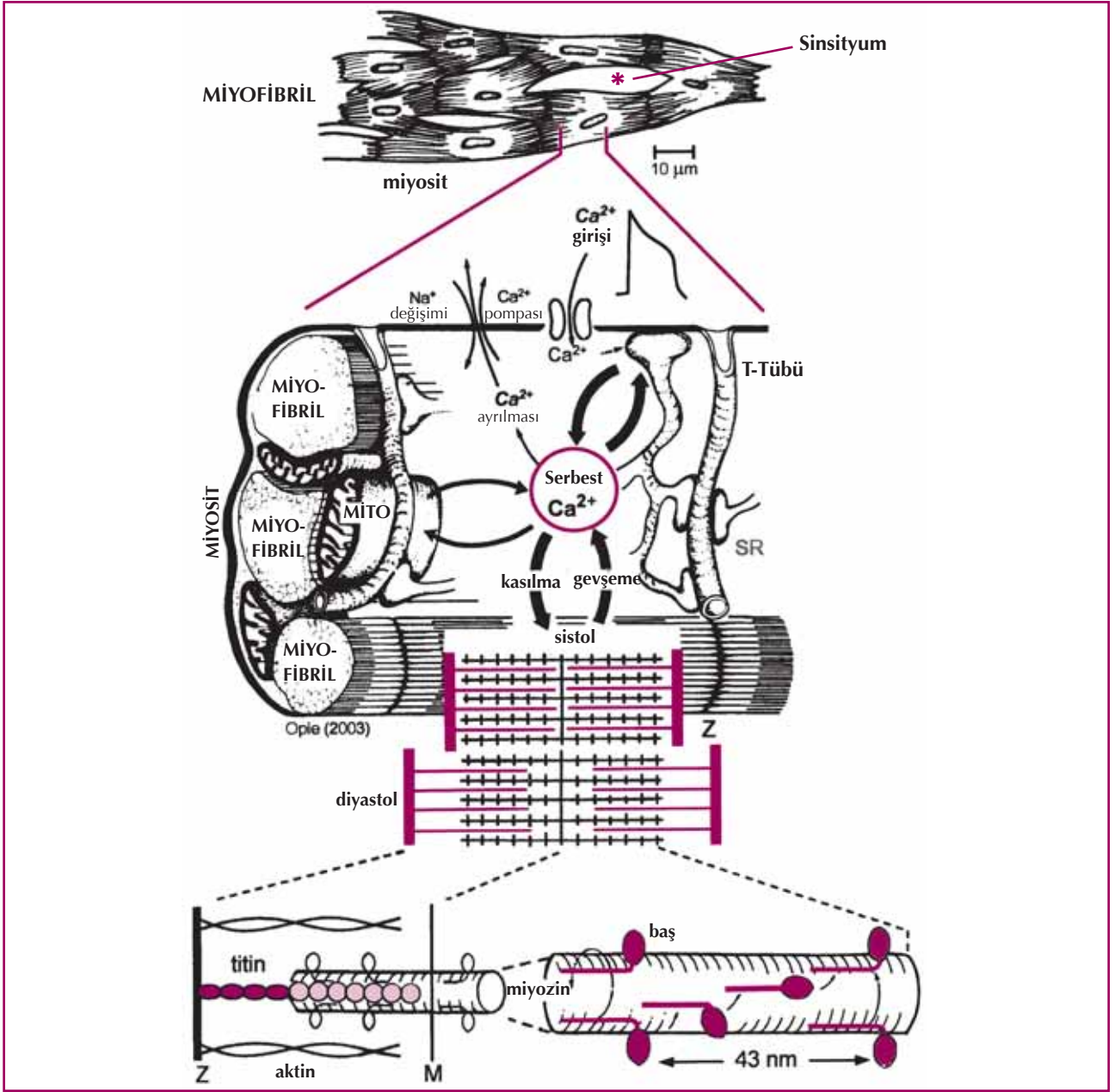
Kasılma özelliği ile kalbin pompa işlevini yerine getirmesini sağlayan miyokard hücreleri kalbin farklı kesimlerinde farklı özellikler taşır (**Şekil 3**). Örneğin atrial, ventriküler ve uyarı iletiminde görev yapan hücrelerin

farklı özellikleri varken, bunlar kendi içlerinde de farklı bölgelerde farklı özelliklere sahiptirler.

Kalpte birçok farklı tip hücre vardır, ventriküler miyosit kontraksiyon ile kanı vucuda doğru iter. Bireysel olarak ventriküler miyositler kalbin ağırlığının yarısından fazlasını oluştururlar, kabaca silindirik şeklinde dirler. Atriyumda olanlar oldukça küçük olup; çapı 10 micm 'den daha az, uzunluğu ise yaklaşık 20 micm kadardır. Ventriküler miyositler büyüktür, yaklaşık olarak çapı 10-25 micm, uzunluğu 50-100 micm ölçülmüştür. Yaşamın başlangıcında kalpteki miyosit miktarı çok yüksek sayıdadır muhtemelen 6×10^9 hücre. Milyonlar-



ŞEKİL 1. Kalp kasının elektron mikroskopundaki görünüşü.^{1,5}



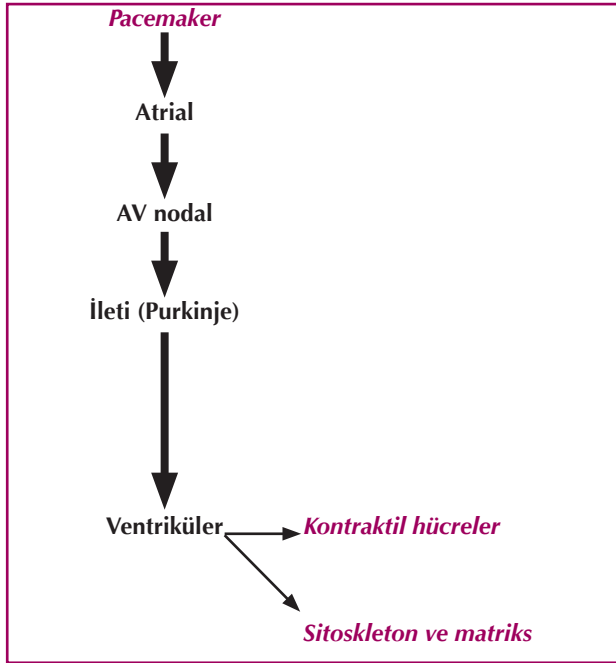
ŞEKİL 2. Miyosit haritası. Kontraktıl süreç sırasında miyokardiyal sitozoldeki kalsiyum iyon değişikliği başlıktır. Kalsiyum iyonu sarkoplazmik retikulumdan (SR) daha fazla kalsiyum salınımı "tetikler". Bunu sarkolemanın kalsiyum alımı belirler, sonuçta; kontraksiyon-relaksasyon siklusu başlamıştır. Kontraksiyon Aktin ve Miyozin etkileşimi ile sürdürülür. Miyozin başları, kalın miyozin gövdesinden fırlamıştır. Aktin filamentlerinin hareketini, "vurma" kabiliyeti sağlamaktadır. Titin dev bir molekül olup; miyozin moleküllerini destekleyerek bunların Z çizgilerine temasını ve elastikiyetini sağlar. MİTO: Mitokondri.^{1,5}

ca hücre yaşamın her yılı kaybedilmektedir. Dolayısı ile 100 yaşın üstündekilerde orijinal kalp hücre sayısının yaklaşık 1/3'ü kalmıştır.

Işık mikroskobu altında bu hücrelerin çapraz yivleri ve dallanmaları vardır. Her miyosit eksternal membran (sarkolemma; sarko - et, lemma - ince kabuk) ile bağlanmış ve çubuğa- benzer miyofibriller ile doludur (Şekil 1, Şekil 2). Miyofibriller kontraktıl elementlerdir. Miyosit sarkolemması invagine olarak yaygın tubuler şebeke

oluşturur (T tubuller) ve böylece ekstrasellüler boşluğu hücrenin içerisine doğru genişletir.

Miyokard hücreleri, çizgili kas hücreleri olmalarına rağmen, iskelet kası hücreleri ile aralarında birçok fonksiyonel ve yapısal farklılık vardır. Bununla beraber, heriki hücre tipinin de ihtiva ettiği kontraktıl elemanlar benzerdir; heriki hücre de Miyosinden oluşan kalın (A bandında) ve Aktinden oluşan ince filamentleri içeren sarkomerden (Z çizgisinden Z çizgisine) meydana gelmiştir (Şekil 3).



ŞEKİL 3. Kalbin hücreleri.

Miyozin, ağır ve hafif iki zincirden meydana gelir. Aktin ise, F ve G Aktin ve Tropomiyozin ile Troponin moleküllerini içerir (Şekil 1).

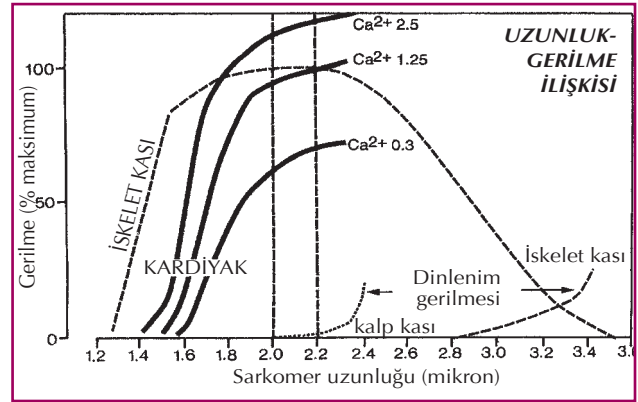
Troponin molekülleri: Troponin-I (inhibitör), Troponin-T (Tropomiyozine bağlanır) ve Troponin-C'den (kalsiyumu bağlar) oluşur.

İnce filamentler Z çizgisine bağlandıkları noktadan kalın filamentler ile birleştikleri noktaya doğru uzanırlar. İskelet kaslarında kısalma "Kayan lifler" mekanizması ile olur. Aktin filamentleri, bitişikteki komşu Miyosin filamentleri boyunca, araya giren çapraz köprülerin dönmesiyle kayarlar (Şekil 2).

İskelet kası ve kalp kasında "uzunluk-güç" ilişkisi benzerdir (Şekil 4).

- Önyük (preload); kontraksiyon başlamadan hemen önce kalp kasını belirli bir uzunlukta ve gerilimde tutan yükür. Kontraksiyondan hemen önce kas lifi uzunluğu ne kadar fazla, yani önyük ne kadar fazla ise kasılma gücü o kadar fazla olur. Elektron mikroskopisi ile Sarkomer uzunluğu tespit edilebilir.
- Kasılma başlangıcında, dinlenim halindeki sarkomerin uzunluğu 2 - 2.4 mikrometre arasında, ventrikül kasılma gücünün, en fazla olduğu gösterilmiştir (maksimal kasılma gücü). Anlamı; bu uzunlukta kalın ve ince filamentler maksimal düzeyde üst üste gelmiştir ve çapraz köprü bağlantısı en fazladır. Miyokard gerginliği ve yük artışı Troponin C'nin kalsiyuma afinitesini artırır.

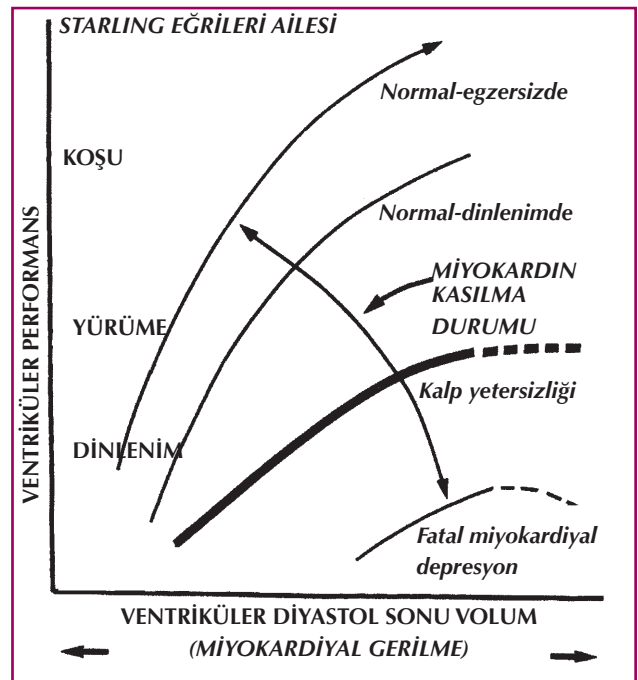
Sarkomer uzunluğunun miyofilamentlerin kalsiyuma duyarlılığını nasıl artırdığı net olarak bilinmemekle

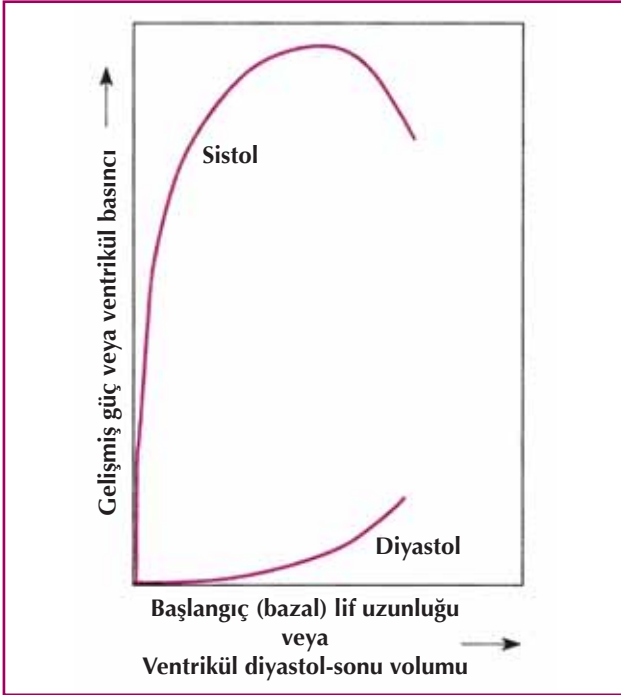
ŞEKİL 4. Sarkomer uzunluğunun gerilmeye etkisi.^{1,5}

beraber, ilgili görüşlerden birisi; ince ve kalın filamentlerin gerilme süresince kas lifi çapı daralırken birbirine daha yakın hale gelmesidir (Şekil 2).

Kas lifinin gücü, sarkomer optimal uzunluktan daha fazla gerildiği zaman maksimumdan azdır. Nedeni; filamentlerin daha az üst üste gelmesine bağlı çapraz köprülerin azlığıdır. Dinlenim halindeki sarkomer uzunluğu optimalden daha kısa olduğunda, ince filamentler birbirinin üzerine biner, efektif çapraz köprü sayısı azalır ve kontraksiyon gücü maksimale göre düşer.

- Kas lifindeki uzunluk-güç ilişkisi, "Frank-Starling prensibi" olarak tanımlanır. Bu prensip: İzole bir

ŞEKİL 5. Frank-Starling Prensibi: miyokard lifi uzunluk-güç ilişkisi ve ventrikül performansı.^{1,5} (Braunwald et al., 1968)



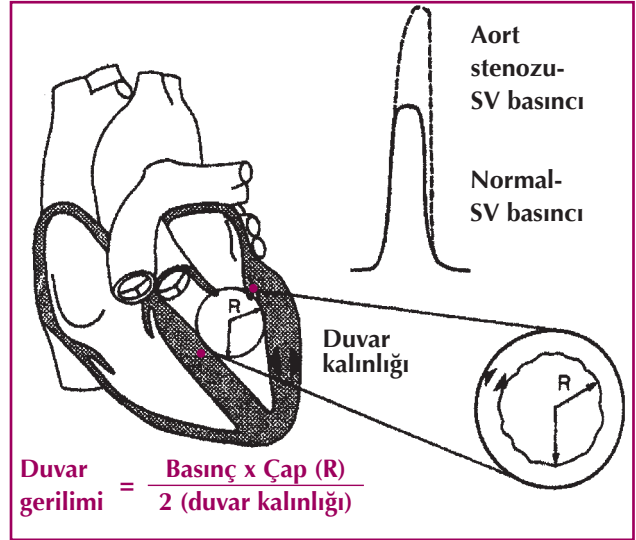
ŞEKİL 6. Miyokardiyal dinlenimde lif uzunluğu (sarkomer uzunluğu) ve ventriküler kontraksiyon sırasında gelişmiş ventriküler güç veya basınç arasındaki ilişki.^{1,5}

kas lifinde, kas lifinin uzunluk-güç eğrisi kullanılarak şematize edilirken, çalışan bir kalpte ise güç yerine; atım hacmi, ventriküler basınç, miyokardın dinlenim halindeki lif uzunluğu yerine; diyastol sonu ventrikül volümü ya da basıncı kullanılarak şematize edilebilir; üsteki eğri sistol sırasında volüm artışına karşılık basınç artışını gösterir (**Şekil 5**).

Şekil 5'de görüldüğü gibi alttaki eğri diyastol sırasında dolumun derecesiyle orantılı olarak ulaşılan zirve-basıncını gösterir.

Şekil 6 başlangıç miyokard lif uzunluğu (ya da başlangıçtaki ventrikül-volümü) ile güç (ya da basınç) arasındaki Frank Starling ilişkisini göstermektedir.

- Ventrikülde (SV), diyastoldeki basınç-volüm eğrisi, başlangıçta SV volumundeki önemli orandaki artışa karşılık, basınçta ise küçük bir artışa neden olacak şekilde oldukça düzdür. Ancak, SV sistolik basınç artışı düşük dolum basınçlarında bile önemli miktardadır. Bununla beraber SV'de, ventrikül içi yükselmiş volümlerde, diyastolik eğrideki keskin yükselişin kanıtı; SV artmış doluma rağmen daha az genişlemesidir.
- SV, normal bir kalpte maksimum güce 12 mm Hg dolum basıncında ulaşır. Bu, normal bir kalpte gözlenebilen en yüksek diyastolik basınçtır; bu basınçta sarkomer uzunluğu 2.2 mikrometredir.



ŞEKİL 7. Laplace Kanunu: Duvar gerilimi ve afterload ilişkisi. SV: Sol ventrikül, R = boşluk çapı.²

- Bununla beraber dinlenim durumundaki bir kalpte SV dolum basıncının 30 mm Hg ya çıkarılması ile oluşturulan güç en üst düzeydedir, bu koşulda
- SV diyastolik basıncı 50 mm Hg üzerinde olsa bile sarkomer uzunluğu 2.6 mikrometreden fazla olamaz; miyokardın gerilmesine karşı olan bu direnç muhtemelen dokunun kontraktile olmayan öğelerine bağlıdır (bağ dokusu), bunlar diyastolde kalbin aşırı yüklenmesini engeller.
- Genellikle SV diyastolik basıncı 0-7 mmHg'dir ve ortalama sarkomer uzunluğu 2.2 mikrometredir. Bu şekilde normal bir kalp, Frank-Starling eğrisinin çıkan kolunda çalışmaktadır.
- Kalp yetersizliğinde; Eğer kalp (SV), diyastol süresince dolan kan ile aşırı gergin hale gelirse, normal dilate olmamış bir kalpte SV her atımda aynı miktardaki volümü pompalayabilmek için, duvar gerilimi daha fazla artıracak, buna bağlı ihtiyaç duyduğu enerji miktarı da daha fazla olacaktır.

Bu: "SV duvarının yarı çapı ile transmural basınç değerinin çarpılması ile bulunan duvar gerilimini açıklayan "**Laplace kanunu**"na bir örnektir: "**SV duvar-kalınlığı X İntrakavite-basıncı X sabite**".

Laplace prensibi = SV duvar stresi/gerilimi.

Laplace kanunu, SV için duvar kalınlığına göre aşağıdaki gibi düzenlenmiştir (**Şekil 7**). Buna göre, SV duvar kalınlığına göre; Düzeltilmiş Laplace-kanuna göre:

$$(t = Pr/w);$$

(P): Transmural basınç; (r): Yarıçap;

(w): Duvar kalınlığı

Kalp kası, herhangi bir odaktan çıkan ve eşik-değeri geçen bir uyarının tüm miyokardın kasılmasını sağlayacak depolarizasyon dalgasını oluşturabilmek için fonksiyonel olarak sinsityum gibi çalışır ("*Ya hep Ya hiç*" prensibi).

Eksitasyon dalgasının kalp hücresinde ilerlerken, komşu hücreye yayılabilmesi için; heriki komşu hücre arasında bulunan sınırın elektriksel iletici özelliğine bağlıdır. Bitişik lifler arasındaki "*Intercalated-diskler*" ve yüksek iletkenlikli olan "*Gap- junctionlar*" (kavşak-yarığı) vardır (*Şekil 1*). Bir hücreden diğerine kardiyak uyarının iletilmesini kolaylaştıran bu kavşaklar, bitişik hücrelerin sitozölü ile devam eden "*konnekzon*"lardan (bağlantı bölgesi), hekzagonal yapılardan (6-köşeli) oluşmuştur.

Kavşak-yarıkları hem komşu hücreler ile mekanik bağlantıyı, hem de elektrik akımı ve küçük moleküllerin iletimini sağlar. Oluşturdukları düşük dirençli yol sayesinde herhangi bir yerden kalbe gelen uyarı tüm kalbe kolayca yayılır.

Kavşak-yarıklarında başlıca 3 tip kanal proteini vardır. Bunlar "*Connexin*" 40, 43, 45'tir. Connexin-40 insanda sinoatriyal düğüm, AV düğüm, atriyum, subendokardiyum ve purkinje liflerinde bulunur. Connexin-43, atriyum ve ventrikülde yoğundur, sinoatriyal ve atriyo-ventriküler düğümlerde çok azdır. Hipertrofik kalpler ya da miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ventrikülde Connexin 43'ün azalması aritmilerde önemli rol oynadığı düşünülmüştür.

Connexin-45 atriyum ve ventrikülde iletiden sorumlu hücrelerde bulunur.

Kalp dokusunda uyarının iletimi; liflerin uzun aksına paralel yönde, uzun aksa dik olana göre daha hızlı ilerler.

Kavşak-yarıkları, birbirleriyle uzunlamasına ilişkili olan lifler arasındaki sınırdaki bulunur, yan-yanaya uzanan miyokard lifleri arasında kavşak-yarığı seyrek ya da hiç bulunmaz, ayrıca kavşak-yarıkları kalp hücrelerinin tümünde aynı yoğunlukta bulunmaz.

• Kalp kası ve iskelet kası arasındaki bazı farklılıklar:

(a) Kalp kasında sinsityum bulunur, (b) iki doku arasındaki mitokondri sayısı farklıdır, iskelet kası liflerinde daha az miktarda mitokondri bulunur. Kalp kasının ise, hayat boyu tekrarlayan kontraksiyonları sonucunda, devamlı oksijene ihtiyaç olduğundan kalp kasında mitokondri miktarı oldukça fazladır.

Substratların (lipidler ve glikoz) hızlı oksidasyonu sonucunda (aerobik, anaerobik glikoliz, beta-oksidasyonla lipoliz) sentez edilen ATP ile miyokardın enerji ihtiyacı hızla karşılanabilir; çünkü kalp kasında oksidatif fosforilasyon için gerekli enzimleri içeren çok sayıda mitokondri vardır.

Miyokard aynı zamanda, metabolik ihtiyacı için ge-

rekli olan kaynağı ve yeterli oksijeni sağlayabilmek için zengin kapiller ağına sahiptir. Bu nedenle miyokardın kapiller-hücre difüzyon mesafesi kısadır. Oksijen, CO₂ ve metabolik atıklar kapillerler ve miyokard hücreleri arasında hızlı hareket edebilirler.

Kapiller kan ile miyokard hücreleri arasındaki madde değişimi ile ilişkili elektron mikroskopisinde Z çizgisinde miyofibrilin sarkolemmasının derin invajinasyonları görülebilir (*Şekil 1*). Bu sarkolemmal invajinasyonlar "*Transvers-tubuler*" ya da "*T-tubuler*" sistemleri oluşturur (*Şekil 2*).

Bu T-tubullerin lumeni intersitisyel sıvı ile dolu olup devamlılık gösterirler ve "*Eksitasyon-Kontraksiyon*" çiftleşmesinde anahtar rol oynarlar.

Anatomik olarak, sarkoplazmik retikulum (SR) ince bir ağıdır ve baştan başa miyositlere dağılır, sarkolemaya oldukça benzeyen iki-tabaka lipid ile ayrılır. SR T-tubullere çok yakın durur.

Miyofibrillerin etrafında küçük çaplı sarkotubullerden oluşan sarkoplazmik retikulum ağı mevcuttur (*Şekil 1*).

Sarkoplazmik retikulum tubulleri sarkolemmanın iç yüzü boyunca uzanırlar veya T-tubullerin etrafına sarılır. Sarkoplazmik retikulumun yassı elementleri T-tubul sisteminin üst kesimine ve sarkolemma yüzeyine yakın bulunur. Böylece genişlemiş Sarkoplazmik retikulum alanları "*subsarkolemmal sisterna*" veya "*Kavşak-Sarkoplazmik retikulum*" olarak adlandırılır ve kontraktıl siklusu başlatan kalsiyumun kalsiyum kanallarından salınımını sağlar (*Şekil 2*).

Sarkoplazmik retikulumun longitudinal kısmı dalıyan-tüpleri içerir, bunlar relaksasyonu başlatan kalsiyumun geri alımı ile ilişkilidirler (böylece sitozolik kalsiyum konsantrasyonu azalarak relaksasyona neden olur).

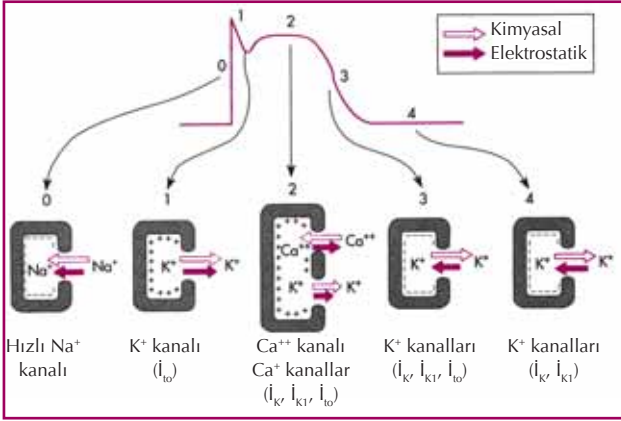
Sarkolemma; içinde sitoplazma, hücre içi organellerini, dışında ise intraselüler sıvı ve proteinleri ihtiva eder. Sıvı kısmı sitozol olarak adlandırılır. Kardiyak kontraksiyon ve relaksasyonda sitozol kalsiyumu artış ve azalma gösterir, proteinleri ise enerji temininde rol alan enzimleri içerir (*Şekil 1*).

EKSİTASYON – KONTRAKSIYON ÇİFTİ

Kalp kası, iskelet kası (kardiyomiyosit) ve nöronlar gibi uyarı oluşturabilen (aksiyon potansiyeli oluşturabilen) yarı-otomatik hücrelerdir.

Kalpteki elektriksel aktivite kendiliğinden ve düzenli olarak aksiyon potansiyeli üretebilen sinoatriyal düğümden başlar.

Sinoatriyal düğüm bu özelliği nedeniyle *kalbin doğal Pace-makeri*' (Doğal kalp-pili) olarak adlandırılır. Sinoatriyal düğümden çıkan uyarı önce heriki atriyuma son-



ŞEKİL 8. Kardiyak Aksiyon Potansiyelini oluşturan iyonik akım ve kanalların prensibi:

Faz 0: Kimyasal ve elektrostatik güçler ile hücre içine sodyum girişimi; hızlı kanallar girişini hızlandırmakta ve kalp hücresinin aksiyon potansiyelinin yükselişini meydana getirir.

Faz 1: Kimyasal ve elektrostatik güçlerin herikisinde hücreden potasyum çıkışını I_{K1} kanalları ile artırarak erken, parsiyel repolarizasyonu oluşturur.

Faz 2: Plato sırasında; kalsiyum kanalları ile net kalsiyum girişi I_K , I_{K1} ve I_{K2} kanalları ile potasyum çıkışı ile dengelenmiştir.

Faz 3: Kimyasal güçler potasyum çıkışını I_{K1} ve I_{K2} kanalları ile artırmakta, elektrostatik kuvvetler ile aynı kanallarla potasyum girişini artırmaktadır.

Faz 4: Kimyasal güçler I_K ve I_{K1} kanalları ile potasyum çıkışını artırmakta; böylece, elektrostatik güçler ile aynı kanallarla hücreye potasyum girişini artırmaktadır.^{1,5}

rada AV-düğümünden geçerek, uyarı hızı yüksek purkinje lifleri ile heriki ventriküle yayılır.

Sinoatriyal düğüm dışında kalbin kendiliğinden elektriksel uyarı oluşturabilen hücreleri de vardır. Bunlar Atriyoventriküler-kavşak hücreleri ve Purkinje lifleridir. Atriyum ve ventrikül kası hücreleri ise akım-güç oluşturmak için dış uyarıya bağımlıdır. Sinoatriyal düğüm, uyarı üretim hızı en yüksek olduğundan kontrolü elinde tutar (dominant pacemaker özelliği). Eğer herhangi bir sebeple sinüs hızı düşerse diğer bölgelerden uyarı çıkmaya başlayıp kalbin elektriksel aktivitesinin kontrolünü bu odaklar ele geçirebilir.

Aksiyon potansiyeli; hücre spontan, veya dış uyaranlarla uyarıldıktan sonra hücre içi ve dışı arasında cereyan eden iyon (Na, K, Ca) akımları sonucunda hücre zarında değişen elektriksel aksiyon potansiyeli meydana gelir.

Kalp hücrelerinde aksiyon potansiyelinin 4 evresi vardır (**Şekil 8**).

Ancak yapısal ve moleküler farklılıklar nedeniyle kalpteki farklı hücrelerde bu evreler farklılık gösterebilir.

Hızlı depolarizasyon evresi (Faz 0): Bu evre, sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (T ve L tipi) aktivasyonu sonucunda hücre içine giren kalsiyum ile sağlanırken, atriyum ve ventrikül kası ile purkinje liflerinde ise voltaj bağımlı hızlı sodyum kanallarının aktivasyonu olur.

Sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümde dinlenimde membran potansiyeli (-60 mV), hızlı sodyum kanallarının aktivasyonu için gerekli eşik (-65 mV) potansiyelin üzerindedir. Bu nedenle bunlar işlevsel sodyum kanalı ihtiva etmezler.

Kardiyak miyosit ve purkinje liflerinde ise dinlenimde membran potansiyeli -90 mV düzeyindedir, bunlar voltaj bağımlı hızlı sodyum kanalları içerir, sodyum iyonlarının akımı hızlı olduğundan bunlarda aksiyon potansiyelinin bu evresinde depolarizasyon hızı yüksektir. Kalsiyum kanallarının aktivasyon ve inaktivasyon hızı ise daha düşük olduğundan sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerde depolarizasyon hızı daha düşüktür.

Erken repolarizasyon evresi (Faz 1): Sodyum kanalları zamana ve voltaja bağlı olarak kapanır, geçici dışa-doğru potasyum kanalları aktive olur. Böylece Hücre-dışına potasyum iyonu çıkışıyla pozitif yük kaybeden hücrenin potansiyeli yaklaşık olarak sıfıra düşer.

Plato evresi (Faz 2): Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (Özellikle L tipi) aktive olur. Potasyum çıkışı sürerken hücre içine kalsiyum girişi başlar. Bu kanalların inaktivasyonu yavaş olduğu için zar potansiyeli 100 ms süre kadar 0 mV civarında kalır ve plato oluşturur.

Repolarizasyon evresi (Faz 3): Bu evrede voltaj bağımlı, gecikmiş dışa-doğru elektrostatik güçler, kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları aktive edilir. Potasyum iyonu çıkışıyla hücre içi potansiyeli daha negatif bir değere inmeye başlar.

Hiperpolarizasyon evresi (Faz 4): Repolarizasyon-daki değişikliklerin yavaş inaktive olması ile membran potansiyeli dinlenim durumundan daha negatif olur.

Bu dönemde aktive olan içeri doğrultucu potasyum kanalları ile hücre zarı dinlenim durumuna getirilir.

Kalbin normal elektriksel aktivitesi için Na, K, Ca konsantrasyonlarının optimal düzeyde olması gerekir.

- Sodyum, yokluğunda kalbin uyarılabilirliği kaybolur ve kalp durur, çünkü aksiyon potansiyeli ekstraselüler sodyum iyonuna bağlıdır. Bunun aksine dinlenim membran potansiyeli membranın heriki tarafındaki sodyum iyon konsantrasyonu farkından bağımsızdır.
- Ekstraselüler potasyumdaki azalma miyokardiyal eksitasyon ve kontraksiyon üzerinde çok az etkilidir. Buna karşılık ekstraselüler potasyum iyonu artışı eğer yeteri kadar fazla miktardaysa depolarizasyona sebep olur ve miyokard hücresinin uyarılabilirliği kaybolur ve kalp diyastolde durur.
- Kalsiyum iyonu, da kardiyak kontraksiyon için temeldir. Ekstraselüler sıvıda kalsiyumun azalması kontraktıl gücün azalmasına ve kalbin diyastolde

durmasına sebep olur. Buna karşılık ekstraselüler kalsiyum iyon artışı kontraksiyon gücünü artırır ve çok yüksek konsantrasyonlarda, kalbin sistolde durmasına sebep olur. Serbest intraselüler kalsiyum, miyokardın kontaktilitesinden sorumludur.

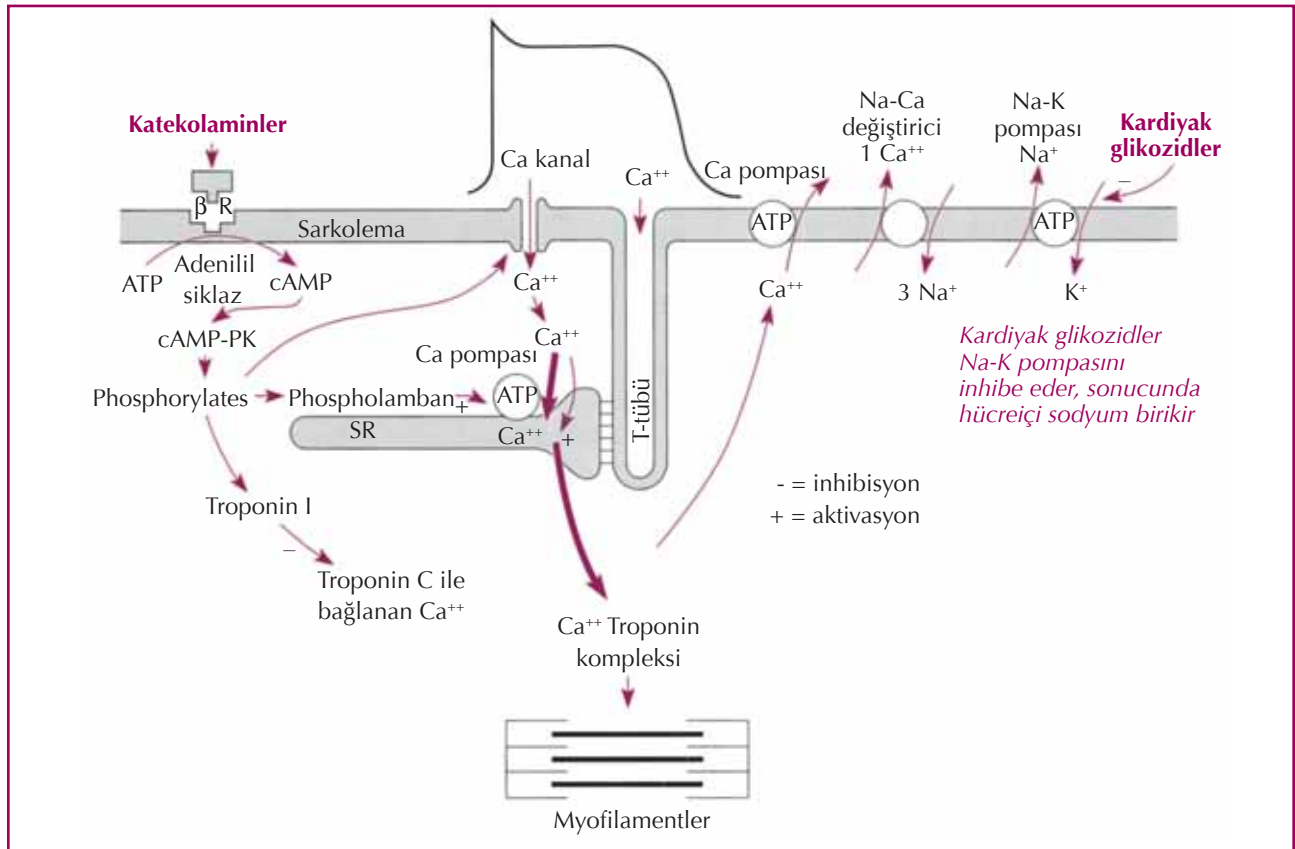
Başlangıçta eksitasyon dalgası, miyokardiyal sarkolemma boyunca hücreden hücreye kavşak-yarıkları yoluyla yayılır. Eksitasyon aynı zamanda T-tüpleri ile hücre içerisine de yayılır.

Aksiyon potansiyeli ile hücre içi artan kalsiyumun kaynağı intersitisyel sıvı ve hücre içi kalsiyum depolarıdır (sarkoplazmik retikulum). Aksiyon potansiyelinin plato fazında (faz 2) sarkolemmadaki kalsiyum geçirgenliği artar. Kalsiyum akımı, elektrokimyasal gradienti azaltır, içeri-doğru yavaş akımdan büyük oranda sorumludur. Kalsiyum, içeriye sarkolemmadaki kalsiyum kanallarından ve invajinasyonlar, T-tüplerinden, girer. Kalsiyum kanallarının açılmasına; cAMP bağımlı proteinkinaz ile kanal proteinlerinin fosforilasyonu neden olur.

Ekstraselüler kalsiyumun başlıca kaynağı intersitisyel sıvıdır. Ekstraselüler boşluktan hücre içine giren kalsiyum miktarı miyofibril kontraksiyonunu uyarmak için yeterli değildir, ancak intraselüler depolardan (sar-

koplazmik retikulum) kalsiyum salımını da tetikler, böylece sitozolik sebest kalsiyum, dinlenim düzeyinden daha yüksek konsantrasyona çıkar, eksitasyon süresince Hücre içi artan serbest kalsiyum, troponin C'ye bağlanır ve molekülün şeklini değiştirerek Tropomiyozin ile etkileşerek çapraz köprüleşmeye yol açan, aktin ve miyozin arasındaki aktif bölgeleri serbestleştirir (**Şekil 2**).

- Katekolaminler, hücre içine kalsiyum (Ca) hareketini, cAMP bağımlı proteinkinaz yoluyla kalsiyum kanallarının fosforilasyonunu sağlayarak artırır. Ayrıca, kalsiyuma karşı miyokardın duyarlılığını artırarak kontraktıl güç (kontraktilite) artışını sağlar, sitozolik kalsiyum artışı ekstraselüler kalsiyumun artışı ya da sarkolemmadaki sodyum gradientinin azalması ile de sağlanabilir. Sodyum gradienti, sodyumun intraselüler artışı ya da ekstraselüler azalması ile düşebilir.
- Kardiyak glikozidler intraselüler sodyumu, Na-K pompasını inhibe ederek artırabilir. Artmış sitozolik sodyum, Na-Ca değişimini tersine çevirir. Düşük ekstraselüler sodyum konsantrasyonu, hücre içine sodyum girişini azaltır, böylece kalsiyum ile daha az miktarda sodyum değişimi olur (**Şekil 9**).



ŞEKİL 9. Kalp adalesinde eksitasyon-kontraksiyon çiftleşmesinde Ca^{++} hareketlerinin çizimi: İnteritisyel sıvıdan kalsiyumun (Ca^{++}) içeriye akımı sarkoplazmik retikulumdan (SR) kalsiyum salımını tetikler. Serbest sitozolik Ca^{++} miyofilamentlerin kontraksiyonunu aktive eder (sistol). Relaksasyon (diastol) Ca^{++} nın geri-alımı sonucundadır; intraselüler Ca^{++} nın, Na^{+} - Ca^{++} değişirici ve sınırlı derecede Ca^{++} pompası ile ihracı. Kısalt: cAMP-PK: Sıklık AMP-bağımlı protein kinaz, BR: Beta adrenerjik reseptörler, cAMP: Sıklık adenosin monofosfat.⁵

Yükselmiş gerilim, ekstraselüler Ca^{2+} 'da düşüşe, sarkolemmadaki gradient de artışa neden olabilir, miyokard hücrelerine kalsiyum girişini engelleyen kalsiyum-kanal blokerlerinin alınması ile intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonu azalır.

Sistolun sonunda, kalsiyum akışı durur ve sarkoplazmik retikulum kalsiyum salınımı için daha fazla uyarılamaz. Sarkoplazmik retikulum bir de ATP bağımlı, Fosfolambanı uyaran Kalsiyum-pompası ile de kalsiyum alır.

Fosfolamban, cAMP bağımlı protein kinaz ile fosforilize edilir. Troponin I' nin fosforilasyonu ise aktin ve miyozin arasındaki etkileşim bölgesini bloke eden kalsiyum bağımlı Troponin C yi inhibe eder, böylece relaksasyon olur (Diyastol).

Kardiyak kontraksiyon ve relaksasyon katekolaminler ve adenil siklaz aktivasyonu ile hızlanır. cAMP deki yükselme sarkolemmadaki Ca^{2+} kanallarını fosforile eden cAMP bağımlı proteinkinazı aktive ederek hücre içine kalsiyum akışına izin verir ve böylece kontraksiyonu hızlandırır. Ayrıca, sarkoplazmik retikulum kalsiyum alımını artıran Fosfolamban, ve Troponin C'nin Ca^{2+} 'a bağlanmasını inhibe eden Troponin I' yi fosforilize ederek de relaksasyonda hızlandırır.

cAMP bağımlı proteinkinazın fosforilasyonu genellikle hem kontraksiyon hem relaksasyon hızını artırır.

Mitokondri tarafından da kalsiyum alımı ve salınımı yapılır, ancak bu olay, Eksitasyon-Kontraksiyon çiftleşmesine etki edebilmesi için çok yavaştır, mitokondriler

sadece çok yüksek intrasellüler kalsiyum düzeylerinde önemli miktarda kalsiyum alımı yapabilir.

Kontraksiyonu başlatmak için, hücreye giren kalsiyum diyastol süresince uzaklaştırılmalıdır. Bu uzaklaştırma öncelikle Na-Ca değişimi ile sağlanabilir (3 Na iyonun karşılık 1 Ca^{2+}). Kalsiyum, aynı zamanda sarkolemmadan transportunu sağlayan ATP -kullanan elektrojenik pompa ile de uzaklaştırılabilir (Şekil 9).

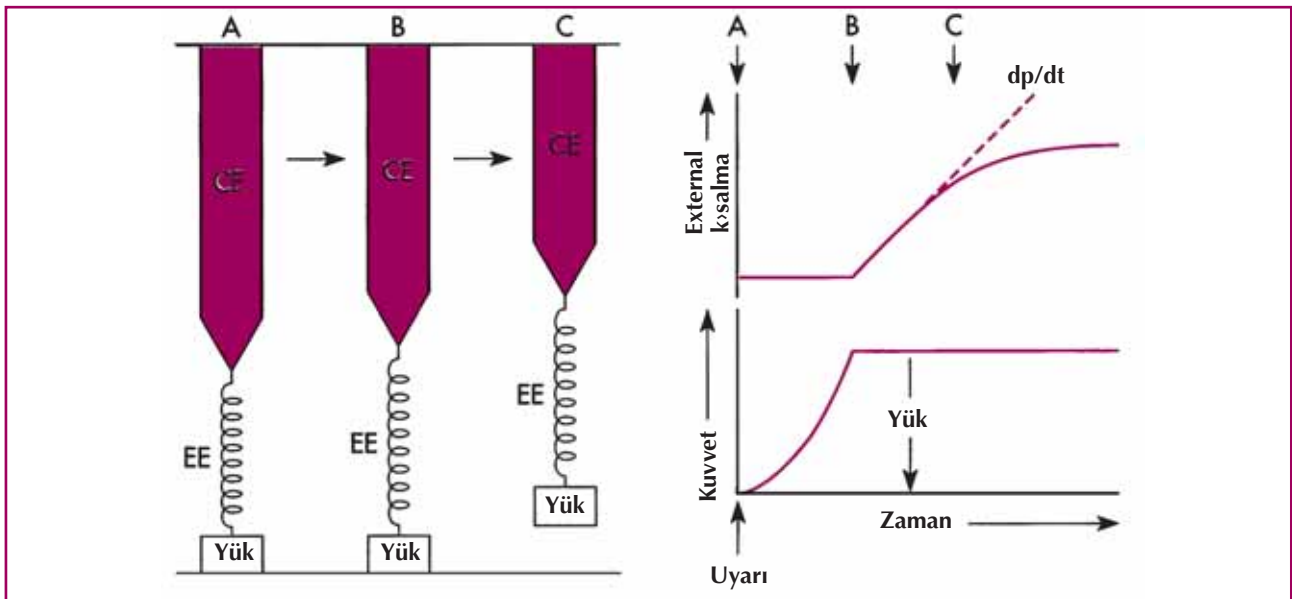
MİYOKARD KONTRAKTİLİTESİ VE KONTRAKSİYON MEKANİĞİ

Kalbin sistolik fonksiyonlarını etkileyen en önemli faktörler; ön ve ardyük, kontraktilete, inotropik durum ve kalp hızıdır. Ventiküler kontraksiyonun senkronizasyonu, diyastolik fonksiyon, atriyal-katki, nörojenik kontrol ve renin-angiotensin sistemi diğer önemli faktörlerdir.

Kontraktilete; mevcut ön ve ardyüklerde kalbin performansının göstergesidir. İzometrik ve izotonik kontraksiyon ve preload, afterload kavramlarını iyi anlamak için, oluşturulmuş mode Şekil 10' da gösterilmiştir.

Bu modele göre kasın üç komponenti vardır:

- (1) Kontraktıl element; kasın kasılma özelliği olan aktif komponentidir.
- (2) Seri elastik element; kas lifinin kısılmasıyla pasif olarak gerilen komponenttir.
- (3) Paralel elastik element; kasın istirahat halindeyken gerginliğini sağlayan komponenttir.



ŞEKİL 10. Papiller kasın dinlenimde preload (izometrik) ve afterload (izotonik) artışında kontraksiyonu. EE: elastik element, CE: kontraktıl element. A: Dinlenimdeki kas.

B: E'nin gerilmesi ile CE'nin parsiyel kontraksiyonu (kontraksiyonun eksternal izometrik fazı ve kısalması yoktur).

C: CE'nin daha fazla kasılması; eksternal kısalma ve afterloadu kaldırma. Kısalma eğrisini başlangıç yükselişinin tanjantı (dp/dt) başlangıç kısalma hızının sağındadır.^{1,5}

Hill'in kas modeli: Şekil 10'da sunulduğu gibi; A-noktası ön yükün sorumlu olduğu başlangıç geriliminin dinlenim durumunu gösterir. Kas lifi uyarıldığı zaman kasın eksternal uzunluğu değişmeden oluşan kasılma izometrik kasılma (B-noktası).

- Sistemin yüksekliğinde (kasın eksternal uzunluğu) değişme olmadan seri elementte gerilme meydana gelir. Bu gerilme de dış ortama kuvvet olarak yansır. İzometrik kasılmada kuvvet-zaman eğrisine bakıldığında zaman kas lifinin kasılma başlangıcındaki uzunluğu, artırılırsa sistemin oluşturduğu maksimum kuvvet de artar.
- Kas lifinin uyarılma sıklığının artışı da maksimum kuvvetin oluşması için geçen süreyi kısaltır, yani daha fazla kuvvete daha kısa zamanda ulaşılır.

Bu model çalışan bir kalbe uyarıldığında, **izometrik kasılma**; mitral kapağın diyastol sonunda kapandığı ve henüz aort kapağın açılmadığı, sol ventrikül basıncının aort basıncını geçip, aort kapağı açılma kadar geçen sürede gerçekleşir.

- Kontrakasyondan hemen önceki kas lifi uzunluğu, ventrikül diyastol sonu volümünü yansıtır ve buna göre; diyastol sonu volümünün artması ya da kalp hızının yükselmesi daha güçlü izometrik kontrakasyona neden olur.

Hill modelinde, seri elementteki gerilim artarak sistem ucundaki yüke eşitlenmesi ile sistem kısalmır, oluşan kuvvet sabit kalır ve **izotonik kasılma** gerçekleşir (C noktası).

- İzotonik kasılmanın gerçekleşmesi için sistemin yenmesi gereken yük, **ardyük** (*afterload*) olarak tanımlanır.

Ardyük ve hız birbiriyle ters ilikilidir. Bu nedenle yük olmadığında hız maksimaldir. Eğer ardyük artarsa sistemin bu yükü yenmesi için gereken gerilime ulaşma zamanı ve izometrik kasılma dönemi uzar. Ardyük arttıkça ventrikül kontrakasyon hızı azalır ve ardyük belli bir değere ulaştığında sistem bu yükü yenemez ve kısalmaz. Kısılmanın olmadığı ardyük değerinin yaklaşık yarısında oluşan güç ve yapılan iş maksimumdur.

- Sonuçta ardyük artışıyla oluşan güç ve yapılan iş başlangıçta artar ancak yük artmaya devam ettikçe güç ve iş azalır.

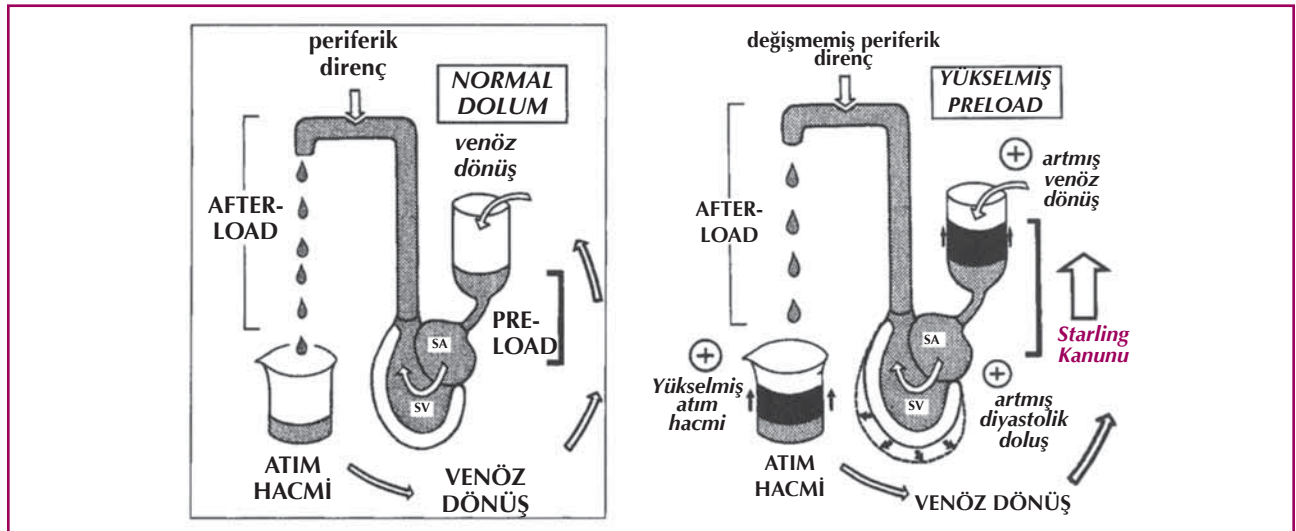
- Önyük (*Preload*), kontrakasyon başlamadan hemen önce sol ventrikül gerilimine, ardyük ise aort kapaklarının açık olduğu süredeki aort basınca karşılık gelir.

Ön ve ardyük vasküler sistemin özellik ve davranışlarından etkilenebilir.

Önyükü etkileyen faktörler sol ventriküle diyastol boyunca gelen ve sistol sonunda ventrikülde kalan kan miktarıdır. Diyastolde kalbe gelen kan miktarını diyastolik dolum, atriyal katkı, intratorasik ve intraperikardiyal basınçlar etkiler (Şekil 11).

Önyük sol ventrikülün diyastolik yüksek dolumu ile artırılabilir. Düşük diyastol sonu volumlerde, diyastolik dolum basıncındaki artış, bir sonraki kontrakasyonda, optimal önyükte maksimal sistolik basınca ulaşmaya kadar, daha fazla sistolik basınç sağlar.

Diyastolik dolumun daha fazla artması basınçta daha fazla artışa sebep olmaz, çok yüksek dolum basıncında sistolde ulaşılacak en yüksek ventrikül basıncı azalır. Sabit önyükte (*afterload*), daha yüksek sistolik basınca, ventriküler kontrakasyon sırasında ardyükteki (*preload*) artışla ulaşılabilir.



ŞEKİL 11. Basitleştirilmiş dolaşım modeli, normal dolum, artmış ard-yük. Sol: Venöz dönüş preload (ard yük)'u sağlar. Afterload (ön-yük) periferik damar direnci (sistemik) ile düzenlenir. **Sağ:** Atım hacmi ve kalp debisine ard-yük artışının etkileri. SV volumuna etkisi işaret edilmiştir.² SV: Sol ventrikül, SA: Sol atriyum.²

- Ardyükün belirleyicileri aortik impedans, periferik damar direnci, arteriyel duvar direnci (arteriyel stiffness), aortadaki kan volümü ve kanın vizikositesidir. Ayrıca diyastol sonu volüm yani önyük de, ardyükün belirleyicilerindendir.

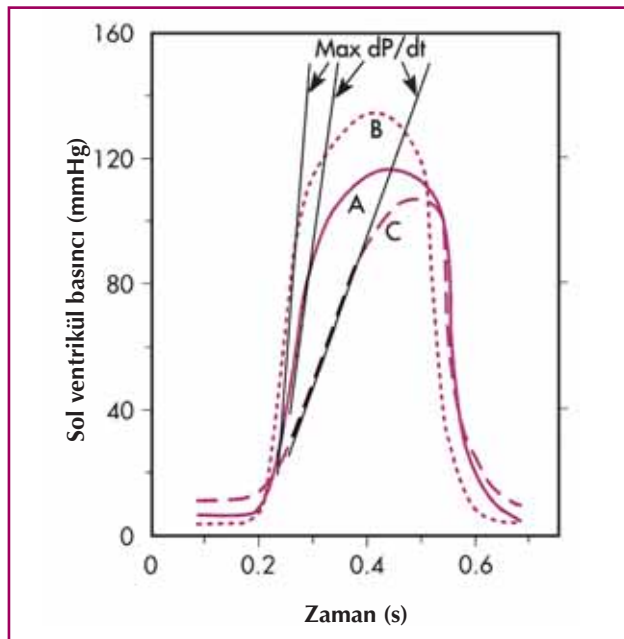
Laplace yasasına göre diyastol sonu volüm ventrikül çapını belirlediği için çapa bağlı bir sonraki kontraksiyon başlangıcındaki duvar gerilimini belirler. Ardyükteki artış, sol ventrikülün aort kapağı açabilmesi için gerekli daha fazla gücü oluşturamayacak düzeyde ise; SV gerilimi artarak, gerekli fazla güç oluşuncaya kadar daha yüksek maksimum sistolik basınç sağlar. Bu noktada ventrikül sistolü tamamen izometriktir, periferik kan pompalanmaz ve bu nedenle sistol süresince ventrikülde volüm değişikliği olmaz. Bu durumda sol ventrikülün sağladığı maksimum basınç maksimum izometrik güçtür.

Optimal dolum volümünün altındaki önyüklerde, önyükteki artış maksimum izometrik gücün daha fazla olmasını sağlayabilir.

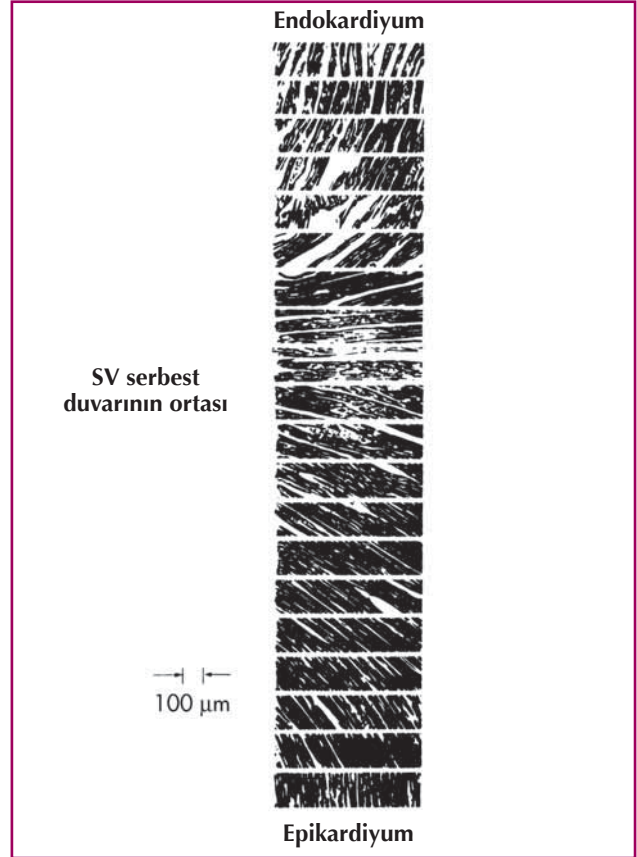
Kontraktilitede artış katekolaminler ve dijital gibi belirli ilaçlarla ve kontraksiyon sayısı artışı ile sağlanabilir. Kontraktilitede artış kontraksiyon hızında ve gücünde artışa neden olur.

Miyokard Kontraktilitesinin Göstergeleri

Miyokard kontraksiyonunun bir göstergesi de ventrikül basınç eğrisinden elde edilebilir (Şekil 12).



ŞEKİL 12. SV basınç eğrisinin yükselen bacağına tanjant çizilen doğru maksimal dp/dt 'nin değerini göstermektedir. A: Kontrol, B: Hiperdinamik kalpte epinefrin sonrası. C: Hipodinamik kalp (kalp yetersizliği).^{5,1}



ŞEKİL 13. SV duvarının kas liflerinin yönü- Elektron mikroskopu fotoğrafı: SV sistolunda SV serbest duvarının ortasında lif açıları; düzlem açıları.

Epikardiyuma; paralel kesitler alınmıştır, endokardiyumda lif açısı endokardiyuma 90°'dir (diktir). Duvarın ortasında epikardiyuma ise epikardiyuma 0°-90° (paralel ve dik) seyredir.^{1,5}

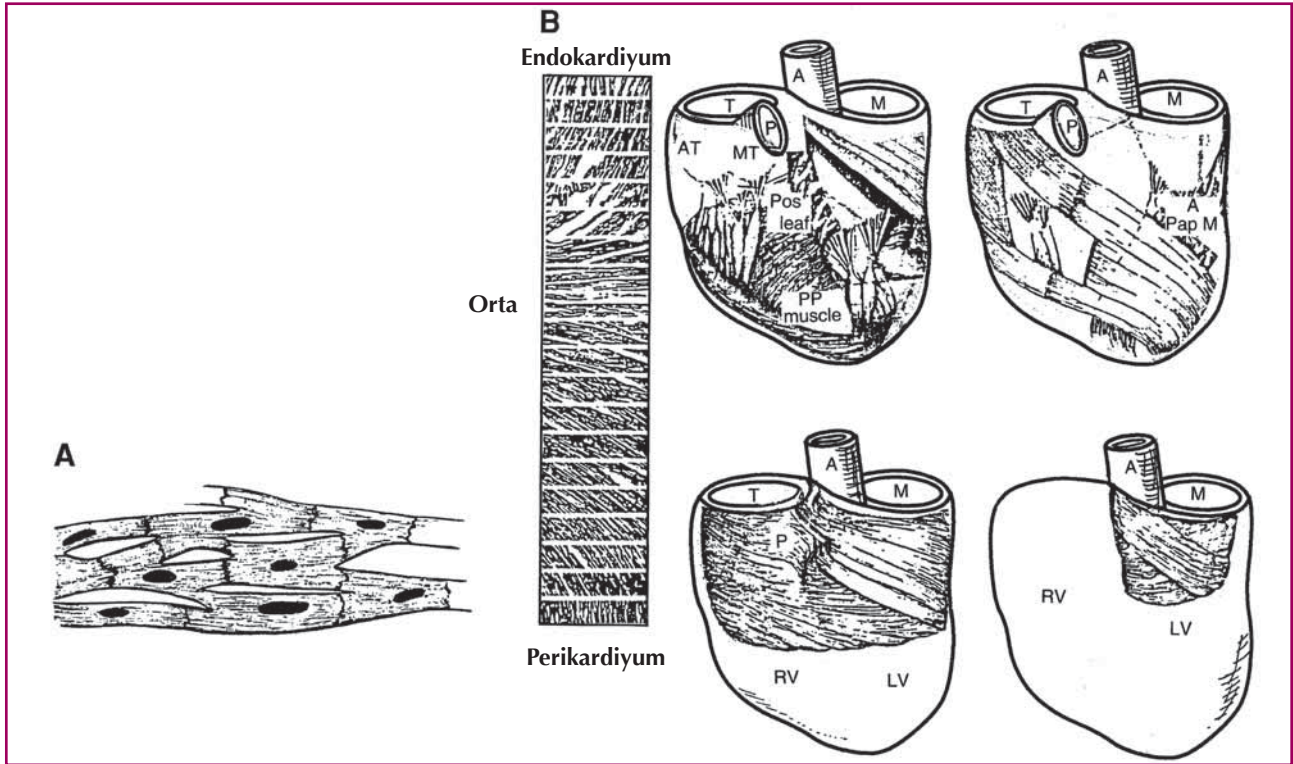
- Hipodinamik bir kalpte; yükselmiş diyastol sonu basıncı, yavaş artan ventrikül (sistolik) basıncı ve uzamış ejeksiyon fazında azalmış basınç ile karakterizedir.

Adrenerjik uyarı altındaki normal bir ventrikülde diyastol sonu basınç düşük, ventrikül basınç artışı hızı yüksek ve ejeksiyon fazı ise kısadır.

Kalp Kası ve Boşluklarının Anatomisi

Atriumlar ince duvarlı, düşük basınçlı, kanın ventriküllere geçişini sağlayan geniş depolar olarak görev yaparlar.

Eskiden Ventiküllerin önceden kas kümelerinden oluştuğu düşünülürdü, günümüzde kalbin tabanındaki fibröz iskeletten kaynaklanan kas liflerinin devamından oluştuğu biliniyor. Bu lifler epikardiyal yüzeyde apekse doğru uzanır ve 180 derece yön değiştirerek epikardiyal liflere paralel yönde uzanarak endokardiyuma doğru geçerler ve endokardiyum ve papiller kaslarını oluştururlar (Şekil 13, Şekil 14).



ŞEKİL 14. Sol Ventrikül Duvarında miyokardın kas demetlerinin seyri: A – kas lifleri arasındaki bağlantılar. **B** – Buradaki yapı miyokardiyumun dış ve orta tabakalarının tedricen soyulması ile elde edilmiştir (sağ), sol ventrikül serbest duvarından transvers geçen kesit (sol). Kas liflerinin oldukça değişik yönde seyri; paralel adale liflerinin oluşturduğu “adale mekanizmasını” engellemektedir. Farklı yönlerde seyreden adale liflerinin senkron ve kardine edilmiş gevşeme ve kasılması etkili ventrikül fonksiyonları için esastır. Senkronluk ve koordinasyonun iskele ve Mİ ile kesilmesi ventrikül kontraksiyonlarını; infarktüs ile kaybedilen miyokard kitlesinin miktarından bağımsız olarak etkileyebilmektedir.^{1,5,6} Kısalt: LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, A: Aort, M: Mitral, T: Triküspit, **A pap M:** Anterior papiller kas, **P:** Pulmoner, **PP M:** Posterior papiller kas, **Pos Leaf:** Posterior yaprakcık.

Kalbin tabanı ve kapak ağızlarının çevresindeki kas lifleri sadece ventrikülün kan pompalarken küçülmesinin ötesinde aynı zamanda atrioventriküler kapakların kapanmasına yardımcı olmak için kapak ağızlarını daraltmasını sağlayan ince ve güçlü lifleri de oluştururlar (**Şekil 14**).

Çevresel küçülmeye ek olarak ventriküler ejeksiyon, kalp tabanının inişi ve uzun aksının kısalması sağlanır (kompresyon).

Ventriküllerin tepe kısmının erken kontraksiyonu ve ventrikül duvarlarının birbirine yaklaşması kanın çıkış yolundan ileri atılmasını sağlar.

Ortalama basıncı sol ventrikül basıncının $1/7$ 'si olan sağ ventrikül sol ventriküle göre anlamlı derecede daha incedir.

ve birinci kalp sesinin duyulması ile eş zamanlıdır. Bu da ventrikül basınç eğrisinde atrial kontraksiyon sonrası ventrikül basıncındaki en erken artışı işaret eder. Semilüner kapakların açılması ve ventrikül sistolünün başlaması arasındaki zaman aralığı, izovolemik kontraksiyon olarak tanımlanır, çünkü bu dönemde ventrikül volümü sabittir. İzovolemik kontraksiyon süresince ventrikülde artan basınç kapalı kapakların diğer tarafına iletilir.

İzovolemik kontraksiyon aynı zamanda izometrik kontraksiyon olarak da tanımlanabilir; bazı miyokard liflerinin kısalmasına bazılarının ise uzayarak sol entrikülün şeklinin değişmesine neden olur, dolayısı ile dinamik olay gerçek bir izometrik kontraksiyon değildir.

Ejeksiyon: Semilüner kapakların açılması ejeksiyon fazının başlamasını işaret eder bu da erken ve kısa faz (hızlı ejeksiyon) ve geç ve uzun faz (yavaş ejeksiyon) olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Hızlı ejeksiyon fazının yavaş fazdan farkları: (a) Ventriküler ve aortik basıncının keskin yükseliş sonucunda zirve yapması ile sonlanır, **(b)** bu sırada ventrikül

KALBİN DİNAMİK FİZYOLOJİSİ

Kalp Siklusu

A. Ventrikül Sistolü

İzovolemik Kontraksiyon: Ventikül kontraksiyonunun başlaması EKG 'de R dalgasının tepe noktasıyla

volümünde ani düşüş olur, (c) yavaş ejeksiyon fazına göre daha büyük bir aortik akım oluşturur (Şekil 15).

Ventrikül ejeksiyonunun başlangıcındaki sol atrial basıncın keskin düşüşü, atriumun gerilmesi ve kalp bazalinin SV apeksine doğru inişi sonucunda olur.

Ejeksiyon fazının ilk 1/3'de, sol ventriküler sistolik basınç aortik basıncı az miktarda geçer ve yükselmeye devam eder. Son 2/3'de ise bu durum tersine döner; Sol ventrikülden aortaya kan akımı devam ederken ventrikül ve aortik sistolik basınçlar arasındaki fark azalır, SV'den aortaya doğru kan akımını yavaşlatan esas mekanizma; gerilmiş arteriyel duvarlardaki potansiyel enerji deposudur (aort duvarının tonus artışı, aortik impedans).

Aortun akım eğrisi, ejeksiyon süresince sol ventrikül sistolik basınç eğrisinin aortik basınç eğrisi ile kesiştiği noktada zirve yapar. Sonra, akım basınç farkı tersine döndüğünden azalır.

Sağ ventrikül ejeksiyonu sırasında, sağ ventrikül boşluğunun lateral kompresyonuna ek olarak serbest duvarı da kısalır ve triküspit kapak aşağıya doğru çekilir.

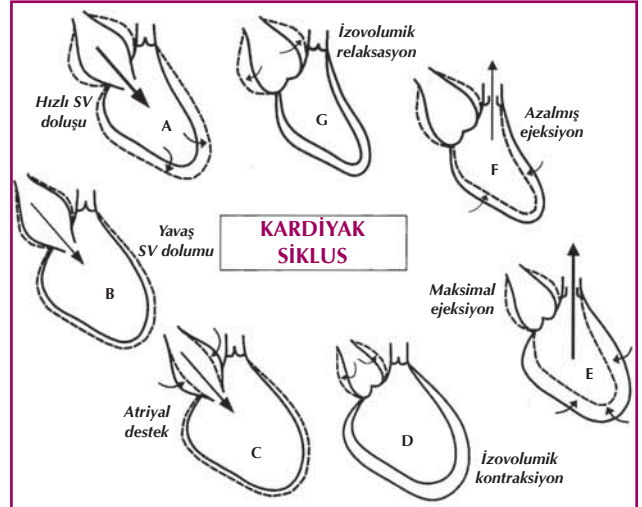
Sol ventrikül ejeksiyonu ile SV'de tabandan tepesine (apeks) doğru kısalma çok az olur, ejeksiyon temel olarak sol ventrikül boşluğunun kompresyonu ile olur. Ventrikül sistolü boyunca septum ve serbest duvar kalınlaşır ve birbirine yaklaşır.

- Jugular vendeki venöz basınç eğrisinde "c-dalgası", bitişindeki karotis arterin etkisi ve ventrikül sistolünün erken döneminde triküspit kapakların aniden kapanması ile oluşan basıncın juguler vene iletilmesi sonucu oluşur. c-dalgası dışında venöz nabız atrial basınç eğrisine benzer.

SV'de ejeksiyonun sonundaki kan volümü, sistolde pompalanan geriye kalan kana eşittir. Bu rezidüel volüm normal bir kalpte sabittir. Fakat kalp hızının arttığı durumlarda ya da çıkış yolu direncinin azaldığı (vazodilatörler ile afterloadun düşürülmesi), ya da çıkış yolunun genişlediği (çıkan aort anevrizması gibi) durumlarda azalır. Fonksiyonları azalmış bir kalpte dijital ya da katekolaminlerle artırılan miyokard kontraktilitesi ile atım hacminin artması sonucunda rezidüel volüm azalabilir. Ancak ileri derecede dilate ve hipodinamik bir kalpte, rezidüel volüm düşmüş atım hacminden çok fazladır (SV'de kalan volüm > atılan volüm). Artmış rezidüel volüm, belli bir dereceye kadar iki ventrikülün atım hacimleri arasında geçici bir farklılık oluşturulabilir.

B. Ventrikül Diyastolu:

İzovolemik Relaksasyon: Aort kapağının kapanması, aortik basınç eğrisinin inen kolunda bir çentik ve ikinci kalp sesini oluşturur, bu sistol sonunu belirler. Semilüner kapakların kapanıp atriyoventriküler kapakla-



ŞEKİL 15. Kardiyak siklus. Ventriküler siklusa dair görülebilir fazlar².

rın açılması arasındaki süre izovolemik relaksasyon olarak tanımlanır ve ventrikül volümünde değişiklik olmadan SV sistolik basınçta dik bir düşüşle karakterizedir.

Hızlı Dolum Fazı: AV kapaklarının açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesiyle hızla ventriküle dolmaya başlar, ventrikül dolumunun en büyük kısmını oluşturur. Bu faz "hızlı dolum fazı" olarak adlandırılır (Şekil 15A).

Hızlı dolum fazı sol ventrikül basıncının sol atrium basıncının altına düşmesi ve mitral kapağın açılması ile başlar. Gevşemiş ventriküllere atriumlardan hızlı kan akımı gelişile atrial ve ventriküler basınçlarda düşüş, ventrikül volümünde ise keskin bir artış oluşur.

Sistol sırasında sağ atriuma dolan kanın atrium basıncını artırmasıyla oluşan venöz nabızın "v-dalgası" zirvesinden sonra, venöz basınçtaki düşüş, triküspit kapakların açılması ve sağ atriümden sağ ventriküle ani ve hızlı bir şekilde kan dolması sonucu atrial basınç düşüşünün boyun venlerine iletilmesi sonucudur, bir önceki ventrikül kontraksiyonundaki elastik geri çekilme gevşemiş ventriküle kanın dolmasına yardım eder. Bu mekanizma normal şartlar altındaki ventrikül dolumunda önemli bir rol oynamaz.

Diyastastaz: Hızlı dolum fazını, diastaz olarak adlandırılan "yavaş dolum fazı" izler (Şekil 15B). Diyastaz süresince periferdeki kan sağ ventriküle, akciğerlerdeki ise sol ventriküle döner. Ventrikül dolumuna olan bu küçük ve yavaş katkı atrial, ventriküler ve venöz basınçlarda, ventrikül volümünde kademeli bir artışla kendini gösterir.

Atrial Sistol: Atrial sistolün başlangıcı EKG' de P dalgasının başlangıcından hemen sonra oluşur. Atrial sistol ile atriümlardaki kanın ventriküle transfer ol-

ması sonucunda ventrikülün dolum periyodu tamamlanır (**Şekil 15C**).

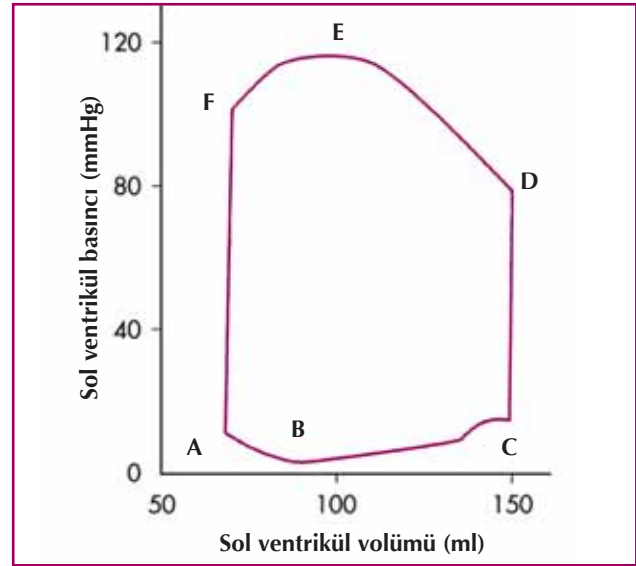
Atrial sistol; atrial, ventriküler ve venöz basınçlarda yükselme ile birlikte, ventrikül volümünde de artışa neden olur. Ventrikül diyastolünde atrial basınç ventrikül basıncını biraz geçer. Bu ventriküler dolumunun direnci düşük bir yolla olduğunun işaretidir. Çünkü vena kaval, sağ atrium ve pulmoner venler ve sol atrium arasında kapak yoktur, kan atrial sistol sırasında her iki yöne gidebilir. Gerçekte az bir miktar kan atrial sistolde akan kanın öne-doğru eylemsizliği nedeniyle venöz sisteme pompalanır.

- Atrial kontraksiyon, atrial fibrilasyon ya da tam AV blokta olduğu gibi ventrikül dolumu için zorunlu değildir. Ancak, atriyal sistolün ventrikül dolumuna katkısı kalp hızı (<40, >160 sinüs hızı gibi) ve AV kapakların yapılarından (immobil, rijit ve kalsifik mitral kapağı gibi) etkilenebilir.
- Düşük kalp hızlarında dolum diastazisin sonunda biter ve atrial kontraksiyon doluma ancak küçük bir katkı sağlayabilir.
- **Taşikardik durumlarda diastazis süresi kısalmış ve atrial kontraksiyon önemli hale gelir, buna göre fizyolojide görülen değişiklikler:**
 - (a) Taşikardi hızı çok fazla olursa hızlı dolum fazı kısıtlanır ve atrial kontraksiyon bu kısa süre ventriküle kan dolumu için çok daha büyük önem taşır.
 - (b) Eğer ventriküler relaksasyon periyodu çok kısaysa atriyal kontraksiyon bile yetersiz ventrikül dolumuna engel olamaz. Buna bağlı kalp debisi düşer ve senkopa yol açabilir.
 - (c) Eğer atrial kontraksiyon ventrikül kontraksiyonu ile aynı anda olursa (AV dissosiyasyon, AV blok gibi) ventrikül dolumuna katkıda bulunamaz.

Basınç-Volüm İlişkisi

Kardiyak siklus süresince sol ventrikül volüm ve basıncındaki değişiklikler ilgili şekilde gösterilmiştir (**Şekil 16**):

- **Diyastolik dolum:** A noktasında başlar C noktasında mitral kapak kapandığı zaman sonlanır. Sol ventrikül basıncında atriumdan ventriküle doğru hızlı akıma rağmen düşüş olması, ventrikülün gevşemesi ve gerilebilirliğinin artışına bağlıdır.
- Diyastolün geri kalan süresinde ventrikül basıncındaki artış ventriküler dolum ve ventrikülün pasif elastik karakterini yansıtır. Diyastol sırasında volümdeki artışla, basınçta sadece küçük bir artış olur. C noktasının solunda basınçtaki küçük artış atrial kontraksiyon sonucudur.
- **İzometrik kontraksiyon:** (C'den-D'ye) Basınçta dik bir artış olur, fakat SV volümü değişmez. D noktasında; aort kapağı açılır ve ejeksiyonun ilk fazı sı-



ŞEKİL 16. Tek kalp siklusunda; sol ventrikül basınç-volüm hal-kası (ABCDEF).¹

A: Diyastolik dolum başlar, C: Mitral kapağın kapanması ile sonlanır.

A→B: SV basıncındaki başlangıçtaki düşüş.

B→C: Diyastol sırasında volüm artarken basınçta hafif düşüş (ventrikülün gevşeme ve gerilme-esneme özelliği).

D: Aort kapak kapanışı.

D→E: Hızlı ejeksiyon.

E→F: Azalmış ejeksiyon ile SV volümünün azalması.

F: Aort apak kapanışı.

rasında volüm hızla azalırken basınç izovolemik kontraksiyondakine göre daha az artar. Volümdeki bu azalmayı, ejeksiyonda gerileme izler. Aort kapağı kapanır (F noktası) ve izovolemik relaksasyon başlar (F'den-A'ya); bu dönem basınçta, volümde değişiklik olmadan keskin bir düşüşle karakterizedir. Kardiyak siklusu tamamlamak için mitral kapak kapanır (A noktası).

KARDİYAK MEKANİKLER

Kalbin Mimari Yapısının Ventrikül Fonksiyonu ile İlişkisi

Kalp yetersizliği sendromunun merkezinde her zaman, primer veya sekonder gelişen miyokard bozukluğu vardır.

Kalp yetersizliği sendromu esasen SV'nin içindeki kanı etkin olarak pompalayamamasıdır (pompa yetersizliği, sistolik ventriküler yetersizliği). Yakın zamanlarda fizyopatolojide yerini alan bir diğer görüş, (ventrikül fonksiyonu normal, korunmuş görünenlerde) diyasto-

lik ventrikül yetersizliği üzerine yoğunlaşmıştır; diastolik ventrikül disfonksiyonu. Konjestif KY'e hastalarının %50'sinde yetersizliğe diastolik disfonksiyon sebep olabilir (Bölüm 1.5).

Mükemmel olmasa bile sistolik KY'de ortak görüş ve güçlü kanıtlar ile desteklenen belirlenmiş bir tedavi stratejisi vardır. Diastolik KY'yi en iyi şekilde tedavi edebilecek fikirbirliğine varılmış standart bir tedavi stratejisi ve kılavuzu yoktur.

Sistolik ve diastolik konjestif KY'nin herikisinde de etkin tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için, normal ve anormal ventriküler kontraksiyon ve relaksasyonun temel fizyolojisinin öncelikle anlaşılması gerekir.

Kalp, vücudun kan ihtiyacını sunan bir **"adale pompasıdır"**. Ventrikül dolumu ve boşalması ilgili pompasının fonksiyonu elektriksel aktivasyon ile sağlanır.

William Harvey, kadavra kalbini kesip inceleyerek; ventrikülün konstriksiyon ile sıkışarak içindeki kanı fırlattığı (ejeksiyon) ve sonra ise dilate olarak pasif olduğunu gözlemlemiştir.

Kalp fonksiyonunun kabul edilmiş temel görüşünün 3 noksanı vardır:

1. SV adalesi homojen olduğundan, tüm fibrillerin eş zamanlı kasılıp gevşediği zannedilmektedir. Bu yanlış görüşün kökü, geçmişte anjiyografi veya ekokardiyografi (genellikle 2-boyutlu eko ile) ile elde edilen verilere dayanmaktadır, bu yöntemlerle elde edilen görüntüler iki boyutlu olduğundan bunların sağladığı bilgiler kısıtlıdır.
2. Buna göre SV fonksiyonu ile ilgili bilgiler, bu yöntemler ile görebildiğimiz; ventrikül kavitesi ve onu çevreleyen adalelerin şeklinin global olarak değişmesidir.
3. Ventrikül fonksiyonu ile ilgili görüşte SV'nin mimari yapısına hiç değinilmemiştir; fibril açılarının düzeni ve, özellikle apekte bölgesel **"8"** sayısına benzeyen kulp şeklini oluşturan spiral adale bandlarının fonksiyonu.
3. 2-D (iki boyutlu) teknikler, tedavi edilen kalpte kalp vuruşları sırasındaki boşalma ve dolum sürecinde gözlenen **"twisting"** fenomeninin (dönme, çevrilme) değerlendirilmesinde yetersiz kalmıştır.

Ventrikülün dönüşü, 8 sayılı şekli oluşturan fibriller (saat yelkovanı -yönü ve saat yelkovanının -ters yönünde spiral adale konfigürasyonu) ile açıklanmaktadır. Bu adale konfigürasyonu geçmişte anatomistler tarafından da tanımlanmıştır. Bu tanımlama günümüzde **"tensor MRI"** (Magnetik rezonans görüntüleme) gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri ile desteklense bile, yakın zamana kadar anatomik- fizyolojik korelasyonları detaylandırılmamıştır. Bu eksiklikler günümüzde yeni görüntüleme teknikleri ile çözülmeye başlamıştır (yüksek-çözünürlü ekokardiyografi gibi).

Ventrikül Fonksiyonu için Yeni Görüşler³

Miyokardiyum üzerine yerleştirilmiş işaretler ile yapılan ilk ventrikül torsiyon çalışmalarında; torsiyonunun, apeks ve tabanın resiprokal dönüşündeki açısal farklılığın, ventrikül duvarından geçen streslerin eşitlenmesi için gerekli olduğu bildirilmiştir.

Şayet segment uzunluğu, orijinal uzunluğunu aşarsa; pozitif gerilme olur, şayet uzunluğu orijinal uzunluktan kısa olursa; negatif gerilme meydana gelir.

MRI ile anatomik-fizyolojik detaylandırma analizlerinde tarif edildiği gibi ventrikül duvarının gerilmesi; aynı biçimde radyal (daralma veya kompresyon ve genişleme veya bombeleşme), longitudinal (kısalmaya ve uzama) ve çevresel (tanjantiyal) düzenlerde meydana gelir (MRI'da).

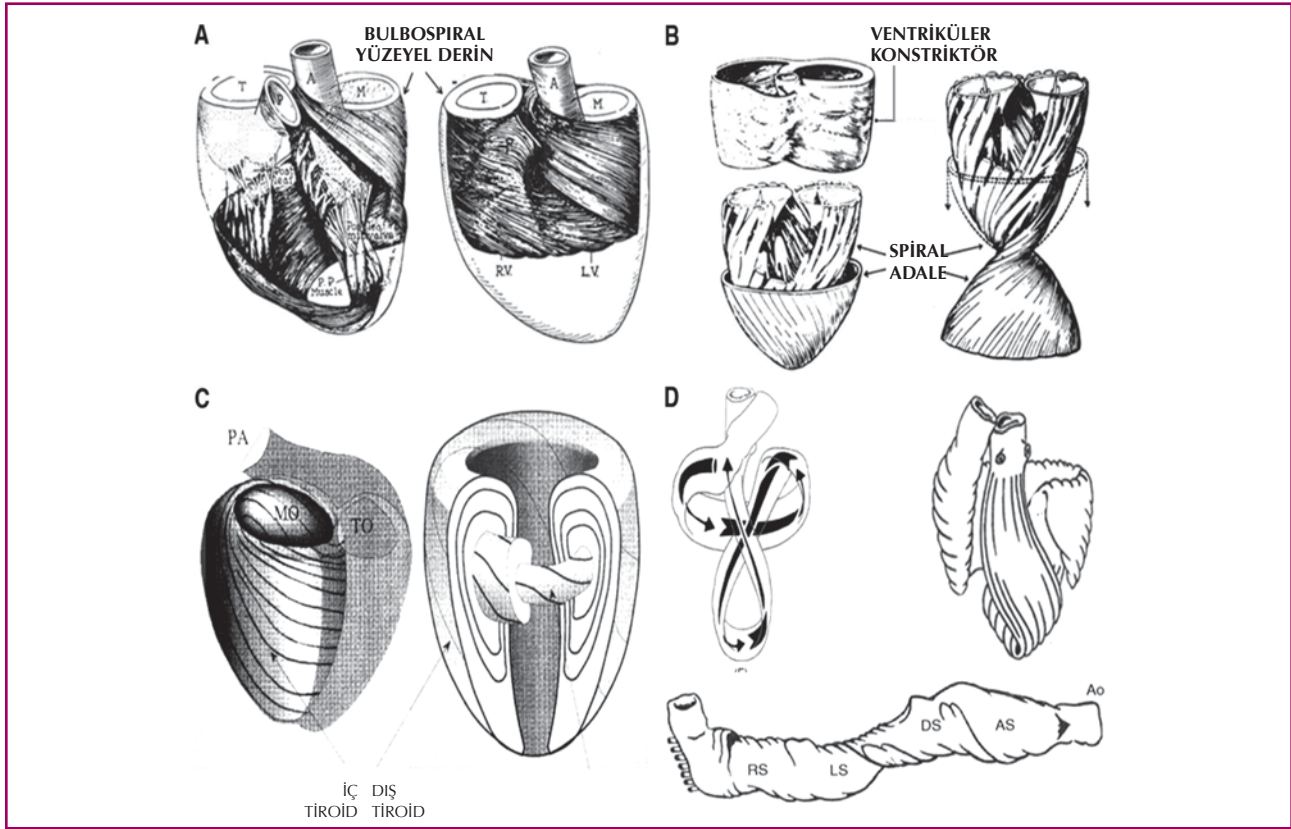
Rotasyon, kalbin vertikal eksenini etrafındaki açılı hareketidir, bükülme veya torsiyon farklı segmentlerin rotasyonunda birbirinden farklıdır (genellikle apeks ve tabanda).

Ventrikül Fonksiyonunun Altında Yatan Yapısal Mekanikler

Kalp, sadece aktif kontraksiyon ile kısalan sarkomerler tarafından oluşturulan kuvvetlerin bütünlüğü ile belirlenen optimal mekanik etkinliği ile değil, bu kontraktıl cihazın mimari olarak da dolup boşalmasını sağlayan yarı-otomatik elektriksel fonksiyonları ile de düşünülmelidir.

- Miyositlerin sadece %13 kısalabilmesi için, ventrikülün kalınlığını yaklaşık %50 artırması gerekir. Dolayısı ile fibril oriyantasyonuna göre rölatif miyosit deformasyonu bu bulguları etkiler.
- Miyokardiyumun ekstrasellüler kollajen matriksi, adale fibrillerinin düzeni ventrikülün şekli ve büyüklüğünün sürdürülmesinde önemli bir **"iskele"** görevi görür.
Endomisial-kollajenin spiral fibriller yapısını oluşturur, miyosit ve kılıfsız miyofibrillerin uzaysal dağılımını destekler (adale yapısının 3-boyutlu resiprokal spiral düzenleme paterni).
- Sol ventrikül adalesinin kesitlerinde, epikardiyal tabaka yüzeyinin saat yelkovanı-yönündeki oblik fibrilleri ve saat yelkovanının-tersi yönündeki oblik subendokardiyal tabaka fibrilleri ile apikal girdapta karşılaşır, transvers tabakası ise SV tabanını kuşatır.
- Histolojik olarak düzenlenen; yüzeyel ve derin bulbospiral ve spinospiral fibrillerin 4 farklı demeti kardiyak fibröz iskelete bağlanır (**Şekil 17**).

Derin bulbospiral fibrillerin ejeksiyon sırasında ağırlıklı konstriksiyon hareketine sebep olduğu geleneksel olarak düşünülmektedir, bu hareket ejeksiyon ve hızlı



ŞEKİL 17. Miyokardiyal fibril organizasyonu: A: Mall ve MacCallumun gösterdiği 4 miyokardiyal demetler ile, derin (sirküler) ve yüzeysel oblik bulbospiral yollar.³

Aorta (A), mitral (M), triküspit (T), sağ ventrikül (RV), sol ventrikül (LV), ve papiller adaleler (PP) gösterilmiştir.

B: Rushmerin kavramsal modeli; apekte spiral yüzeysel ve derin saat-yönü ve saatin-ters yönü tabakaların nasıl döndüğü ve santral transvers konstriktör adaleyi sandviç yaptığını göstermektedir.

C: Streeter'in LV modeli; iç ve dış fibriller *geodesic* gibi *toroidal* yüzeylerde (silendirik tüpe benzer) seyrederek üstünde olduğu tabakaların (rus bebeklerine benzer gibi) boyu kısalmaktadır.

D: *Torrent Guasp'ın modelinde*, ağırlıklı fibriller yörünge, internal helezon kulpunu kucaklayan üst soldaki bazal ve çevreleyen yolu takip eder. Üst sağ görüntü; üst transvers çevreleyen adaleyi (veya bazal kulp) ihtiva eden bütün kalp adalesi komponentlerini göstermektedir, solda ve sağdaki helezonları apikal kulpuna sarar.

Açılmamış, dolanmış düzenlemede, pulmoner arterden başlayan ve aortada (Ao) sonlanan düzleştirilmiş ip modeline benzer, çevreleyen fibril (veya bazal kulp) sağ (RS) ve sol segmentler (LS), sağda helezon veya inen segment (DS) ve soldaki helezon veya çıkan segment (AS) çift apikal helezona bağlanır. (*Circulation* 2008;118: 2571-87)

dolum sırasındaki, kısılma hareketindeki bükülmeden farklıdır.

Ventrikül kitlesinin tamamı kavramsal olarak 3 farklı tabakaya ayrılmıştır (**Şekil 17**).

Varsayılan bu fibriller, apekte girdap (*vortex*) içerisine dönerler ve bireyselleşmiş adale tabakalarının özel bağlantılarını oluştururlar.

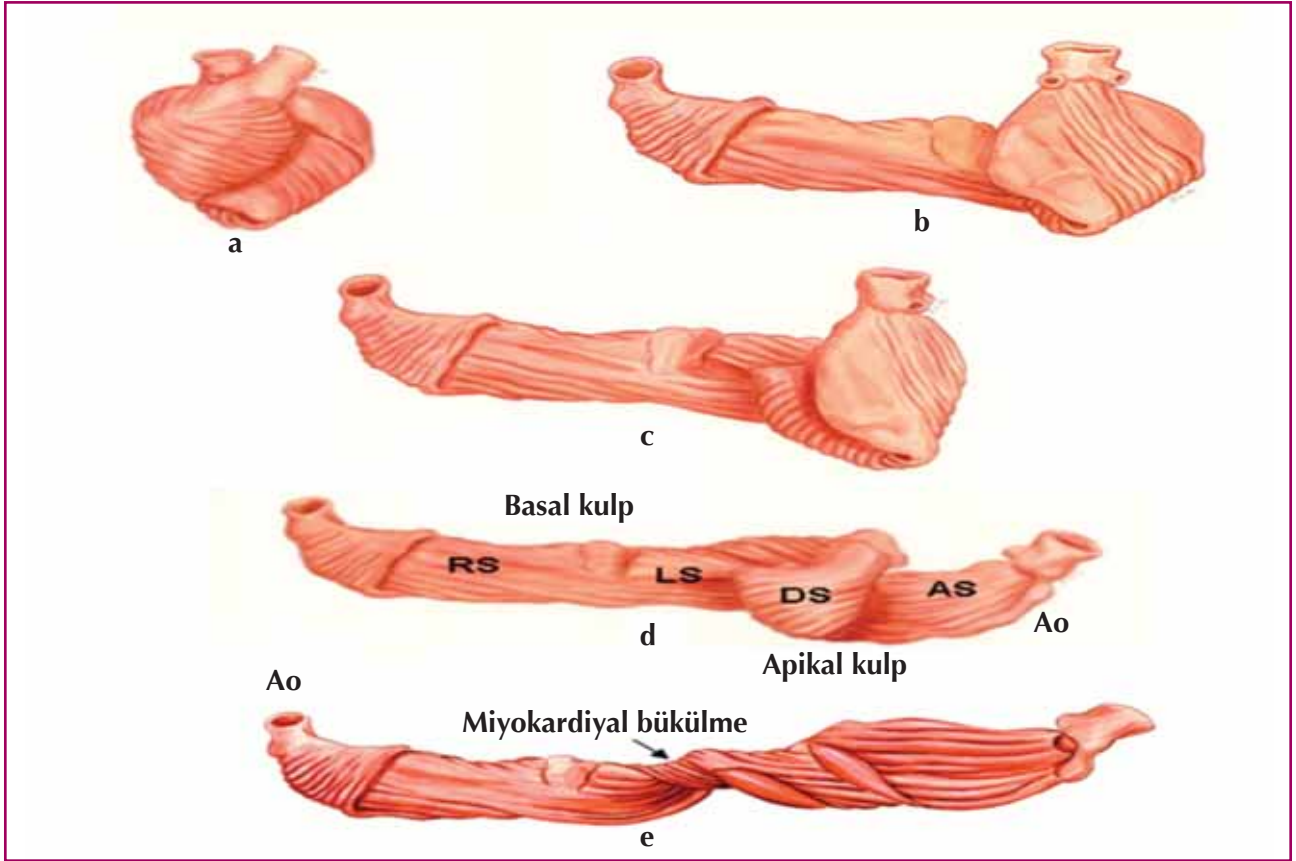
- Transvers konstriktör adalenin sirküferansiyal kompresyon ile ejeksiyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir.
- Oblik iç ve dış adalelerin eşzamanlı kontraksiyonu birbirini dengeler, aralarında oluşan gerilim ile (oluşan depolanmış potansiyel enerji), varsayılan diasto-

lik geri tepmeyi (*recoil*) meydana getirir; boşalan bu enerjinin hızlı doluş fazı sırasında yerine konulduğu düşünülmüştür.

Helikal kalp yapısı 1957'de elle yapılan basit diseksiyon ile keşfedilmiştir ("*Torrent-Guasp modeli*").

- Önce alttaki spiral tabaka tanımlanmıştır; oblik şekle değişen transvers fibrillerin, katlanmamış açılıp seirilmişi kalpte pulmoner arterden aortaya uzanan basit düzleşmiş halata-benzer şekle girmesini sağladığı anlaşılmıştır (**Şekil 17**).

Doğal biyolojik biçimdeki kalpte 2 kulp tanımlana-



ŞEKİL 18. Torrent-Guasp'ın sarılmamış miyokardiyal band modeli (e). Bu modelde; oblik orta-kıvrım bazal ve apikal kulpları ayırır. Miyokardiyal bantın bütünü Aorta (Ao) ve pulmoner arter (PA) arasında uzanır. a: Dokunulmamış kalp, b→e: Transvers bazal kulp liflerinin yönlenmesi. (Circulation 2008;118: 2571-87).

bilmiştir; transvers-bazal ve oblik apikal kulplar (Şekil 18). Bazal kulp çevreseldir ve SV ve sağ ventrikülün herikisini de sarar, ancak septumu tutmaz. Apikal kulp inen ve çıkan segmentleri ihtiva eder, sağda ve solda he-lozoni düzenleme gösterir.

X→[®]Miyokardiyumu oluşturan miyofibril demetlerinin bu kompleks mimarisi kalbin emsalsiz pompa mekanizmasının oluşumunu oluşturmaktadır.

Bu "kompleks fonksiyonel mimari yapı", SV remodeling'in de RAAS inhibitörleri ve blokerlerinin neden kısmen başarılı olduğunun, cerrahi restorasyon ameliyatlarının isteneni verememesinin ve miyokardiyumda kök-hücre ekiminin performansının istenilenin altında olmasının cevapları olabilir.

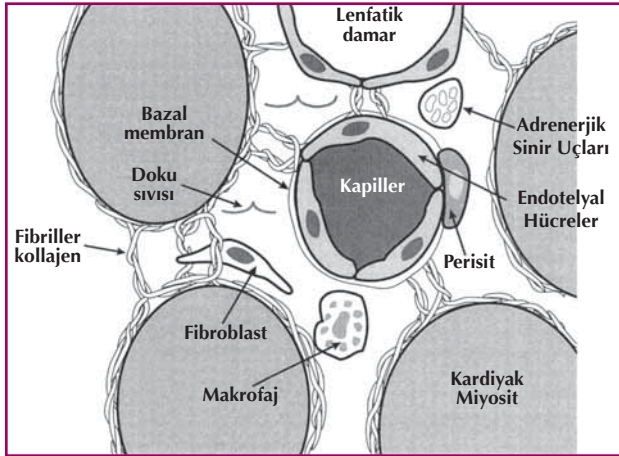
MİYOKARDİYUM VE İNTERTİSYEL BOŞLUK⁴

Kardiyak intertisyumun ihtiva ettiği hücreler ve yapısı Şekil 19'da gösterilmiştir. Normal intertisyumun içerdikleri: (1) Tip I ve III kollajenler; major fibriler kollajenler; (2) Daha az miktarda Tip IV, V, ve VI kollajenler; hücre membranları ve perisellüler boşlukta bulunur; (3) az miktarda elastin; (4) glikosaminoglikanlar ve gli-

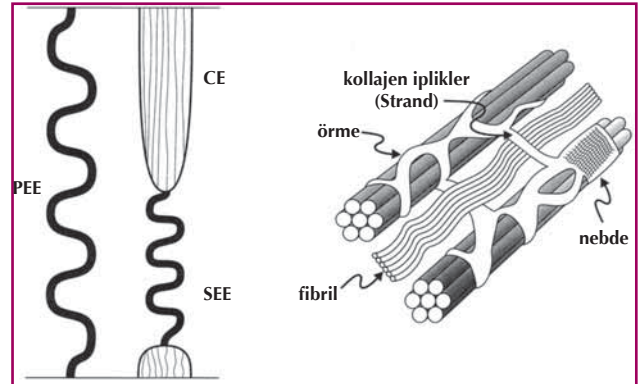
koproteinler, (5) bu yapısal proteinler ile ilgisi bulunan; adrenerjik sinir uçları, (6) kan ve lenf-içeren damarlar; (7) parenkimal kaynaklı fibroblastlar, perisitler, kapaklar, intertisyel hücreler ve makrofajlar ve (8) plazmanın ultrafiltratından oluşmuş doku sıvısını ve fibroblastlar veya fibroblasta-benzer hücrelerin büyüme ve davranışlarını ve sinir uçlarından kalkan sinyalleri düzenleyen parenkimal ve mezenşimal hücreleri ihtiva eder.

- Fenotip olarak yaranın iyileşmesi sırasında; fibroge-nezi ve sonraki matriks remodelingini düzenlemek için dönüştürülmüş-fibroblastlar intertisyumda görünür. İnflamatuar hücreler dolaşımdan intertisyuma ulaşır ve doku tamirine katkı sağlarlar.

İskelet adalesindeki gibi, miyokardiyumun normal fibriller kollajen ağı Epimisium, Perimisium ve Endomisium'a bölünür, bunların herbirisi değişik fonksiyonlar sunar. Miyokardiyumun içindeki (internalize olmuş) kollajen ağının dışarıya yayılmış segmenti, korda tendinea ve kalp kapağı yaprakcıklarında bulunur (kollajen devrinin yüksek olduğu yer) ve bunlar intertisyel hücreler ile kollajen devri regülasyonuna katkı sağlarlar.



ŞEKİL 19. Kardiyomiyositlerin arasında yerleşmiş interstisyum. (Poole-Wilson PA. Heart Failure Churchill Livingstone. 1997, p. 14).



ŞEKİL 20. Kalbin mekanikleri görüşünün içerdikleri: Kontraktıl element (CE) ve CE'ye seri (SEE) veya paralel (PEE) yerleşmiş elastik elementler. SEE ve PEE'nin anatomik ilişkisi kollajen ağı ve yerine geçen fibroz ile olur (Mİ'deki nebde dokusu). (Poole-Wilson PA. Heart Failure. Churchill Livingstone. 1997, p. 15).

Matriks ve Doku Sertliği

Miyokardiyal doku (miyokardiyum, miyofibriller) diastol sırasında gerilmeye karşı-direnç (sertlik) sergiler. Kontraktsiyondan sonra dokunun yeniden-uzaması, izovolumik relaksasyon periyodu ve hızlı dolum sırasında meydana gelir; diastolun sonuna doğru atriyal kontraktsiyon dokunun gerilmesini sağlar.

Dokunun dinamik direnci kontraktsiyon sırasında da bulunur. Kardiyak doku mekanikleri görüşü; sağlam ve kesilmiş (dirsek edilmiş) kalp dokusu örneklerinde yıllar önce geliştirilmiştir.

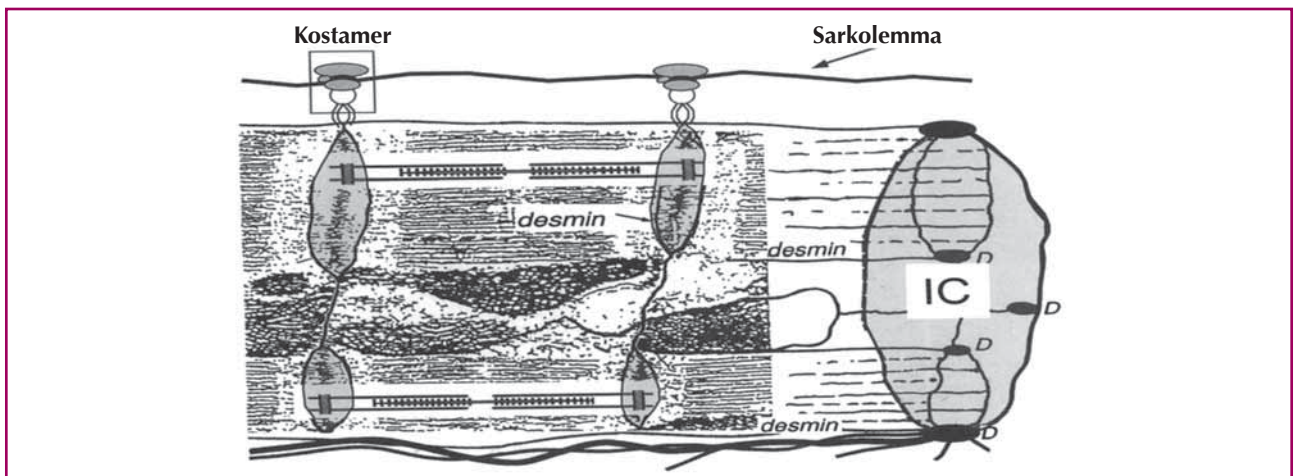
Şekil 20'de çizilmiş bu görüşte kontraktıl (kardiyak miyositler) ve elastik elementler, hem kontraktıl element (MR ve AR'deki eksantrik hipertrofide) hem de paralel kontraktıl element (AS ve hipertansiyonda konsantrik hipertrofide) ve elastik element serilerinde çalışılıp gösterilmiştir.

Elastik ve kontraktıl elementlerin karşılıklı anatomik ilişkisi tanımlanmıştır; bunların intrasellüler sito-skeletal proteinleri miyositler veya adale demetlerini birbirine bağlayan yapısal proteinler (Şekil 19).

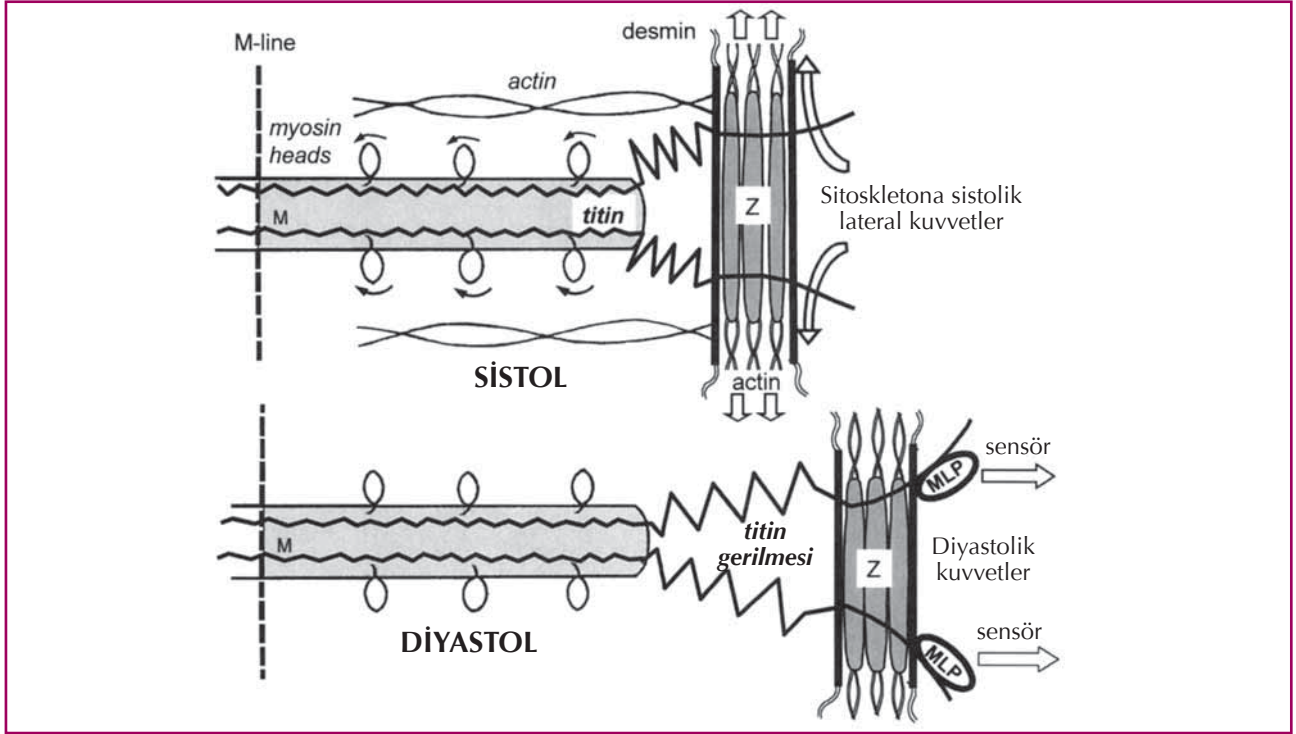
- Hasarlı miyokardiyumda nebde dokusu nekrotik miyositlerin yerine alır ve elastik element serilerine benzer biçim gösterir:

Fibriller yapıdaki kollajen ile konnektif dokunun kıllırsız adale demetleri ve miyositlerinin dokumasından oluşmuştur. Miyositler ve demetler arasındaki bu ilişkiyi paralel elastik elementler sağlar.

Fibriller kollajenin doku sertliğini belirleyen spesifik özelliği sadece kollajen konsantrasyonuna bağlı olmayıp, fibril kalınlığı ve şekilleri (tipleri) de önemlidir. Kollajen fibrillerinin diziliminin hızası miyositlerin dokudaki dağılımına bağlıdır; örneğin, sert Tip -I kollajenin yüzdesi daha elastiki Tip -III kollajen ve kollajen çapraz-bağlarının derecesi ilgili ilgilidir.



ŞEKİL 21. Kardiyomiyosit sitoskeletonunda Desmin. Desmomlar (D), desmin ile birleşir, membranların içinden "intercalated" diskler (IC) longitudinal bağlanır. Desmin hep longitudinal olarak birleşir, miyofibriller arasında seyredir ve transvers olarak miyofibrilleri Z bantlarında (z) sarar. M, Mitokondri².



ŞEKİL 22. Matriks kavşaklarında hücre proteinleri. İntegrin, transmembran proteini talin ve vinculini kollajen amtrikse bağlar².

Kardiyomiyosit Sitoskeleton (Hücre İskeleti)

- “*Sitoskeleton*” terimi, kontraktıl sistemi sarkolemma-ya bağlayan proteinlerdir; bu proteinler kontraktıl üniteleri (sarkomerler) birbirine birleştirir ve miyokardiyumu oluşturan hücreleri ekstrasellüler yapılarla bağlar (Şekil 21).

Sarkomer kasıldığında, sitoskeleton uzaysal (üç boyutlu) stabilite sağlar ve sarkolemma Z çizgilerinden ekstrasellüler matriksin (ESM) ötesine lateral kuvvetleri iletir (Şekil 22). Güç-iletken bu proteinlerin arasından *Desmin* filamentleri Z bandları ve aktin filamentlerine bağlanır.

- Sitoskeleton olmadan, sarkomerin kontraksiyonu, tekbaşına yalnız bir olaydır, etkin ventriküler kontraksiyon ile sonuçlanmaz. Kostamerler (*Costamere*) kaburgaya benzeyen subsarkolemmal yapılardır, sarkomerleri ESM’ye birleştirir

Ekstrasellüler Matriks:

Kardiyak konnektif doku ESM’nin major komponentidir. Kalpte bulunan çeşitli hücreleri sararak mekanik olarak önemli destekleyici rol oynar, bu hücreleri birbirine bağlayarak gücü miyokardiyumun her tarafına bir örnek (uniform) yayar.

Konnektif doku çoğunlukla fibroblastik hücreler tarafından yapılır, kollajen ve de *Laminin* gibi diğer önemli matriks proteinlerini de ihtiva eder. Fibroblastlar miyokardiyumda en çok bulunan hücre tipidir.

ESM üstünde bu ağı önemli ek fonksiyonları vardır; mekanik stresin neden olduğu sinyalleri, hücre büyümesini geliştirebilen sinyallara dönüştürür. ESM, ayrıca SV hipertrofisi ve KY’ye eşlik eden miyokardiyum remodelingine de katılır.

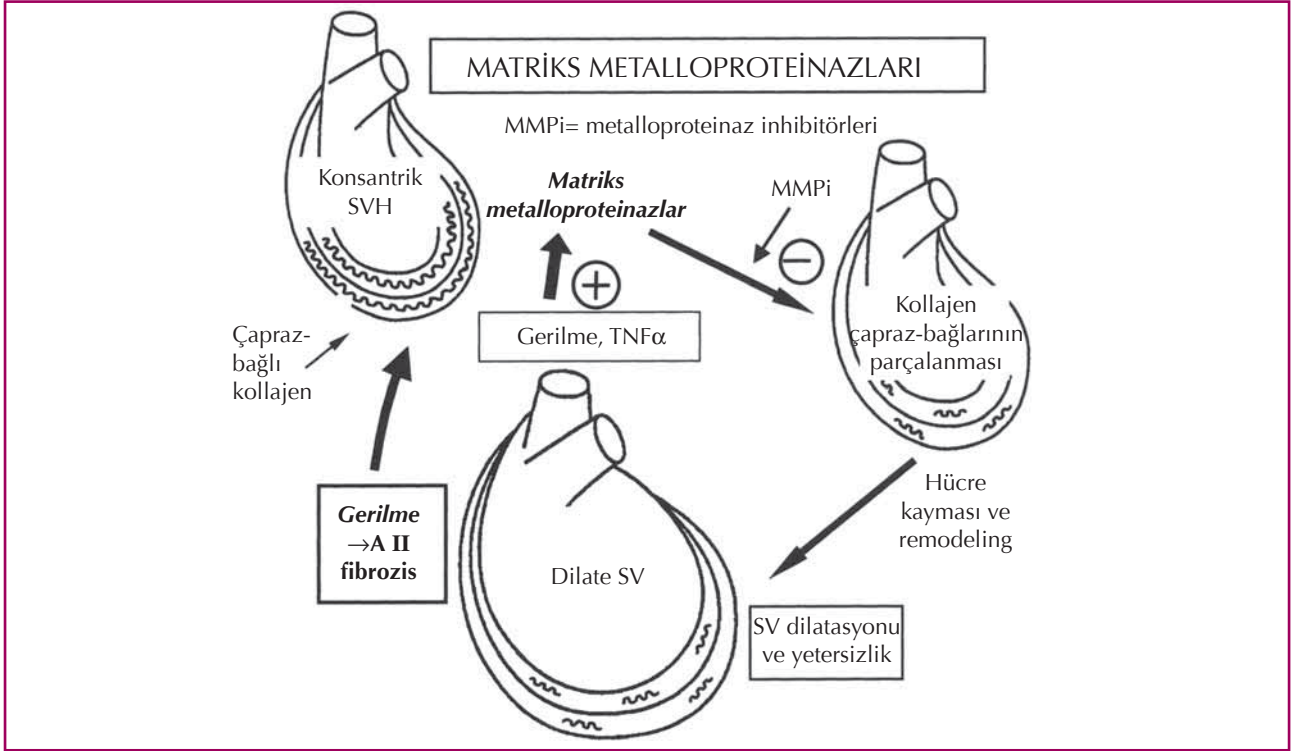
Kollajen miyokardiyal doku sertliğinin major belirleyicisidir, biriktiğinde miyokardın mekanik fonksiyonunu bozular (Şekil 23).

- Fibroz doku oluşumu (fibrozis), kısmen Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin artmış aktivasyonu ile regüle edilir (lokal anjiyotensin -II üretimi dahil). Kollajen, intersellüler boşlukta bulunan ve miyosit yüzeyine yakın duran kollajen fibrillerinde yapılır (Şekil 24).

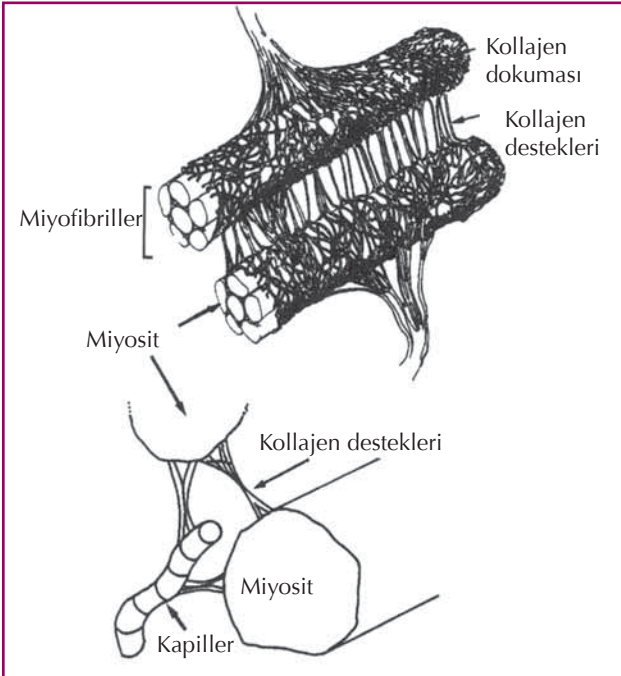
Kollajen hücre yüzeylerinden doku iskeletine hem de hücreden hücreye yayılır ve ince fibril ve filamentler destek (“*strut*”) gibi hareket eder; miyofibrilleri düzgün pozisyonda tutarlar, böylece bunların kontraksiyon biçimi düzenli olur. Kollajen matriks, hastalık durumlarında kalbin genişleme derecesini kısıtlar.

Kardiyak kollajen fibrillerinin major tipleri kollajen Tip -I ve -III’dür. Kollajen-I kalın demerlerde organize olur ve volum yüklenmiş kalpte dahi esnek gerilmeye dirençlidir. Kollajen -III, kollajen -I ile çapraz olarak bağlanır. Diğer kollajen tipi Tip -IV, ekstrasellüler glikoproteinler *Fibronektin* ve *Laminin*’in bağlandığı bazal membranların major komponentidir.

- Hipotez; hastalık durumlarında artmış kollajen ve çok ağır fibrozis, miyokardiyal sertliğin artışı ve sis-



ŞEKİL 23. Matriks metalloproteinazların farzedilen rolü (sol ventrikül hipertrofisinden (SVH) dilate SV'e kötüleşmede). Kollajen artışıdaki primer uyarı resimdeki gibi gerilmenin neden olduğu anjiyotensin II (A-II) oluşumudur. Sonraki TGFβ (Transforming growth factorβ) ile fibrozisi uyarır. Metalloproteinazlar kollajen çapraz bağlarını parçalar ve hücrelerin kaymasına ve aralarındaki mesafenin açılmasına, sonuçta SV dilatasyonuna neden olur². (Opie LH. Heart Physiology. William-Wilkins. Forth Edt. p. 497)



ŞEKİL 24. Normal sol ventrikülün kollajen matriksi. Kollajen dokuması ile birarada tutulan miyosit grupları miyofibriller diye adlandırılır. Miyofibriller bir diğerine kollajen destekleri (strand) ile bağlanır. Halbuki miyositler ve bunlar ile kapillerleri arasındaki bağlantı -kollajen destekleri ile. Kollajen doku az fibröz materyalin temel proteinidir. Kaynatılınca jelatinöz duruma gelir².

tolik ve diastolik fonksiyonların baskılanışı ile yakından bağlantılıdır.

Elastik fibriller *Elastin* ihtiva eder. Kollajene yakın bulunurlar (örneğin; kollajen iskeletinin çevresi, kapillerlerin yüzeyi ve miyositlerin etrafında). Bu elastik fibrillerin polimerik plastiğe benzeyen özellikleri vardır, miyokardiyumun elastikliğinin bir bölümünü sağlar. Elastikliğin bir başka komponenti çapraz-bağlara aittir, buna bağlı olarak sistol sırasında çapraz-bağlar birbirlerini etkilediğinden miyokardiyum daha az elastik duruma gelir. Üçüncü elastik komponent miyozin filamentini Z çizgisine bağlayan *Titan* molekülünün içinde durur.

Glikoproteinlere, *Proteoglikanlar* da denir, bir veya daha fazla kondroitin ve heparan sülfat gibi kısa şeker zincirlerine Fibronektin ve Laminin bağlanmış proteinlerdir.

Fibronektin, hücre yüzey reseptörleri üzerinde büyüme ve hormonal tamir gibi hücresel özellikleri etkileyen glikoproteindir. Deneysel Mİ sonrası kardiyak fibroblastlardan sentezlenme sonucunda fibronektin düzeyi artmıştır. *Laminin*, molekül ağırlığı fibronektinin iki katı olan bazal membran proteinidir, disülfid bağları ile bağlı 3 alt-ünite ihtiva eder.

Kardiyak fibroblastlar mezenkimal hücrelerdir, potansiyel olarak ESM'nin komponentlerini üretirler; büyüme faktörü (*growth factor*) ve/veya anjiyotensin -II stimülasyonu sonucunda kollajen ve fibronektin gibi.

Matriks metalloproteinazlar, tüm kollajen tiplerini ve ESM'nin diğer komponentlerini (laminin, fibronektin ve diğer glikoproteinler gibi) yıkan çeşitli enzimleri ihtiva ederler.

ESM kollajeni ve diğer komponentlerinin büyüme faktörü ve aldosteronun uyardığı sentez ile metalloproteinazlar ile yapılan yıkım arasındaki denge miyokardiyumun fonksiyonu ve mekanik özellikleri açısından önemlidir.

®-Özetlenmiş Miyokardiyum ("ALFABESİ"):

1. **Kasılan miyokardiyumun temel ünitesi miyositir;** esas olarak kontraktıl proteinleri ihtiva eder. Heriki tarafında bulunan Z çizgileri miyositi iki yanda sonlandırır, ince aktin filamentleri Z çizgilerinden içe doğru uzanır ve daha kalın ve büyük miyozin filamentleri ile iç içe geçer. Sonra da, miyofibrilin merkezinden Z çizgilerine doğru onlara dokunmadan uzanırlar.

Miyozin fibrilleri, Z çizgilerine büyük elastik T-tin molekülleri ile indirek olarak birleşir. Kalsiyum iyonlarının gelişi ile kontraksiyon başladığında, miyozin başı kıvrılarak aktin fibriline doğru hareket eder, böylece Z çizgileri birbirine yaklaşır.

2. **İntrasellüler kalsiyum iyon konsantrasyonunu regüle edilmesi, birbirini etkileyen seri olaylar gerektirir.** Dış hücre membranı veya sarkolemanın, kanallar gibi hareket eden ve iki lipid tabakasının içine gömülen özelleştirilmiş proteinleri vardır. Kalsiyum kanalları, her elektriksel eksitasyon sırasında rölaf olarak küçük miktarlarda kalsiyum girişini sağlar. Elektriki impuls, T-tüpleri denilen sarkolemma invaginasyonları ile miyositlerin iç kısmına götürülür, bunlar kalsiyum iyonlarını depolayan SR'nin (sarkoplazmik retikulum) bir bölümüne (sisterna ve kavşak komponenti) yakın dururlar.

SR ve bitişik olduğu T tüpleri "ayak" (podosit) denilen özelleştirilmiş yapılar ile fiziksel olarak birbirlerine birleştirilirler; bu sistemin; T-tüplerinden geçerek, SR'den kalsiyum salan spesifik reseptör ile miyosite kalsiyum iyonu girişine rehberlik ettiği düşünülmektedir. İnternal sitozolik kalsiyum konsantrasyonundaki bu artış kontraksiyonu tetikler.

3. **Kontraktıl proteinlerin relaksasyonu,** kalsiyum iyonlarının SR'nin uzunlamasına komponentinin içine doğru alınması ile başarılı; kalsiyum iyonları sisternadaki depo bölgelerine doğru hızla geri gider ve sonraki eksitasyon dalgasının gelmesini bekler.

4. **Miyositler arasındaki iletişim kavşak yarıklarında meydana gelir,** hücrelerin uç veya yanlarındaki

konnexon (connexon) denilen özelleşmiş proteinlerin durduğu çok küçük ileti kanalları kavşak-yarıklarında (gap junction) meydana gelir. Bunlar bir hücreden diğerine iyonlar ve küçük moleküllerin geçmesini düzenler. Ayrıca, elektriki impuls kavşak-yarıkları boyunca ayrıcalıklı olarak da geçer.

5. **Hücre-iskeleti (cytoskeleton),** her kardiyomiyositin içindeki sitoskeleton kontraktıl proteinleri destekler ve bunları Z çizgilerine bağlar. Sitoskeletonun diğer kımı sarkolemma köprüsü İntegrin molekülleri ile miyositleri ESM'ye (ekstrasellüler matriks) birleştirir.
6. **ESM, miyofibrilleri gruplar halinde birbirine bağlar** ve kasılan hücreler için "iskelet" sağlar. Bundan başka ESM canlı ve reaktiftir. Fibroz doku anormal miktarlarda artınca miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyon bozulur.
7. **Atriyal hücreler, ultrastrüktürel olarak ventrikül hücrelerinden farklıdır;** bunlar ve T-tüpleri, daha küçük olup, sarkomerleri de daha az belirgindir. Atriyal hücrelerin ayrıca belirgin yan-yan kavşak yarıkları vardır. Bu farklılıklar daha az güçlü atriyal kontraksiyonu ve atriyal kasılan hücrelerde ventriküllerdeki kasılan hücrelere göre içinden daha hızlı geçen elektriki iletiyi açıklayabilir.
8. **Vasküler düz kas hücrelerin şekli ve ultrastrüktürü ve fonksiyonu miyokardiyal hücrelerden farklıdır.** Bu hücreler çok daha yavaş kontraksiyon ve relaksasyona adapte olmuşlardır ve böylece süregelen tonik kontraksiyonlarını devam ettirirler, kalpten dışarıya pompalanan kana karşı direncin düzenlenmesine yardım ederler.
9. **Kardiyak ileti sistemi,** hızlı iletiye adapte olmuş kontraktıl yapısı iyi gelişmemiş hücreleri ihtiva eder.

KAYNAKLAR

1. Enar R. Temel Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2007. s.1-25
2. Opie LH. Heart Physiology. Lippincott William & Wilkins. 2004. p. 42-69
3. Buckberg, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics Revisited: The relationship of cardiac architecture to ventricular function. Circulation 2008;118: 2571-87
4. Wilson PAP, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS. Heart Failure. Churchill Livingstone. 1997, p.1-33
5. Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. Mosby. 1997, p.55-74
6. Maseri A: Ischemic heart disease. Churchill, Livingstone Inc. 1995, p. 9.

KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMU

Genel Bilgiler

Prof. Dr. Rasim Enar

GİRİŞ

1970'lerden beri değiştirilen ve biçimlendirilen kronik kalp yetersizliği tedavisi hastalarda büyük fayda sağlamıştır. Bu ilerlemenin başlıca sebepleri; hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni ilaç sınıfları ile doğruluğu yüksek yeni teşhis tekniklerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıdır.

Digoksin ve diüretikler ile yapılan geleneksel semptomatik tedavi, yerini kalp yetersizliğinin kaynağına yönelik ACEİ Aspirin, lipid-düşürücü, Beta-blokerler gibi koroner arter hastalığının korunmasındaki etkin tedavilere bırakmıştır. Diüretik tedavilerinin günümüzdeki rölatif hedefleri semptomların azaltılması, pulmoner ödemden ortadan kaldırılması ve sıvı yüklenmesinin önlenmesidir. Kronik KY'nin modern tedavisinin yeni hedefleri ise; yaşam kalitesinin normalleştirme, hastane yatışını engellemek ve histo-patolojik miyokard hasarının progresyonunu önleyerek yaşamı uzatmaktır.

Kronik kalp yetersizliğinde yeni ortaya çıkan ancak faydası henüz kanıtlanamamış (ve ilgili kılavuzlarda pratik tedavide net olarak önerilmeyen) primer ve tamamlayıcı ek tedaviler: Günümüzde etkinliği kanıtlanan ve standart KKY tedavisinde yerini alan ACEİ ve Beta-blokerlerin (Bb) aksine pratik kullanımda faydasının belirsizliği süren intermitan intravenöz (İV) pozitif inotropikler, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), spesifik hormon ve sitokin inhibitörleri (aldosteron ve vazopressin antagonistleri, endotelin ve TNF-alfa inhibitörleri gibi).

Ventriküle-yardımcı cihazlar ve transplantasyon, kalbin restorasyon ameliyatları, elektriki-tedaviler (CRT, İCD gibi), kök-hücre transplantasyonu seçilmiş hasta gruplarında uygulanması durumunda faydalı olabilecek tedavi seçenekleridir.

Bu yeni agresif tedavi metodlarının çoğunun günümüzde kronik KY tedavisinde rutin kullanılmak için etkinlik ve faydaları henüz net olarak kanıtlanamamıştır.

Ancak bu yöntemlerin bazıları, nadir de olsa maksimal standart medikal tedaviye rağmen ilerlemiş son-

evre kalp yetersizliğinde "*bireysel tedavi seçeneği*" olarak veya transplantasyona "*köprü*" amacı ile kullanılabilir.

- Kısacası; kronik kalp yetersizliğinde ACEİ'ler ile sağlanan anlamlı total faydanın ötesinde, geliştirilen yeni farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin hiçbirisi ile bu boyut ve netlikte anlamlı fayda elde edilememiştir.

Kronik progressif seyirli bu sendromun gerçek yaşamda yarattığı sonuçlar çok boyutludur: (a) Psiko-sosyal, ekonomik boyutlarda toplumsal sorunlar; (b) sıklığı yüksek öldürücü ve öldürücü –olmayan sonuçlar (mortalite ve morbidite); (c) kronik KY tedavisinin ürettiği sorunlar; (d) devam eden yeni tedavi araştırmalarının kazandırdığı hastalığın tedavi ve yaklaşımında yeni patofizyolojik perspektifler.

TARİHSEL PERSPEKTİFTE KALP YETERSİZLİĞİ

Tarihte Kalp Yetersizliği:

Kalp yetersizliğine atıf edilen tanımlamaların bazıları aşağıdaki derlenmiştir, bunların bazıları günümüzde dahi geçerliliğini halen korumaktadır:

(Murray JJM, Cleland JGF. Heart Failure'in Clinical Practice. Martin Dunitz 1996, p.1-17.)

Milattan 1600 yıl önce, Musadan 300 yıl önce;
Ebers Papyrus'un antika metinlerinden major kardiyak semptomlar ve kalp hastalıklarına atıfta bulunan cümleler:

- **Nabız:** Kalp, her ekstremiteden çıkan damarlar ile konuşmaktadır.
- **Angina:** "Kalbinden hasta adamın muayenesinde; göğüslerinde, kollarında, kalp tarafında var olan ağrı... Bu ona yaklaşan ölümdür".

- Bir başka bölümdeki tanımlamada kalp yetersizliğine atıfta bulunan yorum: *"Kalp yorulmuştur; bunun anlamı kalp konuşamamakta veya kalbin damarları sessizdir"...*
- Hippokratın kardiyak ağrı için önerisi: Yaşlılarda kardiyaljinin tekrarlamasının anlamı ani ölümü anons etmektir.
- Venaseksiyon tedavisi: *..."Şayet göğüste ve diyaframın üstünde ağırlık veya baskı ve basınç varsa, birisi dirsek içerisindeki veni açmalıdır"....*
- Celsus'un (MÖ 53-MS 7), ilk genel tıp kitabında kalp yetersizliğine benzetilen "Kardiakon" tanımı: *"Vucudun aşırı zayıflığı..., ki zayıflama aşırı terleme iledir..., bu kan damarlarının zayıf pulsasyonu ile tanınabilir... ter dökülünce... ayaklar ve bacaklar kuru ve soğuk kalır"...*
- Scribonus Largus'un (MS 50), bitkisel karışımlar ve merhemler Farmakopedi'sinde: *..." Scylla glikozidler ve opium Nefesdarlığı tedavisinde özellikle faydalıdır.... hastanın kanlı balgamı olduğunda özellikle birlikte kullanılmalıdır"...*
- Muayenesinde sol anteriör desendan koroner arter okluzyonundan öldüğü saptanan Çinli cesedin Lahidinde bulunan Karabiber tanesi, tarçın ve manolya ağacı kabuğu tedavisi Çin'de doktorlar tarafından günümüzde de uygulanmaktadır.
- Kalp yetersizliğinin ilk kez açık olarak: Bizans İmparatorluğu hükümdarı Alexiusa I'in (MS 1081-1118) kızı tarafından babasının hastalığı tarif etmiştir: *"Nabız güçlükle hissedilmekte ve her çeşit düzensizlik bulunmakta..... kalbinin iltihaplandığını söylediler..., hergün daha kötüye gitmekte, nöbetleri uzun aralarla değildi, açıklanamayan devamlılık gösteriyordu, yatakta heriki tarafında yatamıyordu, çok kuvvetsiz olup her nefes için büyük efor sarfediyordu....., durumu ağırdı, bir an bile rahat nefes alamıyordu. Nefes alabilmek için dik oturur pozisyonda kalmak için kendini zorluyordu. Midesi görülebilecek kadar büyüdüğünde, ayakları da şişmişti ve ateşi düşük seyrediyordu, bazı doktorlar ateş için ateşle dağlamaya başvurmayı önermişlerdir"...*

Harvey'in Angina tarifi, kalp yetersizliği veya şişme sebebi olarak anginayı tanımladığı Riolana yazdığı mektubunda:.. *"Hasta Sir Robert Darcy.... Orta yaşlı, göğsünde sık gelen sıkıştırıcı ağrılardan şikayet etmektedir. Hastalığı kötüden çok kötüye gitmekte, hasta gitkiçe daha kaşektik ve şişmiş duruma gelmekte"...*

(Cleland JGF. Heart Failure in Clinical Practice. Martin Dunitz Publ. 1996.p.1-17)

Kalp yetersizliği, angina ve nabız; antik (İsa'dan önce) Mısır ve eski Yunan uygarlıklarında bilinmekteydi. Kardiyak glikozidler, muhtemelen Hindistanda milattan önce birkaç asır önce kullanılmıştır.

Hipokrat, kaşeksiyi günümüzde de halen etkili ve doğru olarak tarif etmiştir:..*"etin tüketilmesi ve yerine suyun gelmesi,..... omuzlar, klavikula, göğüs, butlar, kalçalar eriyip kaybolmaktadır"...*

*"Yüksükotu"*nun faydaları eski Roma literatüründe vardır.

Antik ve Latin dünyasındaki zeki gözlemciler ve filozofların, şimdiki kalp yetersizliği denilen olayın farkına varamamaları anlaşılabilir ve şaşırtıcıdır (!). Pragmatik tedavi (vena-seksiyon gibi), hızlı nabız ve boyunda belirgin venöz dolgunluk, abdomen şişkinliği, periferik ödem ile sıvı retansiyonu geçmişte de tarif edilen belirgin KY'nin fizik bulgularıdır. Ancak, Harvey 1628'de dolaşımı tarif edene kadar kalp yetersizliğinin doğasını anlatan bir gelişmeye rastlanmamıştır. *'Sağ tarafın kalp yetersizliği'* nin klinik özellikleri ilk kez 1728'de bildirilmiştir.

Kardiyoloji biliminin ve kalp yetersizliğinin daha iyi anlaşılmasını etkileyen gelişmeler, elektrokardiyografi, ve röntgen ve kalp kateterizasyonunun keşfedilmesidir; kardiyak pompa ve dolaşım fizyolojisinin anlaşılması ile yeni bilgiler klinikte uygulanabilmiştir.

Geçen asırda birkaç dekadan beri KKY'de daha etkili farmakolojik tedaviler tedarik edilebilme idi. Bunların bazıları modern standartlara göre cazibeli değildi; kan vermek, sülüklerin kullanılması gibi.

Kalp yetersizliği tedavisindeki tarihsel gelişim:

- 1785'de Withering tarafından keşfedilen ve digitalis purpurea'dan elde edilen kardiyak glikozidlerin uygun klinik tabloda, yerinde ve doğru kullanılması ile faydası gösterilmiştir.
Withering terminal kalp yetersizliğini şöyle tanımlamıştır :.... *"hastanın görünüşü soluk, nabızı hızlı ve kuvvetsiz, vucudu genel olarak çok büyümüş ancak karını hariç çok zayıflamış"*
- Hering 1853'de, kalp yetersizliği tedavisi için Nitratları kullanmıştır (-vazodilatörlerin ilk kullanımı-).
Brunton 1867'de, angina tedavisinde Amyl nitrat kullanımını tarif etmiş ve Amyl nitratın etkilerinin kan kaybına benzer olduğunu göstermiştir.
- Sulfonamidlerin diüretik etkileri ilk kez 1920'de bildirilmiş; 1949'da civalı diüretiklerin kalp yetersizliğinde dolaşıma etkileri ve 1958'de ise kalp yetersizliğinde tiyazid diüretiklerinin rolleri gösterilmiştir.
KKY'de vazodilatörler ile yapılan anahtar çalışmaların sonuçları sırası ile 1956 ve 1986'da bildirilmiştir.
- ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliği mortalitesini azalttığı ilk kez 1987'de telafuz edilmiştir.
- 1996'da ise Digoksinin mortaliteye etkisi olmadığı bildirilmiştir.

KALP YETERSİZLİĞİNİN TANIMLAMASI VE TİPLERİ

Kalp Yetersizliğinin bazı Tanımlamaları⁴:

- “Kalbin içeriğini yeterli boşaltamama durumu” – **Lewis, 1993.**
- “Kalbin yeterli dolum dolum basıncına rağmen yeterli dolaşımı sağlayamama veya vücudun ihtiyacını karşılayamaması” – **Wood, 1950.**
- “Dokuların metabolizma ihtiyacı ile orantılı kanın, yetersiz pompalanmasından sorumlu patofizyolojik durum ; kardiyak fonksiyon anormalliği ” – **Eugene Braunwald, 1980.**
- “ Kalp yetersizliği yeterli ventrikül dolumuna rağmen, atım hacmini düşüren her kalp hastalığının bir durumudur; kalp debisi düşmüştür veya dokuların fonksiyonlarını normal sınırlarda sürdürebilmeleri için, bunların ihtiyacını karşılayacak yeterli oranda kanı kalp pompalayamamaktadır” – **H. Denolin, K. Kuhn, H.P. Krayenbuehl, F. Logen, A. Reale, 1983 (modifiye edildi).**
- “Kalp anormalliğinin sebep olduğu klinik sendrom; hemodinamik, renal, nöral ve hormonal cevapların karakteristik parametreleri ile tanınmaktadır” – **Philip A Poole-Wilson, 1985.**
- “...Sendrom....kronik olarak, destek almadan kalbin uygun kan basıncını idame ettirememesi”. **Peter Haris, Br Heart J, 1987.**
- “Düşmüş egzersiz toleransı, yüksek ventriküler aritmi insidensi ve kısalmış yaşam beklentisi ile ilişkilendirilmiş kardiyak disfonksiyon sendromu”. – **Jay N. Cohn, 1988.**
- “Egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasına veya ventriküler disfonksiyon sonucunda semptomlara sebep olan anormal kalp fonksiyonu”. – **Anonim ve pragmatik.**
- “Kalp yetersizliğinin semptomları, kardiyak disfonksiyonunun objektif kanıtları olup tedaviye cevap vermeleri kalp yetersizliğini göstermektedir”. – **Force of the ESC, 1995.**
- “ Kalp yetersizliği yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığı sonucunda oluşan kompleks bir sendrom olup, ventrikülün dolması ve/veya kanı fırlatması bozulmuştur”. Kalp yetersizliğinin kardinal manifestasyonları; dispne ve halsizlik, egzersiz toleransı kısıtlanabilir, pulmoner konjesyon ve periferik ödeme yol açan sıvı retansiyonudur”. – **AHA / ACC, 2005.**
- “Kalp yetersizliğini sendrom yapan olması gereken komponentler: Kalp yetersizliği semptomları; istirahat, veya egzersizde tipik nefesdarlığı halsizlik, veya ayakbileği şişmesi ve istirahat kardiyak disfonksiyonunun objektif kanıtları. KY’ye yöneltmiş tedaviye klinik cevap tekbaşına teşhis için yeterli değildir”. **ESC, 2005.**

(Abraham WT. Krum H. Heart failure: Practical approach to treatment. Mc GrawHill Publ. 2007. p.2):

Öne-Doğru ve Geriye-Doğru (Forward, Backward) Kalp Yetersizliği:

Geriye-doğru yetersizlik tanımlaması >150 yıl önce kullanılmıştır. 1832’de *Hope* tarafından tartışılmıştır: Ventrikülün kanı fışkırtma (aortaya atma) yetersizliği sonucunda kanın atriyumda birikmesi ve basıncını yükseltmesi ile akciğer konjesyonunun gelişmesidir. Bu hipotez tüm akut durumlarda tartışmasız geçerlidir. Ancak, tedavi görmüş kronik kalp yetersizliğinin dispnesi sol atriyal basınç ile iyi ilişkili değildir.

Sir James McKenzie, öne-doğru kalp yetersizliğinin alternatifini ortaya atmıştır: Yetersiz doku perfüzyonu sonucunda ortaya çıkan halsizlik ve bitkinlik hissi primer semptomlar olarak ileri sürmüştür. Buna göre, sistemik dolaşımdaki major anormallikler; düşmüş kalp debisi ile uyumlu ve eşzamanlı yükselmiş venöz basınçtır.

Kronik kalp yetersizliği sendromunda belirginleşen su ve tuz retansiyonu (bulguları; yükselmiş venöz basınç, ödem), doktor tarafından kolayca gözlenebilmektedir.

Sıvı retansiyonu anormal böbrek fonksiyonu sonucudur. Kan basıncının düşmesi (öne-doğru yetersizlik) ve venöz basıncın yükselmesi (geriye-doğru yetersizlik) sodyum retansiyonuna sebep olmaktadır. Azalmış kan akımından dolayı; glomerül içerisindeki efferent arterlerin afferentlere göre daha fazla vazokonstriksiyonu ile glomerüler filtrasyon hızı devam ettirilebilmektedir. Filtrasyon fraksiyonu artırılmıştır. Bunun neticesinde renal tubulusa ulaşan kanın ozmotik basıncı yükselerek distal tubulustaki sodyum retansiyonunu kolaylaştırır. Yükselmiş Aldosteron düzeyi ve diğer hormonal değişiklikler de tubuler sodyum reabsorbsiyonunu stimüle eder.

Ağır kalp yetersizliğinde renal kan akımı belirgin olarak azalmış, renal filtrasyon hızı düşmüştür. Sonuçta plazma üre ve kreatinin düzeyleri yükselebilir.

Bununla birlikte Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ağır kalp yetersizliğinde yüksek dozlarda diüretik kullanımı ile daha fazla aktive edilebilir, bu hastalarda tedaviye ACE inhibitörlerinin eklenmesi ise glomerüler filtrasyon hızında daha fazla azalmaya sebep olarak, artmış kan akımına rağmen plazma üre düzeyini yükseltir. Bu olaylar-zincirinin oluşmasının sebebi; anjiyotensin-II’nin renal efferent arterler üzerine, afferentlere göre daha güçlü etkisi olmasıdır. Afferent arterlerin direncinin ayrıcalıklı olarak düşmesi, glomerüler filtrasyon hızını belirleyen basınçların düşmesine yol açabilir. Sonuçta bu koşullar altında glomerülfiltrasyon fraksiyonu düşer.

Hafif kalp yetersizliğinin renal etkileri çok karakteristik değildir. Total kan akımında azalma çok az olabilir, hatta önemsizdir. Kan akımının intrarenal yeniden dağılımı erken sodyum retansiyonuna yardımcı olabilir veya sodyum retansiyonundan norohumoral sistemlerin aktivasyonu da sorumlu olabilir (bölüm-1.4).

Sistolik veya Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinde egzersiz sırasında kalp debisinin artması yetersizliğin sebebine bağlı olarak değişkendir.

Dilate olmamış kardiyomiyopatide, egzersiz ile diyastol-sonu volum değişiklikleri hiç olmaz (ejeksiyon fraksiyonu artar), oysa koroner kalp hastalığında diyastol-sonu volumu büyümüştür (ejeksiyon fraksiyonu değişmez).

- Bu volum değişiklikleri şu düşünce ile uyumludur: *"dilate kardiyomiyopatide diyastol-sonu volumu maksimaldir, EF artabilirse (son evre KY hariç), atım hacmi de artacaktır ve SV boşalacaktır. Oysa iskemik kalp hastalığına bağlı bazı kalp yetersizliği hastalarında diyastol-sonunda volum submaksimaldir"*. Egzersize cevaplar; SV volumununun rezerv kapasitesi ve ejeksiyon fraksiyonu ise rezerv starling mekanizması (kuvvetleri) ile ilişkilidir.

Diyastol 4 periyoda bölünmüştür: İzovolumik relaksasyon, erken dolum, geç dolum ve atriyal kontraksiyon. Diyastolik olayın herhangi bir anormalliği kalp hızına bağlı olarak diyastolik volumu etkileyebilir.

Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinin ayırt edilmesi güçtür (Bölüm-1.5).

Diyastolik kalp yetersizliğinde, şayet diyastol sırasında dolum tam ise atım hacmi büyüktür. Bazı durumlarda, örneğin; hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, aort stenozu, kapak replasmanı sonrası, SV hipertrofisi bulunan hipertansif kalp hastalığında ve angina pectoris sırasında; taşikardi de bulunuyorsa özellikle diyastol-sonunda relaksasyon inkomplet olabilir.

- Kalbi normal büyüklükte olan ve sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi bulunanlarda özellikle yaşlılarda, kalp yetersizliği semptomlarının gelişmesi durumunda, diyastolik kalp yetersizliği düşünülmelidir.
- İskemik kalp hastalığı varlığında anahtar anormallik; her zaman miyositlerin inkomplet relaksasyonu olmayabilir; iskemi primer olarak izovolumik relaksasyonu ve erken diyastolde hızlı doluşu etkileyebilir. Ayrıca, iskemik ventrikül miyokardının farklı bölgelerinin kordineli olmayan relaksasyonu da bir diğer önemli diyastolik fonksiyonel patolojidir (ventriküler dolumun sonraki pasif fazını etkileyebilir).

Sistolik veya diyastolik kalp yetersizliklerinin doğru teşhis edilmeleri bunların prensipleri birbirinden oldukça farklı tedavilerini etkilemektedir (Bölüm-1.5).

Diyastolik kalp yetersizliği hastası, özellikle kalbi küçük olanlarda iskemi veya SV hipertrofisi varlığında gelişen angina veya nefesdarlığı, hastanın fonksiyonel kapasitesini kısıtlayıcı semptomlardır; bunlarda nitratlar, kontrollü kullanılan vazodilatörler (özellikle iskemisi olanlarda), ve Beta-blokerler faydalı olabilir; bu tedaviler sonucunda endokardiyal iskemi azalmakta,

kompliyans artmakta (pozitif lusitropik etki), böylece diyastolik dolum artmaktadır (optimum duvar stresi ve diyastolik dolum süresi ile negatif inotropizm sonucunda). Genel olarak prognozu sistolik kalp yetersizliğinden daha iyidir (Bölüm-1.3).

KALP YETERSİZLİĞİNİN EVRİMSEL KAYNAKLARI:

Kalbin uzun dönem normal kan basıncını devam ettirmemesine, vücudun cevabı klinik pratiğe kalp yetersizliği sendromu olarak yansıtılmaktadır (Haris, 1987).

Hipovolemi, hemoraji ve egzersize verilen refleks renal ve hormonal cevaplar kalp yetersizliği cevabına benzerdir (bir başka açıdan, nöro hormonal sistemin aktivasyonunun klinik yansımaları).

Kalp yetersizliği semptomlarının kaynağı ve iskelet kasının rolü ile nöral ve hormonal sistemleri aktive eden uyarıların kaynağı, net olarak anlaşılamamıştır.

Sorumlu gösterilen olasılıklar: (a) Baroreseptörlerin sorumlu olduğu mekanizma; bu sistemin değişikliğe hızla adapte olabilmesi ve komplet inhibisyonunun kalp yetersizliği ile sonuçlanamamasından dolayı bu mekanizmanın KY semptomlarının fizyopatolojindeki rolünden vazgeçilmiştir. (b) Daha büyük olasılık, iskelet kasındaki kemoreseptörler veya ergoreseptörlerinin vücudun cevabını başlatmasıdır.

Kan basıncını idame ettirmenin amacı sadece beynin perfüzyonu için değildir, ayrıca, fiziksel aktiviteyi sürdürülebilmek için yeterli kanın egzersiz yapan adalelere ulaşmasını da sağlamaktır.

İskelet kası atrofisi, kronik ve özellikle kötüleşen kalp yetersizliğinin genel özelliğidir, böylece her adale kendisine düşen indeks işyükü ile büyük iş yapar. Ergoreseptörlerin aktivasyonundan sonra, kalp yetersizliği sendromu başlayabilir ve sürdürülebilir. Bu görüşe *"Adale hipotezi"* denmektedir.

Kalp Yetersizliği Spirali

Kalp yetersizliği progresyonunu izah etmek için 6 spiralli bir model kullanılmıştır (Şekil 1'de gösterilmiştir). Basitçe, vazokonstriksiyon sonucunda; artmış afterload; norohormonal aktivasyona neden olarak miyokardın duvar stresinin artmasına yol açıp; daha fazla sistemik hasar meydana getirmektedir.

- Sıvı retansiyonu hipotezi, vazodilatörlerin aksine ACEİ ler ile sağlanan faydayı kolayca açıklayabilir. Popüler tartışma; bu ilaçların sağladığı faydanın bir bölümü de gelecekteki Mİ insidensini azaltmadan gelmektedir.
- Kalp yetersizliği progresyonunun çoğu koroner arter hastalığının progresyonuna atfedilebilir. Koroner arter hastalığı kalp yetersizliğine yol açan miyokardiyal hasarın en büyük sebebidir.

1. ARTMIŞ AFTERLOAD Ventriküler disfonksiyon • Hormonal aktivasyon • Artmış direnç • Artmış duvar stresi Ventrikül disfonksiyonu 	2. SIVI RETANSİYONU Ventrikül disfonksiyonu • Hormonal aktivasyon • Sıvı retansiyonu Ventrikül disfonksiyonu 	3. REMODELİNG Ventrikül disfonksiyonu • Hormonal aktivasyon • Miyokard remodelingi Ventrikül disfonksiyonu 
4. ADALE HİPOTEZİ Ventrikül disfonksiyonu • Sitokinlerin aktivasyonu • İskelet kası atofisi/hasarı • Ergoreseptörler ile SSS aktivasyonu Ventrikül disfonksiyonu 	5. KAH PROGRESYONU Ventrikül disfonksiyonu • Ateromanın kötüleşmesi • Koroner olaylar, iskemi, nekroz • Miyokard kaybı Ventrikül disfonksiyonu 	6. APOPTOZİS Ventrikül disfonksiyonu • Sitokinler ve serbest radikallerin aktivasyonu • Apoptozis • Miyokard kaybı Ventrikül disfonksiyonu 

ŞEKİL 1. Kalp yetersizliğinin fizyopatolojik spiralleri (Poole-Wilson PA, Collucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS: Heart Failure Churchill Livingstone 1997. p. 269-279)

- Çok yakın geçmişte (geçmiş dekadın beri) ortaya atılan hipotezde, miyokardın remodelingi, apoptozis, ve serbest oksijen radikalleri veya sitokinlerin aktivasyonuna bağlı süregelen kronik hücre kaybına odaklanılmıştır.

Kalp Yetersizliğinin Sebepleri

Geleneksel olarak kalp yetersizliği sebepleri hastalık sürecine göre sınıflandırılmaktadır; aritmiler, kapak hastalığı, ve konjenital kalp hastalığı gibi (**Tablo 1**) dışlandıktan sonra. Esasen kalp yetersizliğinin ana sebebi miyokarda aittir (**Tablo 2**'deki gibi).

Miyokard hastalığı, geleneksel olarak epikardiyal koroner arter duvarındaki ateromatöz lezyonlar sonrasında gelişen (**aterotrombozis**) koroner olaylar ile ilişkilendirilmiştir.

Koroner arter hastalığı varlığında anormal miyokard fonksiyonu; *stunned, hiberne, fibrotik, mumyalaşmış* veya basitçe harap olmuş miyokardiyum olarak tarif edilmiştir. 'Stuttering iskemi' ve kronik iskemi seyrek olarak kullanılmaktadır.

Yukarıdaki **Tablo 2**'de hastalık süreci vurgulanmakta, fonksiyon kaybından sorumlu olası mekanizmalara dikkat çekilmiştir: Koroner arter hastalığında hücre kaybı ve kordineli olmayan kontraksiyonlar en sık görülen mekanik fonksiyonel anormalliklerdir. Bu iki anormallik dışlanınca kalp yetersizliği, ekstrasellüler yapıların veya miyositin kendi fonksiyonunun anormallğine atfedilebilir.

Hücrede, yapısal anormallikler, kalsiyumun kontrol mekanizmalarının anormallikleri veya kalsiyuma kontraktıl proteinlerin cevapsızlığı anormal hücre fonksiyonundan sorumlu olabilir.

Kalp Yetersizliği Etiyolojisi ve Etiyolojik Faktörleri

Kalp yetersizliğine miyokardiyal disfonksiyon, kapak anormallikleri, perikardiyal hastalık, veya ritm anormallikleri neden olabilir. Akut iskemi, anemi, renal veya tiroid disfonksiyonu ve kardiyodepresan ilaçlar kalp yetersizliğini kötüleştirebilir, veya daha nadiren kalp yetersizliği gelişmesine sebep olabilirler (**Tablo 1**).

TABLO 1. Kalp yetersizliğinin sebepleri

I. Genel sebepler Aritmiler Kapak hastalığı Perikardiyal hastalık Konjenital kalp hastalığı
II. Miyokardiyal hastalık (Bakınız Tablo-2) Koroner arter hastalığı Kardiyomiyopati: Dilate Hipertrofik Restriktif
III. Hipertansiyon
IV. İlaçlar Beta-blokerler Kalsiyum antagonistleri Antiaritmikler

(Poole-Wilson PA, Collucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS: Heart Failure Churchill Livingstone 1997. p. 269-279)

TABLO 2. Kronik kalp yetersizliğinin altında yatan (patogeneze) miyokarda bağlı sebepler**Adale kaybı:**

- Kordineli olmayan kontraksiyonlar ve kontraksiyonun anormal zamanlaması

Ekstrasellüler:

- Fibroz, değişmiş ekstrasellüler mimari yapı (interstisyum, ventrikül büyüklüğü ve şekli)
- Hücrelerin kaynaşı (*slippage*), miyofibril disoriyantasyonu.

Hücresel:

- Hücre yapısının değişmesi: Hipertrofi?, hiperplazi?, sarkomerler arası bağlantılar
- Hücre (kardiyomiyosit) fonksiyonunun değişmesi: Sistolik, diyastolik, veya herikisi
- Kalsiyum salımı, alımı veya herikisi
- Reseptör downregülasyonu (azaltarak-düzenleme)
- Azalmış cAMP
- Sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu
- İyon pompası veya kanallarının sayısının azalması
- Kontraktil proteinlerin kalsiyum cevabı
- Kontraktil proteinlerin değişmesi
- Kontraktil proteinlerin değişmiş fosforilasyonu
- Enerji eksikliği durumu?

(Poole-Wilson PA, Collucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS: Heart Failure Churchill Livingstone 1997. p. 269-279)

Akut pulmoner ödem ve kardiyojenik şok kronik kalp yetersizliği ile aynı etyolojik spektrumdadır, buna rağmen pulmoner ödem, kardiyojenik şok ve kronik KY'ye kıyasla normal SV sistolik fonksiyon (korunmuş sistik fonksiyon) ve hipertansif kriz ile daha sık ilişkili bulunmuştur.

Avrupada, koroner arter hastalığına sekonder miyokardiyal disfonksiyon, sıklıkla miyokard infarktüsü sonucundadır, özellikle <75 yaş hastalarda KY'nin en sık sebebidir ve bununla ilişkili olarak aşırı sistolik fonksiyon anormalliğinin sık bulunması sürpriz olmamalıdır. Hipertansiyon bu bağlamda KY gelişimi için çok önemli bir durumdur.

Yaşlı hastalarda ise hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi, miyokardiyal hücre kaybı ve fibroz KY'nin daha önemli sebepleridir ve çoğunlukla diyastolik fonksiyon anormalliği ile ortaya çıkmaktadır.

- **Koroner arter hastalığı:** Hasta hikayesinde miyokard infarktüsü, ACBG, veya perkutan anjiyoplasti bulunan veya en az bir koroner arterde >%70 darlığı olanlarda iskemik kardiyomiyopati gelişme olasılığı çok yüksektir.

- **Hipertansiyon:** Hipertansiyon KY'nin toplumda atfedilen en önemli sebebidir. Hipertansif veya geçmişte hipertansiyonu olan hastalarda SV dilate olmayıp, EF'si korunmuştur; konsantrik hipertrofi bulunan hastalarda, KY etyolojisinde hipertansiyon olasılığı çok yüksektir. KY'li hipertansif hastalarda, yükselmiş kan basıncının, kardiyovasküler patolojiye ve hastalığın süregelen klinik manifestasyonlarına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.

Etyolojiye göre hipertansiyon sıklıkla iskemik kalp hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Medikal hikaye dikkatle alınmadıkça dilate kardiyomiyopati birçok hastada hipertansiyon varlığının gösterilmesi güçtür. Hipertansiyon hikayesi olan hastalar, sistolik disfonksiyon ile bulunduklarında çoğunlukla artık hipertansif değillerdir. Ayrıca hipertansiyon, doğru medikal tedavi sonucunda ventrikül fonksiyonunun düzelmesi ile de yeniden ortaya çıkabilir.

- **Alkolik kardiyomiyopati:** Dikkatle alınan anamnez, tüketilen alkol miktarını belirlemeye yöneltilmelidir. Alternatif olmadıkça, hikayesinde aşırı miktarda alkol tüketimi bulunan ve sol ventrikülü dilate olmuş hastalarda alkolik etyoloji öncelikli olasılıktır.

- **Valvüler hastalık:** Kronik kapak hastalığı olan hastalarda düşük kalp debisinden dolayı fizik bulgular karakteristik olmayabilir, bu özellikle "düşük gradiyentli" aort stenozunda doğrudur. Hastanın hikayesinde bilinen valvüler veya romatizmal kalp hastalığı bulunmasından doğru teşhis için medet umulmalıdır. Gizli kalmış kapak hastalığının saptanmasında rutin ekokardiyografi önemlidir.

- **İdiyopatik ve ailevi kardiyomiyopati:** Bir grup hastada, dikkatli klinik değerlendirmeye rağmen KY'nin belirgin bir sebebi bulunamaz. İdiyopatik kardiyomiyopati etiketi dışında bırakılmanın (belirgin KY sebebi bulunmaması durumunda) teşhisidir. Çok seyrek olup, İdiyopatik kardiyomiyopati olduğu düşünülen birçok hastada noninvazif ek kardiyovasküler testler yapılırken bu hastaların birinci ve ikinci derecedeki akrabalarının %25'de familial bozukluk tanımlanmıştır.

- **Familiyal hipertrofik kardiyomiyopati:** Genotipik ve fenotipik değişkenlikler gösteren, dispne ve senkop ile bulunan otozomal dominant bir durumdur. Ekokardiyografi teşhiste en etkili yaklaşımdır.

- **Peripartum kardiyomiyopati:** Doğumdan 1 ay önce veya doğumun 5 ayı içerisinde meydana gelmektedir (Aşağıda tabloda peripartum kardiyomiyopati için tanı kriterleri sunulmuştur) (Aşağıdaki tabloda). Bu hastaların hikayesinde geçmişte kalp hastalığı veya kardiyomiyopatinin bilinen etyolojileri yoktur

Peripartum Kardiyomiyopatinin Tanı Kriterleri

1. Gebeliğin son ayında veya doğumdan sonraki 5 ay içerisinde gelişen semptomatik KY:
 - Tanınabilen sebep olmaması
 - Kalp hastalığı hikayesi olmaması
2. SV sistolik disfonksiyonu:
 - Ejeksiyon fraksiyonu <45 , fraksiyonel kısalma <30
 - Diyastol-sonu çap >2.7 cm²

(Progress in Pediatric Cardiology 20008;25: 79-84)

(Bölüm-3.5).

- **Endokrin anormallikler:** Güçlükle tedavi edilebilen hipertansiyon hastalarında Feokromositoma düşünlümelidir. Kan basıncında ciddi oynamalar ile karakterizedir.

Hipo ve hipertriroidizm KY'yi kötüleştirir. Nadiren bazı olgularda KY'nin başlıca sebebi olarak bulunabilir. Tiroid stimulan hormon (TSH) ölçülür. Akromegali seyrek fakat iyi bilinir; kardiyopati bulgusu ve gizlenemeyen hikaye (çene, el, veya ayak büyüklüğünün artması; hastanın eski fotoğrafları ile yeni görünüşünün karşılaştırılmasında).

- **İlaçlara bağlı:** Antrasilinler ve nadiren diğer kemoterapetikler ile kullanıldıkları zaman doza bağlı olarak kardiyomiyopati gelişebilir (Bölüm-3.11). Nadir olgularda, sülfür ihtiva eden ilaçlar ve ACEİ'ler dahil diğer bazı ilaç grupları, eozinofilik miyokardite yol açan alerjik inflamatuvar reaksiyon başlatabilir ve kalp fonksiyonu bozulabilir.

Negatif inotropik etkili ilaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmikler dahil bazı farmakolojik ajanlar kardiyak fonksiyonu baskılayarak KY'yi başlatabilir veya önceden varolan veya subklinik seyreden kalp disfonksiyonunun kötüleşmesini artırabilirler. Bazı kalsiyum kanal blokerleri (dihidropiridinler) refleks hormonal aktivasyonla sorun yaratabilirler.

- **Konnektif doku hastalıkları:** Lupus eritematozus, skleroderma ve diğer konnektif doku hastalıkları KY'ye sebep olabilirler. Vaskülit, hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus, perikardiyal tutulum ve renal bozulma KY sendromunun gelişimine katkı da bulunur.

Skleroderma, miyokardiyal fibroz ve restriktif fizyoloji ile ilişkilendirilmiştir. Karakteristik deri değişiklikleri, artrit, veya diğer organ tutulumları bulunduğu, serum antinükleer antikor ve romatoid faktör ölçülmelidir.

- **Toksinlere bağlı:** Kurşun, arsenik, ve kobalt progressif miyokardiyal disfonksiyona sebep olan üç toksindir. Kurşunlu boya tüketimi veya kurşunlu kaynak suyu

içilmesi bu olağandışı sebepler için ipucu olabilir.

- **Miyokardit:** Hızlı progresyon gösteren kardiyomiyopatide, hastanın klinik tablosu hızla kötüleşebilir; bu durumda aktif miyokarditten şüphelenilmelidir (dev hücreli miyokardit (kanıtlamak için endomiokardiyal biyopsi indikasyonu gözden geçirilmelidir). Miyokardit subklinik sinsice başlama ve sistolik kalp fonksiyonunun yavaşça kötüleşmesi ile karakterize olabilir (Bölüm-3.6). HIV enfeksiyonları da miyokardite sebep olabilir.
- **Beslenme eksikliği:** Beriberi (Tiyamin eksikliği), moda diyetlerle beslenenler veya hastane yoğun bakım ünitelerinde kötü beslenenlerde görülür. Selenyum eksikliği, Çinde olası etyoloji olarak tanımlanmıştır.
- **Amiloidoz:** KY korunmuş SVEF'si ve Eko'da minimal artmış SV duvar kalınlığı (EKG'de normal veya düşük QRS voltajına rağmen), amiloidoz şüphesini akla getirmelidir. Serum ve idrar immun elektroforezi yapılmalıdır.
- **Sarkoidoz:** Birçok durumu taklit edebilir. Sıklıkla ileti anormallikleri ve ventriküler taşikardiler ile ilişkilidir. Hiler lenfadenopati sarkoidoz teşhisinin ipucudur.
- **Hemoglobinopatiler:** Kronik anemide tekrarlayan transfüzyonlar iatrojenik demir yüklenmesine sebep olabilir.
- **Hemokromatozis:** Dilate kardiyomiyopati tablosunda koyulaşmış cilt rengi ve diyabetde hemosiderozis teşhisi düşünülmelidir. Ferritin, demir, demir satürasyonu ve total demir bağlama kapasitesi gözden geçirilmelidir.
- **Yüksek debili durumlar:** Hipertiroidizm, atriyoventriküler malformasyonlar (nadiren), sepsis sonucunda gelişen ciddi volüm yüklenmesi ve yüksek kalp debili kalp yetersizliği olabilir; korunmuş SV fonksiyonu ve azalmış ventriküler volumler ile karakterizedir.

KY'yi Kötüleştiren Reversibl (Geriyeye Döndürülebilen) Faktörlerin Tanınması ve Önemi:

Önceden kardiyak disfonksiyonu bulunan hastalarda; kronik KY semptomlarının ortaya çıkması ve kötüleşmesinin sebepleri (aşağıdaki **Tablo 3'**de sunulmuştur); kötü tedavi kompliyansı (uyumu), miyokardiyal iske mi, hipertansiyon, taşı-veya bradiaritm, valvüler regürjitasyon, pulmoner embolizm, aort disseksiyonu, enfeksiyonlar, renal disfonksiyon, ilaç tedavisinin yan etkileri ve fazla su ve tuz alınması.

Her reversibl faktörün tanınması optimal KY tedavisinin sağlanabilmesi için önemlidir.

TABLO 3. Kalp yetersizliğini kötüleştiren geriye-dönüşümlü sebepler**Nonkardiyak sebepler:**

- Yazılan tedavi rejimlerine uyumsuzluk /non-kompliyan (tuz, sıvı, ilaçlar)
- Yakın zamanda tedaviye ilave edilen ilaçlar (amiyodaron, beta-blokerler hariç diğer antiaritmikler, NSAİ'ler, tiyazolidiler, verapamil, diltiazem)
- Enfeksiyon
- Alkol alışkanlığı
- Renal disfonksiyon (fazla diüretik kullanımı)
- Pulmoner embolizm
- Hipertansiyon
- Tiroid disfonksiyonu (amiyodaron gibi)
- Anemi

Kardiyak sebepler:

- Atriyal fibrilasyon
- Diğer supraventriküler veya ventriküler aritmiler
- Bradikardi
- Miyokardiyal iskemi (sıklıkla semptomsuz), Mİ
- Mitral veya triküspit regürjitasyonunun görülmesi veya kötüleşmesi
- Preloadun aşırı düşürülmesi (diüretikler+ ACEİ/nitratlara bağlı)

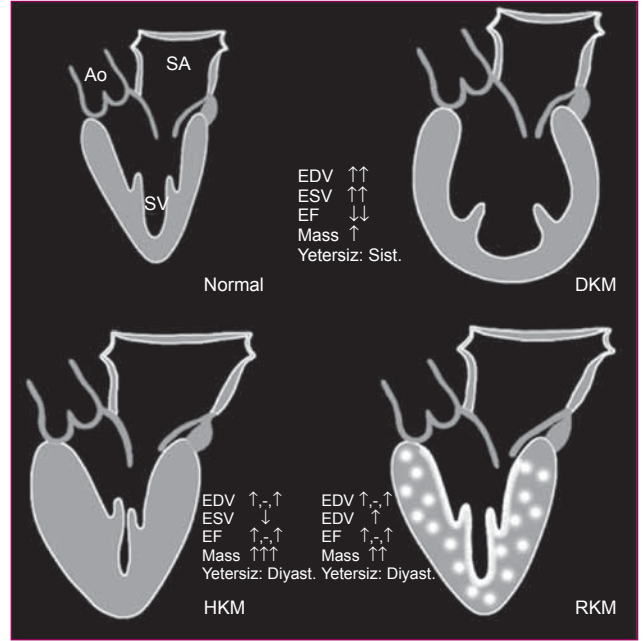
KARDİYOMİYOPATİLER

Geleneksel olarak kardiyomiopati, sebebi bilinmeyen kalp kası hastalığı olarak tanımlanmakta ve klasik olarak 3 tipi bulunmaktadır (**Şekil 2**). Hipertrofik, restriktif ve dilate (kalp yetersizliğinin önde gelen sebebi). Değişik fizyolojik, anatomik, ve klinik özellikleri vardır.

En sık görülen tipi dilate kardiyomiopatidir; “sol veya sağ ventriküllerin veya herikisinin dilatasyonu ile tanınmaktadır. Dilatasyon sıklıkla ileri dereceye ulaşmakta ve buna değişik derecelerde hipertrofi de eşlik etmektedir. Sistolik ventrikül fonksiyonu bozulmuştur. Konjestif kalp yetersizliği bulunabilir veya bulunmayabilir de. Ventriküler ve atriyal aritmiler sıktır ve ölüm hastalığın her evresinde olabilir (ani veya ani-olmayan kalp ölümü; erken aritmik, ilerlemiş KY’de sistemik dolaşım kollapsı ile). Kalp kası hastalığı bilinen medikal durumlar ile ilişkilendirilebilir, buna “*spesifik kalp kası hastalığı*” denmektedir (bakınız aşağıdaki AHA önerileri).

- Kardiyomiopatilere; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, konjenital anatomik malformasyon/distorsiyon, kapak veya perikard hastalığı bulunmadan, miyokard disfonksiyonuna yol açan miyokardiyum hastalığı olarak bakılmaktadır.

Koroner arterler koroner anjiyografide çoğunlukla tamamen normal olmalıdır. Koroner arter hastalığının herhangi bir açıdan kardiyomiopati ile karıştırılmışsa, kullanılan deyim; “*dilate kardiyomiopati*” sadece büyümüş kalbi işaret etmektedir (kronik iskemik kalp hastalığına

**ŞEKİL 2. Başlıca Kardiyomiopati tiplerinin morfolojik özellikleri.**

Hipertrofik kardiyomiopatide (HKM): SV duvarında belirgin kalınlaşma, sıklıkla simetrik veya septum SV’nin serbest duvarına göre daha kalın bile olabilir (asimetrik). Restriktif kardiyomiopatide (RKM): ventrikül duvar kalınlığı normal, hipertrofik ve kavitesi hafifçe genişlemiş olabilir, başlıca özelliği diyastolik kompiansının kısıtlanmasıdır, endokardiyumun tutulumunda meydana gelir, sıklıkla interstisyel boşluğun kollajen, amiloid veya granulomata ve bunları tamamlayıcı fibroz doku ile infiltrasyonu sonucudur. Dilate kardiyomiopatide (KM) ise: SV ve diğer kalp boşlukları tümüyle genişlemiştir. SA: Sol atriyum, SV: Sol ventrikül, Ao: Aort, ESV: Sistol-sonu volum, EDV: Diyastol-sonu volum, Mass: Kalp arası kitle. Diyast: Diyastolik yetersizlik, Sist: Sistolik yetersizlik. (Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Williams & Wilkins. 2007. p.1407).

bağlı KY’deki gibi). Dilate kardiyomiopatiler spesifik (sebebi tanınmakta) veya idiyopatik dilate (sebebi bilinmeyen) kardiyomiopatiler olarak da sınıflandırılmıştır.

Hipertrofik Kardiyomiopati

Sistemik kardiyak bir sebep bulunmadan hipertrofi ile nondilate sol ve/veya sağ ventrikül. “*Hipertrofik obstrüktif*” kardiyomiopati ismi ise, sol ventrikül çıkış yolunun gösterilebilen obstrüksiyonunda kullanılmaktadır. Bir başka fenotipinde miyokardiyumun özellikle septal bölgesinde hipertrofi bulunması karakteristiktir (Asimetrik septal hipertrofi).

Familiyal Hipertrofik Kardiyomiopatide Ekardiyografik Teşhis Kriterleri:**Major kriterler:**

- SV duvar kalınlığı anterior septumda: >13 mm, posterior septum veya serbest duvarda: ≥ 15 mm.
- Ciddi SAM (Systolik anterior motion of mitral valve) septum- yaprakcık teması.

TABLO 4. Restriktif kardiyomiyopati sebepleri**Miyokardiyumda fibroz ile ilişkilendirilmiş:**

Diyastolik disfonksiyon: Yaşlılık, hipertrofi, iskemi, skleroderma

İnfiltratif hastalıklar:

Amiloidoz
Sarkoidoz
Kalıtsal metabolizma bozuklukları
Neoplazi

Depo hastalıkları:

Hemokromatozis ve hemosiderozis
Fabry hastalığı
Glikojen depo hastalığı

Endomiyokardiyal hastalıklar:

Endomiyokardiyal fibroz
Hipereozinofilik sendrom
Karsinoid
Metastazlar
Radyasyon hasarı

Poole-Wilson PA, Collucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS:
Heart Failure Churchill Livingstone 1997. p. 269-276

Minör kriterler:

- SV duvar kalınlığı; anterior veya posterior septumda: 12 mm veya posterior septum veya serbest duvarda: 14 mm.
- Orta derece SAM.
- Sistolde gereğinden fazla açılmış mitral kapak yapraklığı.

Restriktif Kardiyomiyopati:

Fazla genişleyemeyen sert ventrikülün tanusal kriteri ventrikülün anormal diyastolik dolumudur. Restriktif kardiyomiyopati sebepleri **Tablo 4'** de verilmiştir.

Sebeplerine Göre Restriktif Kardiyomiyopati

Tiplerinin Sınıflandırılması (N Engl J Med 1997; 336:267):

1. **Myokardiyal**
 - a. **Noninfiltratif:** (idiyopatik, familial, hipertrofik, Skleroderma, Psödoksantoma elastikum, diyabetik kardiyomiyopati).
 - b. **İnfiltratif:** (Amiloidoz, Sarkoidoz, Gaucher hastalığı, Hurler hastalığı, Yağlı infiltrasyon).
2. **Depo hastalığı:** (Hemokromatozis, Fabry hastalığı, Glikojen depo hastalığı).
3. **Endomiyokardiyal:** (Endomiyokardiyal fibroz, Eozinofilik sendrom, Karsinoid kalp hastalığı, Metastatik kanserler, Radyasyon, Antrasilin etkileri, Fibroz endokardite sebep olan ilaçlar; serotonin, metysergid, ergotamin, civalı ilaçlar, busulfan).

Hastalığın klinik teşhis kriterleri:

Ateş, nefes darlığı, öksürük, çarpıntı, ödem ve yorgunluk.

Eozinofili ile anormal eozinofil granülasyonu ılıman iklimlerde görülebilir (eozinofilik kalp hastalığı). Tropical EMF'de (endomiyokardiyal fibroz) eozinofili daha az ciddidir.

KY olmamasına rağmen galo bulunabilir.

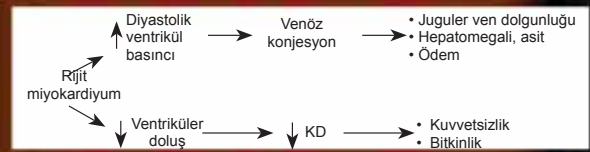
KY ve orta- ağır mitral ve triküspit regürjitasyonunun semptom ve bulguları. MR ve TR (Triküspit ve Mitral regürjitasyonu) papiller adalelerin tutulumu nedeniyle, bu bulgu kardiyomiyopatinin restriktif perikarditten ayırıcı özelliğidir (MR sonucu restriktif kardiyomiyopatide kalp; göğüs radyografisinde daha fazla azalır).

EMF, sağ ventrikül veya sol ventrikülün apikal miyokardiyumunda kalsifikasyon gösterebilir. İdiyopatik EMF'de SV ve SĞV kaviteleri trombus ile progressif olarak oblitere olabilir.

Ekokardiyografide ventriküllerin apekslerinin ekjenik kitleler ile oblitere olduğu saptanabilir. Ayrıca, Eko'da MR, TR, miyokardiyal kalsifikasyonlar saptanabilir.

Klinik semptom ve bulgularının patofizyolojisi:

Hastalık kronik seyirli bir hemodinamik fenomendir. Fizyopatolojisinin anahtarı rijid miyokardiyum ve buna bağlı diastolik disfonksiyondur. Bu patolojinin oluşturduğu hemodinamik anormallikler; azalmış ventriküler dolum ve yükselmiş diastolik basınç; venöz konjesyon, düşük kalp debisi, **Şekil 3'**de gösterildiği gibi klinik tabloyu yaratır (juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, asit, ödem ve halsizlik, yorgunluk).

RKM: Patofizyoloji-Ventriküler Artmış diastolik basınç azalmış dolum ve Klinik sonuçları..**Rastriktif Kardiyomiyopati Patofizyoloji**

ŞEKİL 3. Restriktif kardiyomiyopatinin fizyopatolojisi. Klinik manifestasyonları ve hemodinamik anormallikler. KD: Kardiyak debi. RKM: Restriktif kardiyomiyopati.

TABLO 5. Dilate kardiyomiopati sebepleri

- 1. Familial, genetik kardiyomiopatiler**
- 2. İnfeksiyöz sebepler:**
Viruslar ve HIV (Adenovirus, Koksaki virus, Sitomegalovirus, Ekovirus, İnfluenza, Parvovirus)
Riketsiya
Bakteri
Mikobakteri
Mantarlar
Parazitler (Trişinoz, Toksoplazmozis, Tripanazoma kruzi)
- 3. Toksinler ve zehirler:**
Etanol
Kokain
Metaller (Kurşun, Lityum, Civa).
Karbon dioksit veya hipoksi
- 4. İlaçlar:**
Kemoterapi ilaçları (Klorokin, Cisplatin, Kobalt, Sitozin arabinosid, Didanozin, Doxorubicin, Etoposide, 5-Flourourasil, Mototreksat, Vinkristin, Mitomycin, Mitoxantrone, Fenotiyazinler, Sulfonamidler)
Antiviral ilaçlar (Zidovudin)
- 5. Metabolik bozukluklar:**
Beslenme eksikliği ve endokrin hastalıklar
- 6. Kollajen hastalıklar:** (SLE, Poliarteritis nodoza, Progressif sistemik skleroz)
- 7. Otoimmün kardiyomiopatiler:** (Kollagen-vasküler ve karışık konnektif doku hastalıkları)
- 8. Peripartum kardiyomiopati**
- 9. Nöromusküler hastalıklar**

(Poole-Wilson PA, Collucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS: Heart Failure Churchill Livingstone 1997. p. 269-276)

Dilate Kardiyomiopati

Klasik tanımlamada karakteristikleri: Genişlemiş ventrikül; sol ventrikülün internal diyastol-sonu çapı >2.8 cm/m² vücut yüzey alanı ve SVEF'si <%45, M-mode Eko'da fraksiyonel kısalma <%30'dur.

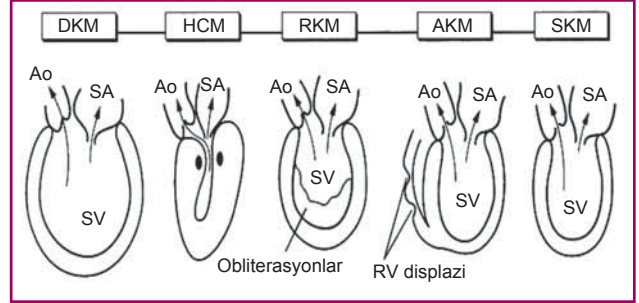
Dilate kardiyomiopati sebepleri **Tablo 5'**de sıralanmıştır.

Kardiyomiopatilerin Teklif Edilen Çağdaş tanımlama sınıflaması (AHA Scientific Statement):

(Circulation 2006;113:1807-16)

- Tanımlama:** Kardiyomiopatiler, kalbin mekanik ve/veya elektrik disfonksiyonu ile birlikte olan miyokardiyumun heterojen hastalıklarıdır, sıklıkla genetik ve değişik sebeplere bağlı olup, uygunsuz (nedeni açıklanamayan) ventriküler hipertrofi veya dilatasyon gösterirler.

Kardiyomiopati hem kalp ile hem de sistemik



ŞEKİL 4. “Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) ve Uluslararası Kardiyoloji Cemiyeti ve Federasyonu” raporuna göre Kardiyomiopatilerin Sınıflaması: **DKM:** Dilate kardiyomiopati, **HCM:** Hipertrofik kardiyomiopati, **RKM:** Restriktif kardiyomiopati, **AKM:** Aritmik kardiyomiopati, **SKM:** Sınıflandırılmayan kardiyomiopati, **Ao:** Aort, **SV:** Sol ventrikül **SA:** Sol atriyum (Circulation 1996;93: 841-2).

hastalıkların (generalize) bir bölümü olarak sınırlandırılmıştır.

Sıklıkla, kardiyovasküler ölüm veya progressif kalp yetersizliğine (maluliyet ile ilişkili) neden olmaktadır (AHA Scientific Statement from the council on clinical cardiology. Circulation 2006;113:1807-16).

Bu geniş tanımlamanın içinde, kardiyomiopatiler, mekanik disfonksiyona (diyastolik veya sistolik) ve fatal aritmilere yol açan elektrik hastalık ve yetersiz miyokardiyal performans ile ilişkilendirilmiştir (**Şekil 4**).

Gerçekten, iyon- kanalopatileri (uzun QT sendromu, Brugada sendromu gibi) primer elektrik hastalıklardır, bunlarda göze batan miyokardiyal histopatolojik anormallikler bulunmaz; aritmogenezden sorumlu mekanizma; (a) hücre membranının moleküler düzeydeki fonksiyonel ve (b) miyokardiyumun yapısal düzeydeki anormallikleridir.

Bu nedenle, bu hastalıklarda esas patolojik anormallikler geleneksel noninvazif yöntemlerde ve hatta canlı veya otopsi materyalinden alınan miyokardiyal biyopsi örneklerinde bile tanımlanamamaktadır.

Sınıflama

Dominant organ tutulumu esas alınarak kardiyomiopatiler 2 büyük gruba bölünürler:

1. Primer kardiyomiopatiler: Genetik ve genetik olmayan, kazanılmış, sadece veya ağırlıklı olarak kalp adalesi tutulumu ile sınırlandırılmıştır, rölatif olarak az sayıdadır (**Tablo 6**).

2. Sekonder kardiyomiopatiler: Generalize ve sistemik (multiorgan) çeşitli hastalıklarda görünen patolojik miyokardiyal tutulumdur.

Sistemik hastalıklar sekonder kardiyomiopatiler ile ilişkilendirilmiştir; geçmişte “*Spesifik Kardiyomiopatiler*” de denilmişlerdir veya evvelki sınıflamada bunlardan spesifik kalp hastalıkları” olarak söz edilmiştir. Bu terminoloji günümüzde terk edilmiştir.

TABLO 6. Primer kardiyomiyopatiler (ağırlıklı olarak kalbi tutan)**Genetik:**

- Hipertrofik kardiyomiyopati,
- Sağ ventrikül kardiyomiyopatisi/displazisi,
- SV kompaksiyonu, olmaması (non compaction)
- Glikojen depo (PRKAG2, Danon),
- İleti defektleri,
- Mitokondriyal miyopatiler,
- İyon kanal bozuklukları (Uzun QT sendromu, Brugada, katekolaminerjik polimorfik VT)

Karışık:

- Dilate kardiyomiyopati,
- Restriktif, non-hipertrofik ve nondilate

Kazanılan:

- İnflamatuvar (miyokardit),
- Stresin neden olduğu (Tako-subo),
- Peripartum, taşikardi neden olmuş

(Circulation 2006;113:1807-16)

Sekonder miyokardiyal tutulumunun derecesi ve sıklığı bu hastalıklarda oldukça değişiktir, bazılarında miyokardiyal patolojik kanıtlar seyrek olabilir, az sayıda hastada bildirilmiştir. Birçok kardiyomiyopati ağırlıklı olarak kalbi tutsa dahi sadece bu organla sınırlı kalması gerekmez.

Primer ve Sekonder kardiyomiyopatiyi ayırt etmek bazen güçleşebilir klinik tablonun önemi ve miyokardiyal sürecin sonuçları keyfi ve güvenilir karar vermeye yardımcı olabilir.

KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİ: SENDROMUN FELSEFİSİNİ OLUŞTURAN PARAMETRELER

Kronik Kalp Yetersizliği Semptomlarının Kaynağı

Kronik kalp yetersizliği (KKY) sadece bir teşhis değildir. SV fonksiyonun bozulması sonucunda, egzersiz kısıtlamasına ve çeşitli semptomların oluşmasına yol açan, kalp dışındaki diğer organlar da sekonder fonksiyonel değişiklikler zinciridir.

En sık görülen semptomlar yorgunluk ve dispne'dir. Akut kalp yetersizliğinde, dispne gecenin patofizyolojik açıklaması; yükselmiş pulmoner uç basınç, pulmoner ödem gelişimidir, kötü kalp debisi sonucunda yetersiz periferik kan akımının klinik yansıması ise yorgunluk şikayetidir.

Kronik kalp yetersizliğinde periferde olan değişikliklerden kısmen sempato-aktivasyon, kısmen de devam eden diğer nöro hormonal aktivasyonlar (renin anjiyotensin aldosteron sistemi gibi) sorumludur (Bölüm-1.4).

Kalbin büyümesi, göğüs radyografisinde (Tele'de) kardiyotorasik çaplar ile kabaca hesaptansa bile, bu pratik yöntemin sağladığı bulgular, kronik KKY'nin kötü prognozun güvenilir markeridir.

Ekokardiyografide SV internal çaplarının daha kesin ölçülmesi ile kalp büyüklüğünün KKY'de prognostik önemi ve değeri kesin olarak kanıtlanmıştır.

- Post Mİ geç SV remodelingin sürecinden korunmanın önemi, AMİ'nin erken fazında (ilk 24 saatte) ACEİ'lerin kullanılmaya başlanması ile ortaya çıkmıştır. Bu ilaçlar geniş Mİ'de SV büyümesini önlemiştir; bu mekanizma ayrıca postinfarkt mortalite azalmasının sebeplerinden de birisidir.

Yetersizlikteki kalpte, mikroskopik ve ultrastrüktürel düzeylerde kalbin yapısı (kardiyomiyosit ve fibröz- kolajen- mikrovasküler matriks) değişmiştir (Bölüm-1.4). Ekstrasellüler matriksin kollajen içeriği artmıştır; bu süreç artmış duvar stresi ve nöro hormonal aktivasyon (özellikle aldosteron) ile kısmen ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler; sendromun ilerlemesi ve semptomların gelişmesi ile kardiyak debinin kısıtlanmasında önemli rol oynamaktadır.

Ventrikülün artmış kollajen içeriği sonucunda; duvarının esnekliği azalır ve diyastolik dolum sürecine yardımcı olan aktif restoratif kuvvetleri de (erken diyastolik izo-volumik relaksasyon) etkilenir. Bu mikroskopik yapısal değişiklikler, kronik KKY sırasında genişlemiş ventrikülde sistolik ve diyastolik disfonksiyonun sıklıkla birlikte bulunmasına yol açmaktadır. SV remodelinginde; ventrikülün genişlemesi ventrikül duvarının incelmesi ile birlikte, miyositlerin aralarındaki inter-sellüler bağlar harap olmuştur (Bölüm-1.3).

Bunlar arasındaki düzenin bozulması (İnterstisyum/ matriks ve kardiyomiyositler ve bunları bir arada tutan kollajen fibriller); remodelinge zemin hazırlayan hücreler-arası birleşme yerlerindeki fibriller kollajenin sürekli yıkım ve tekrar yapılması ile oluşan patolojiye hücre sel "slippage" denmektedir (hücrenin yerinden kayması).

Miyokardın Fonksiyonel Anormallikleri

Sol ventrikülün en basit adı; "*basınç ve akımın herikiside meydana getiren pompa*". Teorik olarak bu tanımın kapsadığı alan saf basınç jeneratöründen saf akım jeneratörüne kadar uzanmasına rağmen, kalp her zaman iki fonksiyonunda yerine getiren "karışık bir pompa" fonksiyonu göstermektedir.

Bu pompanın fonksiyonu, kinetik ve potansiyel enerji terimleri ile tanımlanmaktadır; anlamı; (a) kısmen her vuruda fırlatılan kanı veya (b) bir başka açıdan do- laşımın ortalama güç verimini oluşturmaktır:

- (< kardiyak verimin gücü: Akım (aortaya-doğru; a tım-hacmi) X ortalama basınç düşüşü (ortalama diyastol sonu basıncı, PKUB düşüşü >)

Sol ventrikül, dolaşımın tek anlamlı güç kaynağı zannedilmektedir.

- Kardiyak güç ürünü, ağır kalp yetersizliği olsa bile istirahatte iyi korunmuştur. Ancak, maksimal yedek (saklanan) kardiyak güç ürünü zayıflamıştır; bu hastaların maksimal egzersiz veya kalbin inotropik stimülasyonuna cevabı suboptimaldir; kardiyak güç ürününün yetersiz artışı; kötü prognostik işaretir.

Kardiyak güç ürünü, global bir ölçüdür, ancak, sorumlu mekanizmalar hakkında bize çok az şey ifade etmektedir.

Ventrikülün dolum veya boşalması ile ilgili patolojiler veya harcanmış (tükenmiş) miyokardiyal güç durumunda (Aort stenozundaki gibi); bu fizyopatolojin tedavi girişimi altta yatan kardiyak koşullara bağlı olarak farklıdır. Tedavinin başlıca prensibi: Azalmış dolaşım fonksiyonunun kaynağını açıklayabilmek için ventriküler fonksiyonunun komponentleri tanımlanmaya çalışılmalıdır (Ekokardiyografide SV'nin sistolik, diyastolik ve kalp kapaklarının fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi).

- Sağlam insan dolaşımında, refleks kontrol sistemleri ve dolum koşullarından bağımsız olarak miyokardın sadece diyastolik ("lusitropik") veya inotropik fonksiyonunu ölçen bir metod yoktur.

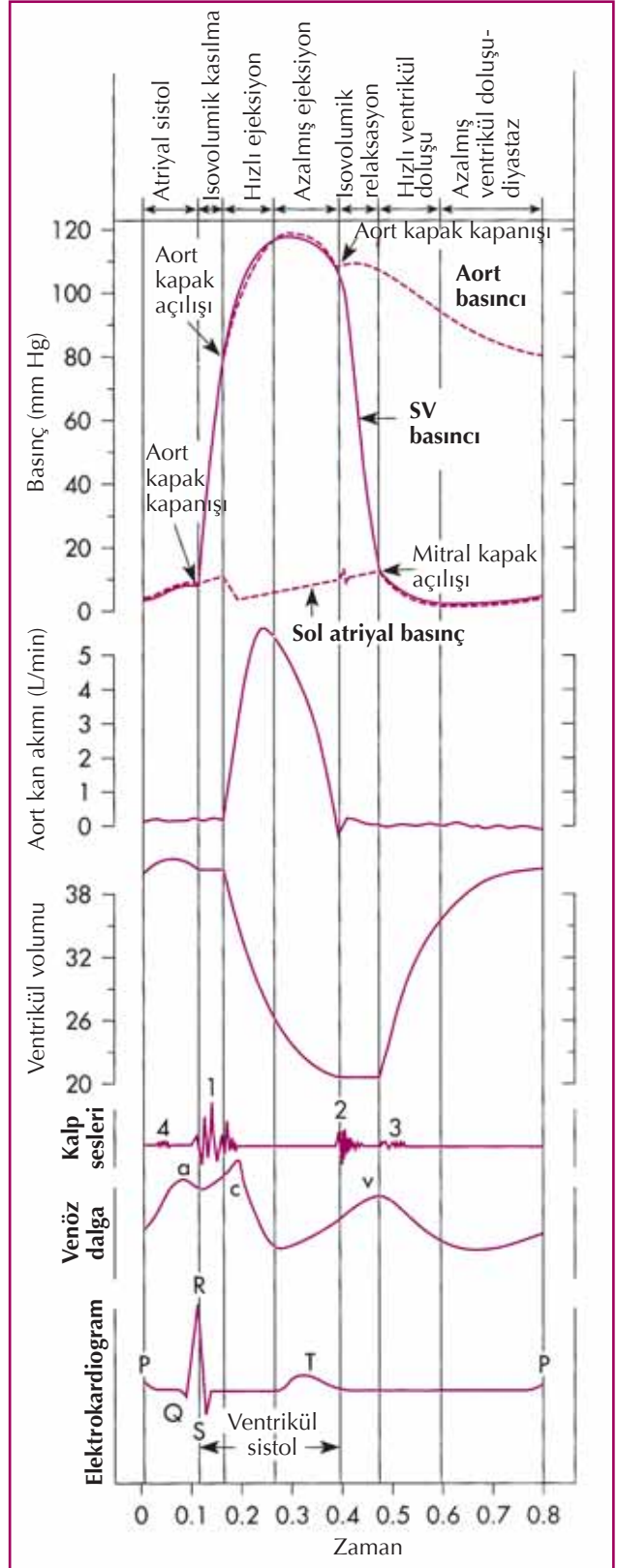
Global Kardiyak Fonksiyon

Sistol klinik olarak tanımlanmıştır; mitral kapağın kapanışı ve aort kapağın açılışı arasındaki ejeksiyon fazı. Ventriküler dinamiklerin bir adı da ventriküler miyositlerin kontraksiyonudur. Bu iki tanımlama çoğu zaman birbirine uymamaktadır.

Ventriküler sistol başlangıcındaki izovolumik kontraksiyon periyodunda miyosit kontraksiyonu, ventrikül şeklinde uyumlu değişiklik ve basınç artışı meydana getirir; bu sırada ventrikülden hiç kan fırlatılmaz. Benzer şekilde, ventriküler ejeksiyonun sonraki fazında kan sol ventrikül dışına doğru pasif olarak akar, halbuki bu sırada halihazırda miyokardiyal element gevşemiştir (Şekil 5).

Sistolik disfonksiyon, bu durumda sol ventrikül duvar ölçümlerinde ventrikülün basınç veya akım oluşturan kabiliyetleri kaybolmuş veya anormalleşmiştir.

- Sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde faydalı hemodinamik ölçümler (Sol-sağ kalp kateterizasyonunda): Ventrikülde basıncın zirveye yükselme hızı (dp/dt_{max}), dolum basınçları (sol ventrikül diyastol sonu basıncı veya pulmoner uç basınçlar), ventriküler volumların ölçülmesidir (ekokardiyografi, veya radyonüklid ventrigülografi ile). Ancak, ventriküler performansın direk olarak ölçülememesi, ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu non önemini artırmıştır (her vuruda ventrikülün fraksiyonel boşalması); ventriküler volumlar ve global ventriküler fonksiyon hakkında bilgiler sunmaktadır. SV ejeksi-



ŞEKİL 5. Kardiyak Siklus. Sol atriyum, aort ve SV basınç dalgalarının; aort akım zamanı ventrikül volumu, kalp sesleri ve EKG ile korelasyonu.¹

yon fraksiyonu, kronik KY'nin klinik değerlendirilmesinde sistolik fonksiyonun en uygun global özeti-
dir.

Diyastolik disfonksiyon, sistolik fonksiyonun ölçümünden daha da problemlidir. Klinik ve araştırmada rutin kullanılacak özetlenmiş tek bir global ölçümü yoktur. En sık kullanılanlar; erken diyastolde izovolumik relaksasyon sabite hızıdır ("*tau*"). Doppler ekokardiyografide mitral kapaktan geçen erken/geç zirve dolum hızı oranı (**E/A**) ve radyonükleer MUGA taramada diyastol-sonu volumlarıdır.

Bu parametrelerin hiçbirisi ventrikülün dolum durumundan, atriyoventriküler gecikme (AV senkorizasyon) veya kalp hızı, ve sistolik fonksiyondan bağımsız değildir.

Saf diyastolik disfonksiyon saf sistolik disfonksiyon gibi seyrek, ikiside birbirine bağlı olup genellikle birlikte, ayrılmazlar:

- Kalp yetersizliği, "*ventrikülün ağırlıklı olarak sistolik veya diyastolik fonksiyonunun ikisinin de bozulmasına bağlıdır*" da denebilir.
- En basitce farkları diyastol-sonu volumun büyüklüğüdür; volem büyüke sistolik disfonksiyon major anormalliktir; şayet küçükse diyastolik problem vardır. Bu ayırım önemlidir, çünkü tedaviyi ve özellikle tedavide vazodilatörlerin ve inotropiklerin kullanımını etkileyecektir; bu ilaçların ikiside sistolik disfonksiyonun aksine diyastolik disfonksiyonda çok az faydalıdır.

Dolaşımın Fonksiyonu

Kalp ve kan damarlarının birbirini tamamlayan fonksiyonu; dinlenim ve stres metabolizmasına yetecek orandaki kan ile SV dolum basınçlarını fazla artırmadan, periferdeki dokulara yeterli oksijenin sunumunun sağlanması ve buradaki karbon dioksit ve diğer metabolizma ürünlerinin elimine edilmesini kapsamaktadır.

Kalp debisi ölçülebilir, ancak kalp yetersizliği derecelerini birbirinden ayırmak için kötü bir ayrıçtır. Kalp yetersizliğinde progressif egzersiz sırasında, egzersiz durdurulana kadar kalp debisi normale yakındır (sağlıklı kişide artmasının aksine). Kan basıncı, kalp hızı, periferik vasküler direnç ve ventriküler dolum basınçları önemli santral hermodinamik parametrelerdir. Fakat, kalp debisi gibi bunlarda KKY hastasında fiziksel fonksiyon ve global kardiyak performansın kısıtlanmasının derecesini iyi tanımlayamamaktadır.

Nonkardiyak Patofizyoloji:

Ventriküler disfonksiyonunun başlaması ile, klinik sendrom, KKY'de diğer sistemlerin organları ile ilgili karakteristik birçok patofizyolojik değişiklikleri ihtiva eder ve sunar. Bu patolojilerin bazıları etkili tedavi ile

geçde olsa düzelebilir. KKY hastalarında klasik semptomlar ve egzersiz kısıtlanmasının başlaması, bozulmuş santral hemodinamiklere (SV dolum basıncı, atım hacmi) göre bu fizyopatolojik mekanizmalar (çoğu nöro-hormonal aktivasyonlara bağlı) ile daha fazla ilişkilidir.

Periferik Küçük-Damarlar:

Birçok sistemin organlarının küçük-damarlarında (Mikrovaskülatür) değişiklikler olmakta, bunlar KY sendromunda bu organların az kanlanmasına yol açar, düşük debi ve yükselmiş sistemik direncin sistemik etkilerine katkıda bulunurlar (özellikle renal, hepatik, ve pulmoner vasküler bozulmada önemlidir).

Mikrovaskülatürdeki yapısal değişiklikler hafif olup, hemen göze çarpmayabilir, bundan dolayı da iyi değerlendirilememektedir. Ancak, fonksiyonel endotel eksikliği hakkında çok şey bilinmektedir, endotelyal-bağımlı vazodilatasyonunun bozulması ve endotelyal vazokonstriktör aktivitenin şiddetlenmesi gibi (nitrik oksit endotelin-1 dengesizliği gibi).

Büyük Arter Fonksiyonu

Kalp yetersizliği sırasında, sempatik tonus ve lokal renin-anjiyotensin aktivitesi yükselmiştir; KY popülasyonunda aterosklerotik arteriyel hastalığın yüksek prevelansına bağlı olarak büyük arterlerin fonksiyonu da normal değildir.

- Bu değişiklikler santral aorta ve büyük dallarının kompliyansını ve ventrikülo-aortik çiftin etkinliğini azaltır (SV sistolunun öncesi ve başında azalmış aort dilatasyonu; "*artmış aort-sertliği*"). Net etkisi; ventriküler debiye- karşı direnci rölatif artırır ki bu miyokardiyal duvar stresi ve oksijen tüketimini artırarak, muhtemelen etkili miyokardiyal kan akımını da düşürerek global kardiyovasküler fonksiyonu KY'de daha fazla kötüleştirir. Direk-etkili vazodilatörler spesifik olarak bu değişiklikleri etkileyememektedir. Bu mekanizmaya yönelik daha spesifik bir tedavi geliştirilememiştir (KY ve KAH'ın sekonder korunmasında Bb, ACEİ ve statinler ile uzun süreli tedavi faydalı olabilir).

Otonomik ve Nöroendokrin Sistemler

Kalp yetersizliği sırasında birçok nöroendokrin sistem aktive olmaktadır (Bölüm-1.4). Kalp yetersizliği sırasında bunlar dolaşımın desteklenmesine yardımcı olmakta, ancak bu aktivasyonunun devam etmesi veya şiddetlenmesi zararlı olabilir. Bu sistemler: Renin- anjiyotensin- aldosteron sistemi, vazopressin sistemi ve birbirini etkileyen kardiyak Natriüretik peptid sistemleridir.

Nöroendokrin aktivasyonla aynı anda vazodilatör etkiler ve vagal tonus düşer, bunlar uzun dönemde devam ettirildiğinde zararlı olabilir.

- Özellikle, uzamış ve şiddetlenmiş nöroendokrin mekanizmaların, önemli ters etkileri; organ hipo-

perfüzyonu, miyokardiyal toksite ve ventriküler aritmi eğiliminin artmasıdır.

- Nörohormonal sistemler KKY sendromunun gelişiminde önemlidir. “Nöroendokrin aktivasyon, hem bu sendromun tanınmasında temel unsur, hem de KY sendromunu düzeltmek için geliştirilen tedavi stratejilerinin primer hedefidir”.

1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi:

Tedavi görmeyen kalp yetersizliğinde renin sisteminin hafif aktivasyonu, diüretik tedavinin ilk kez kullanılmaya başlanması ile dramatik olarak şiddetlenir. Kalp yetersizliğinin ciddiyeti ve dolaşımında artmış Renin anjiyotensin- II düzeyleri arasında makul bir korelasyon bulunur. Dolaşan Renin -anjiyotensin sistemi (RAS) komponentleri dokuları (lokal) da kapsamaktadır. Lokal doku RAS sistemleri muhtemelen böbrek, beyin ve kan damarlarının duvarlarında aktive olmaktadır.

- Lokal RAS sistemlerinin böbrekteki aktivasyonu; glomerulün Bowman kapsülünde yeterli filtrasyon basıncının sürdürülebilmesine yani anjiyotensin-II'nin yönettiği efferent arteriolar kontraksiyona bağlıdır; böylece glomerular filtrasyon hızı hem korunur, bu mekanizmanın yetersizliği (hipotansiyon ve KY'de ACEİ kullanımı ile) durumunda ise GFR düşebilir. Bu bağımlılık bilateral renal arter stenozunda da görülmektedir.
- Kalpte Anjiyotensin-II'nin lokal artışı koroner vazokonstriksiyona sebep olarak miyositler üzerinde direkt veya indirek toksik etkiler meydana getirmektedir (apoptozis, kardiyomiyositler ve otofajik hücre ölümü gibi), lokal anjiyotensin aktivasyonu ise periferde büyük- arterlerin vazokonstriksiyon ve anormal fonksiyonuna katkı sağlar.

2. Otonomik Sinir Sistemi:

Kalp yetersizliği fizyopatolojisinin en önemli komponentidir.

Sempatik boşalmanın devamlı aşırı aktivitesi ve birlikte vagal tonusun düşmesi, kalp yetersizliği progresyonu sırasında ve henüz asemptomatik SV disfonksiyonunda erken görülmekte ve bilinçsizce diüretik kullanımı ile şiddetlenmektedir.

Sempatik sinir sisteminin, hafif kalp yetersizliğinde aktivasyonunu ve kronik sendrom sırasında aktivasyonunun devam etmesini açıklayan net bir mekanizma yoktur (primer etyoloji ve sonuçlarının kontrol edilememesi, iatrojenik faktörler sorumlu olabilir).

KKY'nin süregelen sempato-eksitasyonunun anlaşılması için; sempatik sinir sisteminin (SSS) eksituar ve inhibitör girişlerinin (afferent yollar ve reseptör lokalizasyonları) öneminin bilinmesi gerekir. Bu girişler; ağırlıklı olarak kardiyopulmoner sistemler, arteriyel ba-

rorefleks, düşük basınç reseptör sistemleri, arteriyel ve santral kemo-reflekslerdir.

Asemptomatik SV disfonksiyonu ve hafif kalp yetersizliğinde, sempatik aktivasyon başladığında başlangıçta kan basıncında henüz anlaşılabılır değişiklik yoktur; baroreseptörlerin tam denervasyonu bile KKY'de görülen devamlı sempatoeksitasyonu meydana getirmemiştir. Dolayısı ile devamlı sempatoeksitasyonu, barorefleks sistemi tekbaşına açıklayamamaktadır.

Diğer iki aday refleks eksituar sistemlerdir, bunlar kalp yetersizliği sırasında aşırı aktiftir; (1) iskelet adalesinin ergoreseptörleri ve (2) arteriyel kemorefleks sistemleri.

Ergorefleks ve baroreflekslerin herikisinde sempatik aktivasyona sebep olmakta ve KKY'nin progresyonu boyunca bunların fonksiyonları anormal olabilir.

Kalp hızı değişkenliğinde, kardiyovasküler parametrelerle uyumlu oynamalar tarif edilmiştir. Bu parametrelerde meydana gelen değişimlerin şiddeti ile sempato-vagal dengenin hesaplanabileceği umulmaktadır.

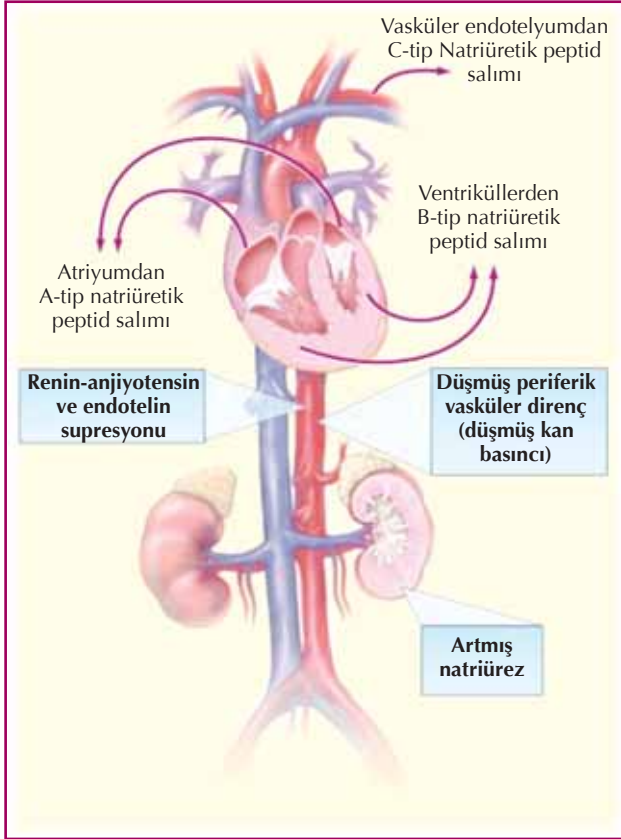
Kalp yetersizliğinde total kalp hızı değişkenliği analizinde; gösterilmiş bireysel frekans komponentleri, yüksek anstabil ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskleri ile ilişkilendirilmiştir.

- Kronik sempatik aktivasyonda, miyokardiyal katekolamin depoları boşalmış ve miyokardiyum Beta-1 reseptörlerinde azaltarak-düzenleme (*down-regulation*) olmuştur.
- Ayrıca, postreseptör cevabın ve reseptörlerin mediyatörlerini (katekolaminler) kavraması azalmıştır; bunun sonucu; artmış sempatik aktivasyonun miyokardiyal cevabı kaybolmuştur.
- Bunların sonuçları: (a) Akut Dekompanse KKY'de sempatomimetiklerin (Beta-mimetikler gibi) klinik ve hemodinamik etkileri azalmıştır, dolayısı ile non-reseptör mekanizmalara etkili ilaçlar kullanılmalıdır. (b) Kronik KY'de, kronotropik yetersizlik, sempatomimetik stimülasyonu cevabın kaybolması ve egzersiz toleransının bozulması sonucudur. Bunun spesifik tedavisi çok azdır: (i) Beta-reseptör blokajından sonra, (ii) ACE inhibisyonu ve (iii) uzun-dönem faydası ve olumlu prognostik etkisi saptanamamasa bile (aritmik ölüm riskine rağmen), intermitan kısa süreli intermitan intravenöz sempatomimetik stimülasyonu düşünülebilir (!).

3. Natriüretik Sistemler:

Atriyum ve ventriküllerin miyokardiyumu, gerilme veya volum şişme ile peptidleri salan granüle olmuş hücreler ihtiva ederler (ANP: Atriyal natriüretik peptidler, BNP: Beyin natriüretik peptid, CNP: C- tip natriüretik peptid).

Bu peptidler zayıf natriüretik ajanlardır (Bölüm 1.3), periferik damarları da gevşetirler, dolayısı sempatik ve



ŞEKİL 6. Natriüretik Peptidler: A-natriüretik peptid; sürtünme kuvvetinin yükselmiş dolum volumu ve basıncına cevap olarak atriyumdan salgınır. C-tip; vasküler endotelyumdan, B-tip ise; primer olarak ventriküllerden salgınır.

Bu hormonların yanıtlanma süreleri kısa olup az da olsa natriürez ve vazodilasyona sebep olurlar. Ayrıca da renin-anjiyotensin ve endotelini de suprese ederler (*The N Engl J Med* 2002;347:168-9).

Renin- anjiyotensin sistemlerinin etkisine hafifçe karşı dururlar (Şekil 6).

Bu hormonların düzeyleri kardiyak büyümenin derecesini yansıtır, fakat vazodilatör veya natriüretik ajan olarak tedavide kullanılabilmeleri çok zayıf olasılıkta görünmektedir.

- Ventriküler büyüme, atriyal veya ventriküler duvar stresini tayin etmek için kan düzeylerinin ölçülmesi güvenilirdir (anlamalı yüksek öngörülük).

(HFSA-2006) Kılavuzu önerisi: NT-pro-BNP, KY'nin teşhis ve ayırıcı tanısında (pulmoner embolizm, KOAH depresyon, obezite, uyku-dispnesi gibi), KY ile tutarlı semptom ve bulguların (dispne, ödem), açıklanmasında alternatif olarak düşünülmelidir.

(*J Cardiac Failure* 2006;12:10-35)

- **KY teşhisi için NT-pro-BNP için sınır değerleri:**
 <50 yaş için: >450 pg/ml. >50 yaş için: >900 pg/ml (PRIDE).
 60-74 yaş: 2 X NÜS. >75 yaş: 4 X NÜS (TIME-CHF).
- 2008 ESC KY kılavuzu KY teşhisi BNP/proBNP sınır değerlerini 400/2000 pg/mL olarak kabul etmiştir (*European Heart Journal* 2008;29: 2388-2442).

4. Diğer Hormonal Sistemler:

Vazopressin (antidiüretik hormon, veya ADH); arka hipofiz bezinden salgınmaktadır, distal kıvrımlı (konvolut) tubuluslardan hipertonic renal meddulağa geçişte serbest su tutulumunda rol oynamakta, periferik sistemik rezistan damarlarda direk vazokonstriktör etkiye sahiptir. Kronik KY hastalarının plazma konsantrasyonu yükselmiştir.

KKY sırasında diğer birçok hormonal sistemlerde de anormallikler tarif edilmiştir.

Tiroid hormonunun hücrede kullanımı bozulmuştur, Ters ("reverse")- T3 artmıştır, hasta hipotiroid sendromuna benzer.

Kalp yetersizliği sırasında plazma insülin düzeyi yükselir.

Etyolojisi ne olursa olsun (iskemik, valvular veya idiyopatik) insülinin yükselişi ile birlikte insülinin glukoz transportuna etkisinin sensitivitesi azalmıştır.

Cinsiyet ve büyüme hormonlarında değişiklikler ilerlemiş kardiyak kasekside görülmüştür; kaseksi metabolik fonksiyonunun kaybına (etkilerine direnç) ve katabolik sistemlerin aktivasyonuna yol açmaktadır.

Böbrek:

Böbrek, Kalp yetersizliği sendromun gelişmesinin anlaşılması ve hastanın doğru tedavi edilmesinde en büyük öneme sahiptir.

Böbrek nöroendokrin aktivasyona kontrol dışı kısmen cevap veren pasif bir organdır; ayrıca kendisi de kalp yetersizliğinde azalmış doku perfüzyon basıncına cevap veren aktif endokrin ve oktokrin bir organdır (Bölüm-3.1).

Distal kıvrımlı tubulusa komşu jukstaklomerüler aparat, distal tubulusa sodyum ulaşım oranına duyarlıdır ve cevap olarak Renin salgılamaktadır. Bu etki, dolaşımdaki Renin- anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonunun önemli bir bölümüdür; bu sistemin homeostatik rolü ile kan akımı böbreğe çevrilerek, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yükselir ve böylece aktif sodyum reabsorpsiyonu artar. Aktif Ras'ın ürünü olan anjiyotensin- II (Anj-II)'nin, susuzluk hissi ve muhtemelen tuz açlığına ek etkisi vardır; tuz ve su alımının artırılması bu cevabı tamamlamaktadır (RAS aktivasyonu şiddetlenir, Anj-II ile).

RAS komponentleri böbrekte de vardır; bunların intrarenal hemodinamikler üzerinde önemli etkileri olmaktadır ve lokal olarak oktokrin aktivasyon meydana

gelebilir. Bu etkiler, renal perfüzyon basıncını ve böbreğin yönettiği diğer faktörleri (renal sempatik sinirler ve dolaşan vazoaaktif faktörler) ve bunlara bağlı GFR'yi artırabilir veya azaltabilirler.

Kallikrein-Kinin Sistemi: Böbreğin ikinci otokrin sistemi, kallikrein- kinin sistemidir, basitçe bu sistem RAS'ın tamamlayıcısıdır, RASın aksine vazodilatasyona (oysa RAS vazokonstriksiyona yol açar) sebep olmaktadır. Renal tubuler fonksiyonun kontrolüne karışmaktadır.

Akciğerler ve Solunum Sistemi

Kalp yetersizliği hastasında dispne sık ve en önemli şikayet olmasına rağmen, bu semptomların teşekülünde akciğerler ve anormal ventilatuar kontrolün rolü tam olarak bilinmemektedir (Bölüm 2.2). Akut kalp yetersizliğinde, akciğerlerde meydana gelen değişiklikler çok büyük olup, akut solunum distressinin büyük bölümünü açıklayabilir.

Diürezi iyi olan ve nonödematöz kronik KY hastalarında, akciğer histolojisinde çok az değişiklik gözlenmiştir. Tedavi olmamış kronik mitral stenozunda görülen pulmoner sideroz değişiklikleri iyi tedavi edilmiş kronik KY'de bulunmaz, bunlarda pulmoner venöz basınçlar bile diüretik tedavisi ile normal olabilir.

Kronik KY'de etkilenen akciğer fonksiyonu; düşmüş akciğer difüzyon kapasitesi, bloke edilmiş alveolar-arteriyel oksijen transferidir (Bölüm-3.2). Oksijen transferi ile ilgili olarak; nonkomplike KKY'de ise egzersiz sırasında arteriyel oksijen desatürasyonu sanıldığından seyrek görülebilir. Benzer şekilde, intermitan, nonastmatik bronşiyal konstriksiyon da bildirilmiştir; etkili diürez sağlanmış ve detaylı değerlendirilmiş hastalarda aşırı bronkokonstriksiyon ve bronşiyal aktivite bulgusu kaybolmuş veya hiç bulunamamıştır.

- KKY hastalarında egzersize ventilatuar cevap artmıştır; bunun anatomik zemini yoktur, sebebi akciğer ve pulmoner dolaşımdaki primer defekten ziyade, anormal ventilatuar kontrol ile ilişkili fonksiyonel eksiklik olabilir.

Solunum distressine yol açan bir başka patofizyolojik değişiklik de solunum adalelerindeki volum, yapı, güç değişiklikleri ve yorgunluktur. Solunum adalelerinde erken deoksijenizasyon, solunum adalelerinin yorgunluğu, histolojik değişiklikleri bildirilmiştir; bunlar dispnenin algılanmasını kolaylaştırmış olabilir. Bu anormallikler egzersize aşırı ventilatuar cevabı açıklasa bile mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

- Sebebi ne olursa olsun, egzersize artmış ventilatuar cevap KKY'de önemli bir anormallik olarak görülmekte; egzersiz intoleransının objektif ölçüleri ile yakın bir korelasyon göstermektedir.

Ventilatuar kontrol: Egzersiz sırasında ne normal solunumun kontrol mekanizmaları, ne de KKY'de görülen anormal solunum cevabı tam anlaşılmıştır. Pulmoner ödem bulunmasa bile, kalp yetersizliği hastasında normal arteriyel kan gazı tansiyonlarını sağlayabilmek için egzersize ventilatuar cevap artmıştır. Görülenler; azalmış maksimal oksijen tüketimi, anaerobik metabolizmaya erken bağımlılık ve düşük iş yükü düzeylerinde bile artmış ventilasyon sonucunda karbon dioksit düzeyi yükselir.

Sonraki değişiklikler progressif egzersiz sırasında CO₂ üretimine karşılık anlık ventilasyon (VCO₂), "VE/VCO₂ eğimi" ile değerlendirilebilir. Bu ilişki maksimale-yakın egzersize kadar kişilerin çoğunda yaklaşık lineardır. Fakat KKY hastalarında eğimi egzersizin aerobik ve anaerobik düzeyleri boyunca anlamlı olarak diktir (üç kata kadar). Dikliği maksimal oksijen tüketimindeki düşüş ile yakın korelasyon göstermektedir.

Akciğerlerde ventilasyon- perfüzyon uyumsuzluğunun, aşırı fakat faydalı olmayan ventilasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Ventilatuar kompensasyon çok fazladır, arteriyel kan gazları normal ve hatta KKY sırasında super-normaldır. arteriyel kan gazlarındaki duyu anormallığı hiperventilasyonun sebebi değildir. Bunun alternatif açıklaması, KKY sırasında progresif egzersize ventilatuar kontrol mekanizmalarının artmış duyarlılığıdır.

- KKY hastalarında iki refleksin önemi artmıştır: (1) Arteriyel kemoreseptörler ve (2) adalenin ergoreseptörleri. Heriki refleks anormallığı artmış ventilasyon ve egzersiz sırasında ortaya çıkan anormal dispne duyusunu açıklayabilir.
- Ergorefleks sistemi, egzersizdeki iskelet adalesinin metabolik durumunu algılamakta ve refleks olarak ventilasyonu artırmaktadır. Duyu "küçük, işe-duyarlı afferentler" ile algılanmakta ve "küçük demiyelinize veya miyeliniz" sinir lifleri tarafından taşınmaktadır. Bu lifler histolojik olarak duyunun afferent liflerinden ayrılamaz, muhtemelen duyu ve direk refleks fonksiyonları da vardır; yorgunluk hissi ve egzersize abartılı ventilatuar ve kardiyovasküler refleks cevapların herikisinde değişik derecelerde yönetmektedirler. Bu liflerin aşırı-aktivitesi ile meydana çıkan refleks cevaplar KKY'de tarif edilmiştir.

KKY'de aşırı-aktif ventilatuar kontrol sistemleri arteriyel ve santral kemorefleks sistemleridir. KKY'de periferik hipoksik ve santral O₂ sensivitesi artmıştır.

Bu değişiklikler, ağırsız sempato-eksitasyona sebep olan artmış ventilatuar cevapları açıklamaktadır. Yükselmiş sempato-eksitasyonun sebebi, kemorefleks girdilerinin (uyarılarının) santral alımı ve işleminin artışıdır.

Uyku Apnesi Sendromu: KKY hastalarında oksijen satürasyonunun %80-85 altına düşüşü, seyrek değildir. Egzersizin meydana getirdiği desatürasyonun seyrekliğine karşılık, bu epizodlar apne epizodları ile aynı zamana rastlar ve böylece apneyi sıklıkla rölatif hiper-ventilasyon takip eder. Bu epizodları, uyku ve hiper-ventilasyona bağlı yarı-uyanık kalkma takip eder; hasta birlikte uyuduğu eşi tarafından uyandırılır ve durumundan korkulmaktadır (Bölüm 3.3).

Hastanın solunum şekli, ağır kalp yetersizliğinde görülen Cheyne-stokes'un solunum şeklini anımsatmaktadır. Heriki solunumun ritm anormalliğinin mekanizmaları tam anlaşılamamıştır, fakat bunların uyku sırasında gözlenmesi, obez hastalardaki uyku bozukluğuna sebep olan yapısal obstrüktif uyku apnesinden ziyade ventilatuar kontrolün anormalliğini işaret eder.

Santral anormallik, CO₂'ye santral duyarlılık değişebilir, böylece solunum olayının osilasyon düzeylerinde ve arteriyel oksijen satürasyonunda değişiklikler gelişebilir.

KKY hastalarında bu bulgular azalmış total ve yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliği ile ilişkilendirilmiştir, çok düşük frekanslarda (<0.01 Hz, veya her 100 saniyede bir 1 siklüs) kalp hızı değişkenliği ise rölatif artmıştır: Hipoksik kemosensivite ile ilişkili olan ve oksijen desteği ile kaybolan spesifik ritm. Bu çok düşük frekanslı ritmin başlamasından kemorefleks aktivitesinin rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu düşük frekanslı ritmin birkaç özelliği vardır: (1) kalp yetersizliği sırasında, dolaşım zamanı uzadığından bu ritm belirgindir. (2) ritmin frekansı Cheyne- Stokes solumasına benzer; bazan daha aşık ve belirgindir. (3) Kemorefleks kulpunda belirgin gecikme karakteristikleri vardır, barorefleks ve kalp hızının etkileşiminin kontrolü arteriyel gaz konsantrasyonlarının harmonik oynamaları ile uyumludur, bunlar barorefleks üzerinden kalp hızını etkiler.

- Kısacası, periyodik uyku apnesi çok düşük frekanslı kalp hızı değişkenliği ritmidir, Cheyne-Stokes solunumu ise, barorefleks-kemorefleks etkileşiminin uyumlu oynamalarının yansımasıdır.
- Özellikle önem verilen bulgu; kemorefleksin noktürnal şiddetli yükselişinin sebep olduğu sempato-eksitasyonun arteriyel deoksijenizasyonla rastlaşmasıdır, bu güçlü karışım fırsatçı ventriküler aritmilerin gelişimine de yol açmaktadır.

Solunum Kaslarının Fonksiyonu: KKY'de solunum kasları anormaldir (Bölüm 3.2). Bu anormallikler; erken adale deoksijenizasyonu, solunum adaleleri yorgunluğu ve histolojik değişikliklerdir. Bunlar, dispne duyumuna yardımcı olmaktadır. Bu anormallikler KKY'de egzersize aşırı ventilatuar cevabı açıklamaktadır. Sebebi ne olursa olsun KKY'de egzersize artmış ventilatuar cevap önemli bir anormalliktir ve egzersiz intoleransının objektif ölçüleri ile yakın korelasyon göstermektedir.

TABLO 7. Kalp yetersizliğinde adale anormallikleri

- Eriyip azalması, gittikçe zayıflaması
- İstirahatte bozulmuş kan akımı
- Egzersizde kısıtlı kan akımı artış kapasitesi
- Artmış yorgunluk
- Anormal metabolizma
Erken (vaktinden evvel başlayan) anaerobik metabolizma
Erken intrasellüler asidoz

Ann: Intern Med 1977; 86: 133-138

İskelet Adalesi:

KKY hastasının egzersiz toleransı belirgin olarak azalmıştır, kanıtı; normal iskelet adalesinde kan akımına rağmen, erken laktat salımı görülmüştür.

Bununla ilişkilendirilmiş, iskelet adalesinde kan akımından bağımsız adale metabolizmasına özel defekt de tanımlanmıştır.

- Eşlik eden histolojik anormallikler; mitokondriyumun yapı ve fonksiyonunda, oksidatif enzimlerde, adale liflerinin dağılımında yön değişiklikleridir.

Metabolik anormallikler; anaerobik metabolizmaya erken bağımlılık, yüksek enerjili fosfat bağlarının erken aşırı boşalımı ve adale içinde aşırı erken asidleşme (Tablo 7). Biyopside; oksidatif ve lipolitik enzimler, süksinat dehidrogenaz ve sitrat sentetaz ve beta- hidroksil dehidrogenaz defektleri kanıtlanmıştır. Adalenin tüm fonksiyonları anormaldir; erken yorgunluk ve azalmış maksimal güç olarak kendini gösterir (Tablo 7).

Ergorefleks Etkileri:

Adale ergorefleks sistemi, iskelet adalesinin içindeki "küçük reseptör" uçlarına bağlanmış, lateral spino-talamik yolla beyin sapına giden, grup -III ve -IV küçük demiyenze ve miyelinsiz liflerdir.

Bu reseptör/refleks sistemi, adale egzersizi başladığında, oksijen ihtiyacı artan adalenin kan akımını erken düzeltmek için, refleks kardiyovasküler cevaplarla dolaşımı destekler (egzersiz yapmayan adalenin vasküler yatağında vazokonstriktör sempatik uyarı gibi). Bu sistem egzersiz sırasında, sempato-eksitör ve vazokonstriktör cevapları yönetir; bunlar ayrıca erken ventilatuar cevapların başlaması ve sürdürülmesinde de rol oynamaktadır.

- Kalp yetersizliğinde abartılmış ventilatuar cevapta adale anormalliğinin anlamı; adaledaki metabolitlerin erken ve abartılmış oluşturulmasıdır; bunlar daha sonra ergoreseptörleri uyarmakta ve yükselmiş refleks cevaplarına neden olmaktadır.

RAAS gibi, ergorefleks sistemi de ikili- etkileri (kalp yükü ve zararlı düzeyde nöroendokrin aktivasyon) ile sendromun progresyonuna katkı sağlayabilir.

Kalp yetersizliği sırasında iskelet adalesi anormallikleri "*kötüleşme fasit- dairesi*" ile kötüleşmeye yardımcı olabilir (adale hipotezi).

- Sebepleri; bazı olgularda normal anabolik fonksiyonun kaybı (insülin rezistansı gibi) ile katabolik süreçlerin aktivasyonunun yanında fiziksel aktivite kısıtlanması da rol oynayabilir.

Yükselmiş tümör nekroz faktörü- alfa (TNF α) ve aşırı norepinefrin düzeyleri, ayrıca anoreksi ve intestinal malabsorbsiyon da bazı hastalarda rol oynayabilir.

- Adalelerdeki bazı metabolik bozukluklar (yüksek enerjili fosfat bağlarının boşalması ve erken asidifikasyon), AMİ'den 6 hafta sonra önerilen düzenli egzersiz eğitimleri ile tamamen önlenmiştir. KKY'de adale anormallikleri egzersiz eğitimi ile kısmen düzelmiştir.

Hematolojik Sistem:

(a) Kalp yetersizliğinde, adaptasyon cevabı olarak arteriyel hemoglobinin arttığı tanımlanmıştır (kronik doku hipoksisine sekonder eritropoetin üretimini artırarak).

Ancak artmış hemoglobin düzeyinin, oksijen sunumunun yükseltilmesindeki önemi belirsizdir. Her fazla artış, kan viskozitesinde artmasına sebep olan hematokrit düzeyini de yükseltir; yükselmiş hematokrit ise kan akımına karşı direnci artırarak net doku perfüzyonunu azaltabilir.

(b) Hepatik disfonksiyon, antikoagülasyona sebep olan pıhtılaşma faktörlerinin üretimini azaltabilir. Buna karşılık azalmış periferik kan akımı ve kısıtlanmış egzersiz bu hastalarda venöz tromboza predispozisyon oluşturabilir. Dolayısı ile bu çelişkili komplikasyonların etkileşimi hem kanama hem de tromboembolik olaylar meydana getirebilir.

(c) Beyaz kan hücrelerinin sayıları, kalp yetersizliğinde genel immün aktivasyonun bir parçası olarak hafifçe artabilir.

Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem:

Geriye doğru venöz basıncın yükselmesi, bozulmuş arteriyel sunu (sistemik hipoperfüzyon) karaciğeri etkilemekte ve sendromun metabolik komplikasyonlarını yaratmaktadır. Karaciğer kalp yetersizliğine götüren altta yatan primer süreçten de etkilenmektedir (aşırı alkol kullanımı, hemokromatozis gibi).

KKY'de en sık görülen karaciğer anormalliği yüksek sağ atriyal basınca bağlı gelişen konjesyondur. Devamlı venöz dolgunluk sonucunda karaciğerin büyüklüğü ve hassasiyeti artmıştır, ancak fonksiyonları başlangıçta çok az bozulmuştur:

(a) Genellikle hafif transaminaz yüksekliğinden ciddi karaciğer disfonksiyonuna kadar çeşitli derecede karaciğer disfonksiyonu bulguları görülebilir; pıhtılaşma faktörleri üretimi kaybolabilir, bazı ilaçlar veya alkolün karaciğer metabolizması bozulabilir.

(b) Daha ağır olgularda (kronik konjestif KY'de asit ve ödemle birlikte); bulantı ve sağ hipokondriyal rahatsızlık, künt ağrı ve sarılık bulunabilir, albumin ve pıhtılaşma faktörlerinin üretimi bozulabilir ve yağların malabsorbsiyonu olabilir. Malabsorbsiyon metabolik durumu kötüleştirir ve kardiyak kaşeksi ile zayıflamaya katkısı olabilir.

Ağır kalp yetersizliğinde, intestinal mukoza konjesyonlu duruma geldiğinden İntestinal malabsorbsiyon ve bakteriyel aşırı çoğalma sıktır. Kalbin kapak anormallikleri ile tekrarlayan kan kayıplarına sebep olan "*intestinal anjiyodisplazi*" (özellikle ciddi kalsifik aort darlığında, kapak replasmanı ile düzelen *Heyde sendromu*) yüksek oranda birlikte bulunmuştur (bu sorun antikoagulan tedavide dikkate alınmalıdır).

İntestinal ödem ile yavaşlamış ("*tembel*") kan akımı ve intestinal aşırı-büyüme birlikte lipopolisakkaritlerin endotoksik uyarılmasını sağlayarak sitokin salma zincirini oluşturur (tümör nekroz faktörü dahil). Bunlar adale kaybı, bozulmuş endotel- bağımlı kan akımı (endotel disfonksiyonu) ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNİN SEMPTOM VE BULGULARI

Kronik alp yetersizliğinin major ve minor semptomları **Tablo 8'**de sunulmuştur. Semptomların hastadan hastaya oldukça değişmektedir ve hastanın demografisine (yaş, mental algılaması, genel durumu gibi), KY'nin başlama şekline (yeni veya kronik zeminde başlayan; akut dekompanseasyonlar gösteren veya kronik sinsi seyirli) ve kullanılmakta olan tedaviler (diüretik alanması gibi) süresi ile eşlik eden komorbid durumlara bağlıdır.

Dispne veya Yorgunluk

Dispne, anormal, rahatsız edici soluk alma hissidir. Kardiyak ve pulmoner hastalığın temel semptomlarından; dispne hissi ve soluk almanın fazla farkında olunması ile şiddetli solunum distressi arasında değişmektedir.

Normalde ve kondisyonu iyi kişilerde, dispne ağır yorucu egzersizden sonra, sağlıklı fakat egzersize alışık olmayan (kondisyonsuzluk dispnesi) olgularda ise orta şiddette egzersiz sonrası dispne olabilir.

- Anormal olarak dikkate alınması gerekenler; istirahatte veya semptom beklenmeyen fiziksel aktivite düzeyinde olduğunda, dispne **Tablo 9'**da gösterildiği gibi oldukça geniş ve değişik yelpazedeki hastalıklar ile ilişkilendirilebilir (kalp ve akciğer hastalıkları, göğüs duvarı ve solunum adaleleri ve anksiyete gibi).

Kardiyak dispneli hastalarda bu semptom en sık pulmoner konjesyon ve onun sebepleri ile ilişkilendirilmiştir (SV yetersizliği ve mitral stenozu olgularındaki gibi). Akciğerlerde interstisyel ve alveolar ödem, akciğerlerin sertleşmesi akciğerlerdeki reseptörler ile solunumu uyarır.

Daha az sık olarak, kardiyak dispne pulmoner dolgunluk olmadan düşmüş kalp debisine sekonder olarak meydana gelebilir (Fallot tetralojisindeki gibi).

TABLO 8. Kalp yetersizliği semptomları

MAJOR SEMPTOMLAR
– Dispne, ortopne
– Paroksizmal noktural dispne
– Ayakbileği ödemi
– Yorgunluk
– Egzersiz intoleransı
– Kaşeksi
MİNÖR SEMPTOMLAR
– Zayıflama
– Öksürük
– Noktüri
– Palpitasyon
– Periferik siyanoz
– Depresyon

(Braunwald E. Heart Disease. Elsevier Saunders. 8th Edition, 2008. p.562)

TABLO 9. Dispneye sebep olan değişik sendromlar ve bunların patofizyolojisi

PULMONER
Hava akımı kısıtlanması: Ventilasyonunun mekanik kısıtlanması, VA/Q (alveolar ventilasyon/pulmoner kan akımı) uyumsuzluğu, solumanın hipoksik stimülasyonu.
Restriktif: Göğüs duvarı, Pulmoner dolaşım: VA/Q uyumsuzluğu, solumanın hipoksik uyarılması, ventilasyonunun mekanik kısıtlanması.
KARDİYAK
Koroner: Koroner yetersizlik.
Valvular: Kardiyak debinin kısıtlanması (düşmüş etkili atım hacmi).
Miyokardiyal: Kısıtlanmış kalp debisi (düşmüş ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi).
Anemi: Oksijen taşıma kapasitesinin düşmesi.
Periferik dolaşım: Metabolik olarak aktif adaleye yetersiz O ₂ akımı.
Obezite: Yapılması istenen harekete göre vücut ağırlığı artmış ise; şayet ağırsa, solunumun kısıtlanması ve pulmoner yetersizlik.
Psikojenik: Tamamen düzenli solunum hızında hiperventilasyon.
Bozulmuş soluma ritmi: Düzensiz soluma ritminde; hiperventilasyon ve hipoventilasyon.
Kondisyonsuzluk: İnaktivite veya uzamış yatak istirahati; sistemik kan akımının etkili dağılım kabiliyetinin kaybolması.

(Braunwald E. Heart Disease. Elsevier Saunders. 7th Edition, 2005. p. 63-76.)

TABLO 10. Amerikan Toraks Cemiyeti; dispnenin kantitatif skalası

Tanımlamalar	Grade	Derece
Düz yerde acele veya hafif yokuşta yürümekle nefes darlığı sorunu yok	0	Hiçbiri
Düz yerde acele veya hafif yokuşta yürümekle nefes darlığı sorunu	1	Hafif
Düz yerde aynı yaştakilere göre, nefes darlığından dolayı daha yavaş yürümek veya düz yerde aynı adımda yürürken nefes almak için durmak	2	Orta
Düz yerde, yaklaşık 100 adım veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için durmak	3	Ağır
Evde nefes darlığı; giyinirken veya soyunurken	4	Çok ağır

(Braunwald E. Heart Disease. Elsevier Saunders. 7th Edition, 2005. p63-76)

- KY hastasında başlangıçta bazal egzersiz ve fonksiyonel kısıtlanmanın saptanması önemlidir. Bunun için uygulanan yöntemlerden en basit ve güvenilir olanı NYHA fonksiyonel sınıflamasıdır (Hastaneye yatış ve tedavi stratejinin belirlenmesinde).
- NYHA'nın en az 1 fonksiyonel sınıf artması tedavinin başarısını ve düzelmeyi göstermektedir. Amerikan Toraks cemiyetinin kantitatif dispne skalası da NYHA'ya göre daha az bilinmekle birlikte aynı mantığa göre yapılmıştır (**Tablo 10**).

KY hastasının NYHA fonksiyonel sınıflaması:

Sınıf I: Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Olağan fiziksel aktivite yorgunluk, palpasyon ve dispneye sebep olmaz.

Sınıf II: Fiziksel aktivitede hafifce kısıtlanma. İstirahatte rahat, olağan fizik aktivite sonucunda yorgunluk, palpasyon ve dispne var.

Sınıf IIIA: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. İstirahatte rahat, fakat olağan aktivite yorgunluk, palpasyon ve dispneye sebep olur.

Sınıf IIIB: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma, istirahatte rahat. Minimal egzersiz yorgunluk, palpasyon ve dispneye sebep olur.

Sınıf IV: Şikayetsiz hiçbir fiziksel aktiviteyi yapamaz. Kalp yetersizliğinin semptomları istirahatte de bulunmaktadır. Herhangi bir aktivite yapıldığında şikayet artmaktadır.

- Ani gelişen dispne pulmoner embolizm, pnömotoraks, akut pulmoner ödem, pnömoni veya havayolu obstrüksiyonunu işaret etmektedir.
- Aksine, kronik kalp yetersizliğinde çoğunlukla dispne haftalar veya aylar içerisinde yavaşça gelişebilir. Bu uzamış gidiş KY ile ilişkisiz değişik durumlarda da olabilir (gebelik ve bilateral plevral efüzyon gibi).
- İnspiratuar dispne üst havayolu obstrüksiyonunu gösterir. Ekspiratuar dispne ise alt havayollarının obstrüksiyonu ile karakterizedir. Egzersiz dispnesi, sol ventrikül yetersizliği veya KOAH gibi organik hastalığı işaret etmektedir.
- Pnömotoraks, pulmoner embolizm, pulmoner ödem veya anksiyetede dispne istirahatte oluşabilir.

Dispne sadece istirahatte oluyor ve egzersizde yoksa bu özellik fonksiyonel kaynağı işaret etmektedir. Basitçe, soluk almanın yükselmiş farkında olma (düşmüş algılanma eşiği), bu hastalarda birlikte kardiyak apeks bölgesinde kısa saplayıcı ağrı veya uzamış (2 saatten uzun) künt ağrı bulunabilir. Bu durum sıklıkla akciğerlere yeterli hava alma güçlüğü ve klostrofobide meydana gelebilir, egzersiz ve birkaç derin nefes alma veya sedasyon ile rahatlayan "iç-çekme" solunumu ile ilişkilendirilmiştir.

Panik ataktaki dispneye sıklıkla hiperventilasyon eşlik etmektedir.

Dispne bronkodilatörler ile rahatlama hikayesinin bulunması sebep olarak astmayı, buna karşılık diüretikler ve istirahatle dispnenin rahatlaması sol ventrikül yetersizliğini işaret etmektedir. Sol ventrikül yetersizliğine sekonder (kardiyak astma) veya primer bronşiyal konstriksiyonda (bronşiyal astma) dispne ile birlikte hırlama ("wheezing") bulunabilir.

KKY hastasında, dispne pulmoner venöz ve kapiller hipertansiyonun klinik yansımasıdır. İstirahatte, yarken meydana geldiğinde dik oturmakla veya ayağa kalkma (ortopne) ile hasta birdenbire rahatlamaktadır, egzersiz sırasında da dispne olabilir. Sol ventrikül yetersizlik hastası bu semptomu önlemek için kısa sürede iki veya daha fazla yastıkta uyumayı öğrenir. Kalp yetersizliğinde hastada dispne sıklıkla alt ekstremitte ödem, üst abdominal ağrı (konjestif hepatomegaliye bağlı) ve noktüri ile birlikte olur.

Paroksizmal noktüral dispnenin sebepleri, sıklıkla sol ventrikül yetersizliği sonucunda gelişen intertisyel ödem ve/veya alveolar ödemdir. Bu durum, uyku başladıktan 2-4 saat sonra meydana gelir, sıklıkla öksürük, terleme ile birlikte olur, hasta çok korkabilir. Paroksizmal noktüral dispne sıklıkla hasta yatağın kenarında oturarak ve bacaklarını aşağıya sarkıtarak veya yataktan kalkarak iyileşir; rahatlaması için genellikle 15-30 dakika gerekir.

- Bununla birlikte, sol ventrikül yetersizliğine sekonder gelişen paroksizmal noktüral dispne genellikle öksürük ile birlikte olur, dikkatle alınan hasta hikayesi dispnenin öksürük öncesinde olduğunu açığa çıkarır (tersi değil!).

Noktüral dispne pulmoner hastalıkla da ilişkilendirilmiştir; burada genellikle hasta KY'nin aksine oturma pozisyonuna göre sekresyon çıkardıktan sonra (koyu, yapışkan balgamdan kurtulmak) rahatlamaktadır.

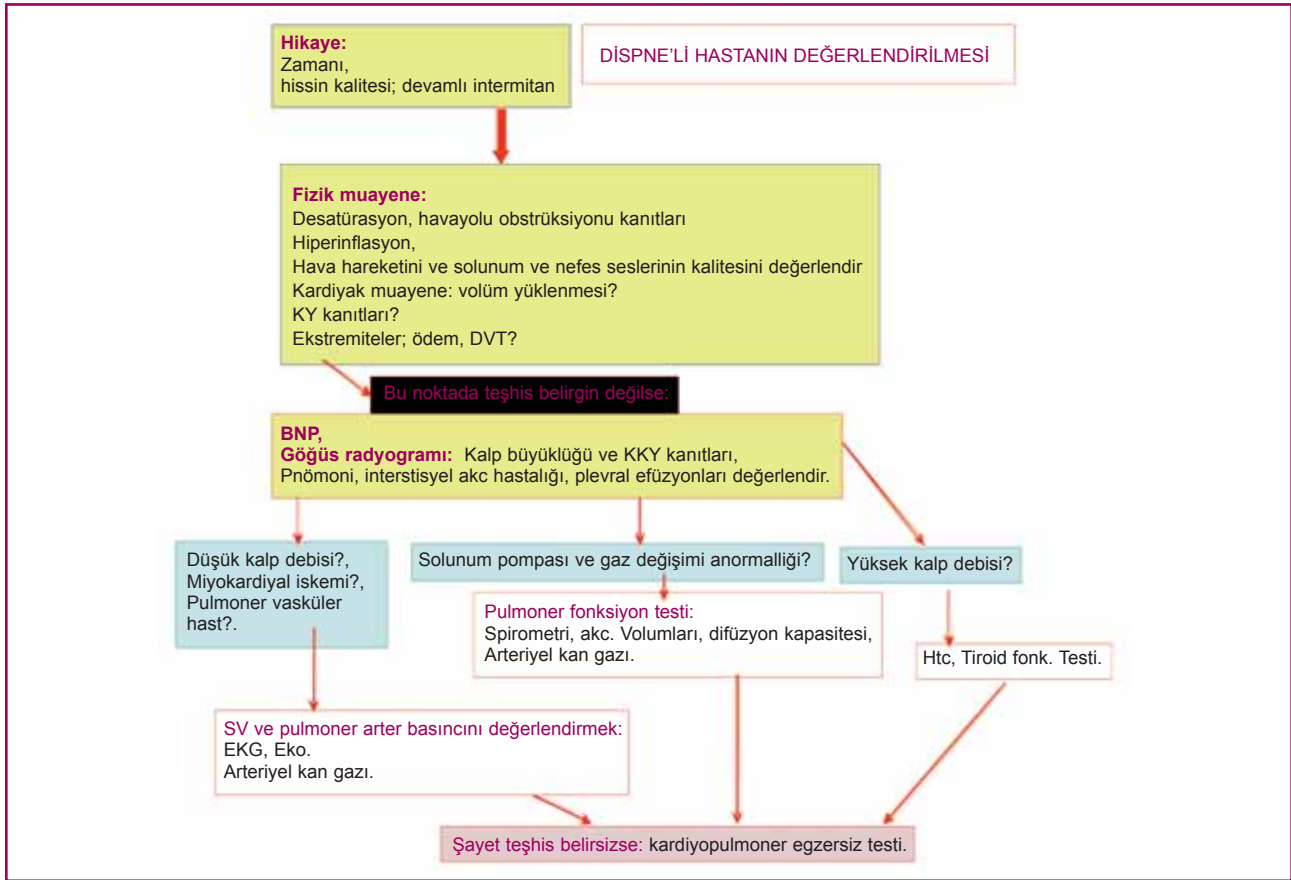
- Pulmoner embolizmde ani dispne genellikle endişe, palpasyon, hemoptizi, veya plöretik göğüs ağrısı ile birlikte olur. Dispnenin gelişmesi veya şiddetlenmesi, bazan baygınlık ile birlikte olur, bu pulmoner embolinin yegane semptomu olabilir.

Pnömotoraks ve mediastinal amfizem keskin göğüs ağrısı ile birlikte akut dispneye sebep olabilir.

- Dispne KAH'da sıklıkla "anginal ekivalan/eşdeğerdir"; tipik anginal şikayetin yerine olan miyokardiyal iskemiye sekonder olarak gelişen semptom.

Dispnenin bu şekli (a) göğüsün sıkışma hissi ile birlikte olmayabilir, (b) egzersizde veya emosyonel strese bulunur, (c) istirahatle hasta rahatlar (yatar pozisyonundan ziyade sıklıkla oturmakla), (d) süresi angina benzer (2-10 dakika) ve (e) nitrogliserine cevap verir veya önlenebilir.

Hastaya Tanısal Yaklaşım: BNP ölçülmesi, dispne tetkikinde, özellikle acil bölümde değerli bir laboratuvar testidir.



ŞEKİL 7. Dispne şikayeti olan hastanın değerlendirilmesi: Hastanın hikayesi, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile algoritması. DVT: Derin ven trombozu (Braunwald E, Heart Disease, Elsevier Saunders. 2005. p. 66).

ADKY'yi (akut dekompanse kalp yetersizliği) işaret eden semptom ve bulguları bulunan hastanın görülmesinin ardından, algoritmik ve hızlı değerlendirme alınmalıdır (Şekil 7). Hasta genellikle konjestif semptomlar ve korunmuş kalp debisi ile bulunabilir. Kötüleşen egzersiz dispnesi veya istirahat dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve yorgunluk tarif edebilir. En sık bulunan semptom dispnedir (%89), düşük kalp debisini gösteren yorgunluk daha az sıklıkla (%32) (ADHERE).

Özellikle yaşlılar ve multipl komorbid durumlarda dispne ve ödemin oldukça geniş spektrumlu ayrıcı tanısı vardır, ilave testler yapılmalıdır. Hikayede ADKY'yi presipite eden sebepler araştırılmalıdır.

Hikaye ile birleştirilmiş, juguler venöz dolgunluk, anormal kalp ve akciğer sesleri, yer değiştirmiş apikal vuru, ve sıvı retansiyonu kanıtları bulunması; hastalarda bu bulguların doğru saptanabilmesi için başlangıçtakine ilave olarak hasta hikayesinin kılavuzluğunda hedeflenmiş fizik muayene önemlidir.

Düşük kalp debisinin kanıtları; taşikardi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, mental durum değişiklikleri, incelenmelidir.

ADKY hastalarının çoğunluğunda fizik muayene bulguları sıklıkla volum yüklenmesi ile periferik ödem

ve juguler dolgunluğunu yansıtır. Pulmoner raller bulunabilir, fakat akut miyokardiyal iskemi-infarktüs ve pulmoner ödemdeki kadar belirgin ve etkileyici olmayabilir. Galo ritmi ve mitral regürjitasyonun üfürümü tipik olarak duyulabilir. Kardiyak vuru genişlemiştir, süren karakterde olup ve laterale doğru yer değiştirebilir.

- Fizik muayenedeki belirli bulgular prognostik olarak önemlidir bunlardan juguler venöz dolgunluk, S3 galo, hastaneye yatış ve her sebepten ölümün bağımsız öngörenidir.

Fizik bulgularda, altta yatan lezyona ve kardiyak disfonksiyonunun süresine bağlı olarak oldukça farklı değişiklikler görülebilir.

Laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, serum elektrolitler, glukoz, BUN, kreatinin, ve karaciğer fonksiyon testlerini ihtiva etmeli ve bu testler ADKY ile bulunan hastanın başlangıçtaki teşhis protokolünün bir parçası olmalıdır.

Altta yatan endokrin hastalık ve iskemik miyokardiyal durumdan şüphelenildiğinde; tiroid ve kardiyak biyomarkerler bakılmalıdır. Kötü kontrollü diyabet anemi ADKY'e sebep olabilir veya KY'nin klinik tablosuna karışabilir.

Hastaneye kabul edilen hastalar, rutin kan testleri ve vital bulgular ile hastane mortalitesi için düşük, intermediyer ve yüksek risk gruplarına ayrılmalıdır.

- Mortalitenin en iyi tek öngörünü: BUN (>43 mg/dL), sonra gelişteki sistolik kan basıncı (<115 mmHg), daha sonra yükselmiş serum kreatinin düzeyi (>2.75 mg/dL) bulunmuştur.
- A, B ve C tipi natriüretik peptidler (NP), kalp (tip A, B) ve endotelyum (tip C) tarafından üretilen karşı-düzenleyici faydalı hormonlardır.

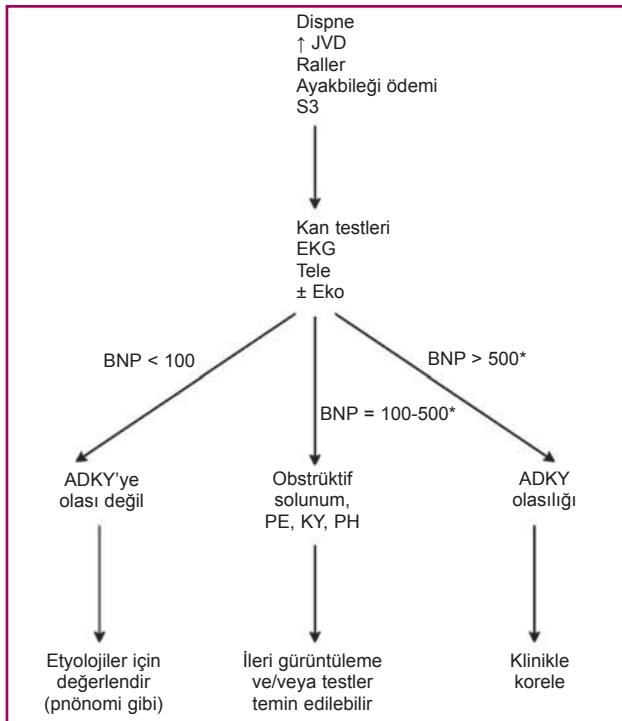
Bu hormonlar ventriküler hipertrofiyi azaltır ve kalbi iskemik olaylar sırasında korur.

BNP endojen salgılanan bir hormondur; bu hormon artmış basınç ve volum yükü altındaki kalp tarafından salınmaktadır.

BNP'nin vazodilatör ve natriüretik özellikleri bulunmuştur, ayrıca renin anjiyotensin aldosteron sistemi ilgili etkileri de vardır.

Natriüretik peptidlerin ölçümü için birçok kan analiz yöntemi geliştirilmiştir. Bu konudaki en önemli tartışma BNP düzeylerinin belirlenmesidir.

- **Hasta hikayesi ve fizik muayenesi esas alındığında teşhis belirsiz ise aşağıda Şekil 8'deki gibi BNP düzeyinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir.**



ŞEKİL 8. BNP ile Merdiven diyagramı ile klinik risk tabakalandırması: Vurgulanması gereken; gerekli testlerin yanında hastanın hikayesi ve fizik muayenesi (Tablo 8 ve Tablo 12'deki bulgular ile) mutlaka yer almalıdır. ADKY: Akut dekompanse KY, JVD: Juguler venöz dolgunluk, pH: Pulmoner hipertansiyon. *proBNP için 5 kat daha yüksek. PE: Pulmoner emboli, PH: Pulmoner hipertansiyon, JVD: Juguler venöz dolgunluk (Topol EJ, Textbook of cardiovascular medicine, Williams & Wilkins, 2007, p.1356).

BNP düzeyini ölçen metodun analiz hassasiyet noktası, hızı önemli olup; bu özellikler bunun acil- bölüm ve dışarıdaki hastalarda rahatlıkla kullanımını kolaylaştıracaktır.

- Dispne ile şikayeti ile acil bölüme gelen hastalarda gelişte bakılan BNP düzeyinin >100 pg/mL bulunmasının KY teşhisi için sensitivitesi %90, spesifitesi %76 ve öngörülük doğruluğu %83 bildirilmiştir (N Engl J Med 2002;347: 161-167).

- **BNP testi, en iyi tam klinik değerlendirmeyi bütünlemek için kullanılmalıdır (Şekil 8).**

ADKY teşhisi için, dikkatli ve tam klinik değerlendirme yapmadan tekbaşına BNP ölçümüne güvenmek yanlışır, teşvik edilmemelidir.

- BNP düzeyi yaşla (yükselmekte) ve cinsiyetle (kadınlarda daha yüksek) değişmekte ve böbrek yetersizliğinde düşmüş klirensi sonucunda yükselebilir. Morbid obezite de yanlış düşük düzeylere sebep olarak BNP düzeyinin yorumlanmasını etkileyebilmektedir.

- Bu testin yüksek negatif öngörülüğünden dolayı; problemin sebebinin belirsiz olduğu dispneik hastalarda BNP düzeyi düşük ölçüldüğünde (< 100 pg/mL) test teşhise daha çok yardımcı olur. Bu durumda ADKY dispne sebebi olarak büyük bir doğrulukla ekarte edilebilir (yüksek derece kesinlik).

BNP testi dispne ile bulunan hastada **Şekil 7'deki** teşhis algoritmi içerisine alınmalıdır.

Göğüs radyografisi kalp boyutu ve akciğer alanlarını görüntülemenin en hızlı metodudur. Kardiyomegali veya akciğer alanlarında infiltratif süreç bulunması, klinisyenin pulmoner veya akciğer hastalığına yönelmesine yardımcı olacaktır. ADKY ile gelen hastaların %75'inin göğüs radyografisinde pulmoner konjesyonun kanıtları saptanabilir, %25'de hiçbir bulgu yoktur (ADHERE).

- **Önemli uyarı!:** ADKY hastalarında teşhisi, radyografinin (tekbaşına) tek test olarak öngörme değeri düşüktür.

EKG, altta yatan iskemik olayı tayin etmek için çekilmedir. Atrial fibrilasyon ve tam kalp bloğu gibi ritm bozuklukları (çok hızlı veya düşük ventrikül cevaplı ritimler) ADKY'nin semptom ve bulgularına neden olabilir. Kalp pili disfonksiyonunun tanınması da önemli olabilir (özellikle, günümüzde kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan kardiyak resenkronizasyon; CRT ve bi-ventriküler Pacing tedavisi).

Ekokardiyografi, aşağıdaki prognostik önemi olan

TABLO 11. Kronik kalp yetersizliğinde ADKY'yi presipite eden sebepler

- İskemik hastalığın kötüleşmesi.
- Valvular fonksiyonunun bozulması.
- Hipertansif kriz.
- Aritmiler.
- Enfeksiyonlar (özellikle önceden koroner arterleri normal saptanmış hastalarda).
- Kötü diyet ve kontrolsüz yeme.
- İlaç kompliyansı olmaması.
- Toksinler (Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar gibi).

parametrelerin araştırılması ve belirlenmesi mükemmel bir araçtır; duvar hareket bozukluğu, valvular fonksiyon, miyokardiyal infiltratif sürecin varlığı, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül çapları (Bölüm-1.9).

- Kalp yetersizliği teşhisi yeni konan hastaların tümünün ekokardiyografisi yapılmalıdır. Şayet akut de-kompansasyon ile bulunan hastanın kronik KY hikayesi varsa klinisyenin takdirine göre yapılmalıdır; kompleks etyoloji şüphesi ve **Tablo 11'**deki presipite eden sebepler araştırılmalıdır.

KALP YETERSİZLİĞİNİN FİZİK BULGULARI

Siyanoz

Siyanoz (semptom ve fizik bulgu olarak); indirgenmiş hemoglobin miktarının artması veya yüzeysel vücut bölgelerini perfüze eden kanda bulunan anormal hemoglobin pigmentleri ile mukoza ve cildin renginin bozulup mavimsi renk almasıdır. Hasta tarafından önemsenmeyebilir ve daha sıklıkla birlikte yaşadığı aile üyeleri tarafından tarif edilmektedir (**Tablo 12**).

Siyanozun İki temel şekli vardır **(1) Santral siyanoz**, sağ- sol şant veya bozulmuş pulmoner fonksiyona bağlı olarak arteriyel kanın oksijen saturasyonunun azalması ile karakterizedir. **(2) Periferik siyanoz**, sıklıkla düşük kalp debisi veya soğuk hava veya suya temas etme sonucunda derideki vazokonstriksiyona sekonderdir.

Şayet periferik siyanoz tek ekstremita ile tahdit edilmişse, lokalize venöz veya arteriyel obstrüksiyondan şüphelenilmelidir. Ellerde lokalize siyanoz hikayesinde Raynaud fenomeninden şüphelenilmelidir.

- Konjenital kalp hastalığı veya pulmoner hastalığa bağlı santral siyanoz, karakteristik olarak egzersiz sırasında kötüleşir, oysa konjestif kalp yetersizliğinin periferik siyanozu egzersizle hafifçe şiddetlenir (değişmeyebilir de).

Ortalama kapiller indirgenmiş hemoglobin konsantrasyonu 4: g/dl (veya methemoglobin 0.5 g/dl) ise santral siyanoz belirgin duruma gelir.

TABLO 12. Kronik KY'nin pratik teşhis kriterleri; major ve minör fizik bulgular

KY'de Fizik Bulgular

MAJOR BULGULAR

- Taşikardi
- Yükselmiş venöz basınç
- Pozitif hepatojuguler reflü
- Pulmoner raller
- Taşipne
- Üçüncü kalp sesi
- Hepatomegali
- Ayakbileği ödemi
- Asit
- Plevral efüzyon

MİNÖR BULGULAR

- Mitral regürjitasyonu
- Kardiyomegali
- Splenomegali
- Hipotansiyon
- Pulsus alternans
- Ekstrasistoller
- Atriyal fibrilasyon
- Zayıflama

(Braunwald E, Heart Disease, Elsevier Saunders. 8th Edt. 2008 p.562).

Siyanoz hasta hikayesinde; genellikle açık renkli ciltlerde arteriyel oksijen saturasyonu %85'in altına düşene kadar fark edilemez (Bölüm-2.1).

Bununla birlikte çocuklukta başlayan siyanoz, sağ- sol şanlı konjenital kardiyak malformasyonu, nadiren de hereditör methemoglobinemiye işaret eder.

Senkop

Teşhis edilmesinde hikaye son derece önemlidir. Hastada serebral perfüzyonun azalması (maksimum 8 saniye) ile şuurun birdenbire kaybolması ve postürünü kaybedip düşmesi ve sonra spontan kendi kendine hiçbir sekel kalmadan düzelmesidir (**Tablo 13**).

Şuur kaybının günde hikayede birkaç atağı olması durumunda; (1) Adam- Stokes atakları (atriyoventriküler blok varlığında geçici asistoli veya ventriküler fibrilasyon gibi), (2) veya nöbet hastalığı (petit mal epilepsi gibi) düşünülmelidir.

TABLO 13. Nörokardiyojenik senkopun anahtar karakteristikleri (ABC'si)

Nörokardiyojenik Senkop

• Senkop'up ABC'si

- Genellikle postüral tonus kaybı ve düşme ile sonuçlanan ve kendiliğinden düzelen bir klinik durumdur.
- Senkopun ortaya çıkışı; genellikle ani olup, takiben birden ve bütünüyle tam klinik düzelmeye gözlenir.
- Senkopun oluşumunda sorumlu mekanizma: ani/kısa sürede gelişen geçici serebral hipoperfüzyon.

- Bu teşhislerde şuurun birdenbire 1 veya 2 saniye kaybolduğu gösterilmiştir; vazopressör veya hiper-ventilasyona bağlı senkopta şuur kaybı daha kısa, anlık. Hipoglisemide ise senkop daha yavaş başlamaktadır (genel baygınlık gibi).

Kardiyak senkop, bu durum aurasız hızla başlamaktadır; konvulsif hareketler, idrar inkontinansı veya sonrasında şuur bulanıklığı yoktur. Aort stenozunda senkop sıklıkla efor ile presipite olmaktadır.

- Konvulzif duruma (pilepside) sekonder olarak gelişen senkopta, nöbet öncesinde prodromal aura vardır.

Senkopta düşmeye bağlı yaralanma sıktır; buna bağlı olarak başağrısı ve uyku hali ile idrar kaçırma ve senkop sonrası şuur bulanıklığı durumu gelişebilir.

- Şuur kaybının yavaş gelişmesi ve birkaç saniye sonra kaybolması vazodepressör senkopu (nörokardiyojenik) veya postural hipotansiyona sekonder gelişen senkopu işaret eder.
- Daha uzun şuur kaybında aort stenozu veya hiper-ventilasyon akla gelmelidir.

Histerik bayılma, anlamsız anksiyete-nöbetleri sergilenmesi ve cilt rengi değişikliklerinden herhangi birisi genellikle senkopa eşlik etmez, hastada gerçek bir şuur kaybı olup olmadığı sorulabilir. Sıklıkla eller veya yüzde parastezi, hiperventilasyon, dispne ve ağrı akut anksiyetenin hisleri ile birliktedir.

Şuurun yeniden kazanılması, kardiyovasküler kaynaklı senkopta şuur oldukça hızlı, konvulzif hastalıkta ise daha yavaşca yeniden kazanılır.

- Şuur vazodepressör senkoptan sonra tekrar kazanılmışsa, hasta sıklıkla soluk, terlidir, kalp hızı ise yavaşlamıştır.
- Adams-Stokes atağından sonra, hastanın yüzü sıklıkla kızarmış ve kalbi hızlanmış olabilir.

Ayırıcı tanı: Senkop veya senkopa-yakın durumun aile hikayesi hipertrofik kardiyomiopatiyi veya uzamış QT ile sıklıkla ilişkilendirilmiş ventriküler taşiaritmileri ortaya çıkarabilir.

Çocuklukta senkop sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu, valvular veya subvalvular aort stenozunu işaret etmektedir.

- Hipertrofik kardiyomiopati; peşpeşe öksürmekle ve ıkınarak/zorlanarak balgam çıkardıktan sonra ve karakteristik olarak hasta çömelere otururken hızla ayakta durma pozisyonuna kalkınca, uzun süre ayakta dik durduktan sonra veya egzersizi aniden durdurduktan sonra senkop olabilir.

Ortostatik hipotansiyona sekonder senkopta; hasta hikayesinde hipertansiyon ilaçları ile tedavi veya anormal otonomik fonksiyon (impotans, sfinkter fonksiyon bozukluğu, periferik nöropati ve anhidroz gibi) olabilir.

- Ciddi aritmilerin (ventriküler taşikardi, veya atriyo-ventriküler blok) nörokardiyojenik senkoptan klinik hikaye ile ayırt edilmesi önemlidir:

- a. Ciddi aritmileri öngören özellikler; erkek cinsiyet, >54 yaş, geçmişte iki veya daha az senkop epizodu, senkop öncesindeki uyarmanın 5 saniye ve daha kısa sürmesi.
- b. Nörokardiyojenik senkopun özellikleri ise; senkoptan önce palpasyonlar, görme bulanıklığı, bulantı, terleme veya baş dönmesi. Senkoptan sonra bulantı, sıcaklık hissi, terleme veya yorgunluk bulunabilir.

Ödem

Dikkatli yapılan fizik muayenede ödemin lokalizasyonu, ödemin sebebinin açıklanmasına yardımcıdır (**Tablo 14**).

- Unilateral bacak ödemi çoğunlukla derin ven trombozu ve selülitte bağlıdır. Bacaklardaki ödemin hikayesinde; şişmenin akşamları artması kalp yetersizliği veya derin venöz yetersizlik için karakteristiktir (Bölüm-2.1). Ayakların ayakkabıya sığmaması sıklıkla görülen erken semptomdur (Bölüm-2).
- Hastaların çoğunda heriki alt ekstremitide görünür ödem öncesinde vücut ağırlığında en az 3-5 kg artışı vardır. Kardiyak ödem genel olarak simetrik, genellikle yukarıya doğru ilerlemekte ve bacakları kalçaları, sakral ve genital bölgeyi, hatta abdominal duvarı da (özellikle hipoalbuminemi eşlik ediyorsa) tutmaktadır. Yatağa bağlı kalp yetersizliği hastasında, ödematöz sıvı sakral bölgede toplanır.
- Nefrotik sendrom, ağır kalp yetersizliği, hepatik sirozda ödem yaygın olabilir (anazarka) (**Tablo 15**). Bu üç durum hikaye, fizik muayene ve basit laboratuvar testleri göz önüne alındığında ayırt edilebilir.

Hikayede gözlerin çevresi ve yüzde ödem bulunması nefrotik sendrom ve akut glomerulonefrit, anjiyoödem, hipoproteinemi ve miksödem için karakteristiktir. Hikayede yüz, boyun ve üst kollarda ödem bulunması vena kava superiyor obstrüksiyonu, çoğunlukla akciğer karsinomu, lenfoma veya aort kavisi anevrizması ile ilişkilendirilebilir.

Hikayede ödemin bir ekstremita ile sınırlandırılmış olması genellikle venöz trombozis veya ekstremitenin lenfatik blokajına bağlıdır.

TABLO 14. Ödem sebepleri

- Kalp yetersizliği
- Yerçekimine bağlı ödem
- Hipoproteinemi
- Karaciğer hastalığı
- Nefrotik sendrom
- Lenfödem
- İlaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin gibi)

TABLO 15. Yaygın generalize ödemin ana sebepleri ve özellikleri**I. KARDİYAK**

Hikayede; egzersiz ile dispne belirgindir, sıklıkla ortopne veya paroksizmal dispne ile birlikte.

Fizik muayenede; yükselmiş juguler venöz basınç, S3 galo, nadiren yer değiştirmiş veya diskinetik apikal vuru ile, soğuk ekstremiteler, tablo ağırlaşınca küçük nabız basıncı.

Laboratuvar bulguları; yükselmiş BUN/kreatinin oranı sıktır, ürik asit yükselmiş, serum sodyumu sıklıkla düşmüştür, karaciğer konjesyonu ile karaciğer enzimleri nadiren yükselir.

II. HEPATİK

Hikayesi; anlamlı derecede asit birlikte yoksa dispne nadirdir, çoğunlukla etanol alışkanlığı hikayesi vardır.

Fizik muayene; sıklıkla asit ile birlikte, juguler venöz basınç genellikle normal veya düşüktür, kan basıncı tipik olarak kalp veya böbrek hastalarından daha düşüktür, kronik karaciğer hastalığının bir veya daha fazla bulgusu birlikte (sarılık, palmar eritem, du-puytren kontraktürü, spider anjiyoma, erkekte jinekoma veya testikular atrofi, kaput medusa), asteriks gibi ansefalopatinin diğer bulguları bulunabilir.

Laboratuvar bulguları; serum albumin, kolesterol, diğer hepatik proteinler (transferin, fibrinojen) düşmüştür, karaciğer enzimleri karaciğer hasarının sebebi ve akutluğuna bağlı olarak yükselmiş olabilir veya yükselmeyebilir, hipokalemi, respiratuvar alkaloz eğilim, magnezyum ve fosfor düzeyi sıklıkla devam eden alkol alımı ile ilişkili olarak belirgin düşer, ürik asit tipik olarak azalmıştır, folat eksikliğine bağlı makrositoz olabilir.

III. BÖBREK

Hikayesi; genellikle kronik, üreminin semptom ve bulguları ile birlikte (iştahsızlık, tad duyusunun değişmesi; metalik veya balık tadı, uyku şeklinin değişmesi, konsantrasyon güçlüğü, bacaklarda kıpırdama veya miyoklonus), dispne olabilir, fakat genellikle kalp yetersizliği hastasına göre daha az belirgindir.

Fizik muayene; kan basıncı sıklıkla yüksektir, seçilmiş olgulara hipertansif veya diabetik retinopati, nitrojen kokusu, periorbital ödem belirgin olabilir, ilerlemiş olgulara üremi ile perikardiyal frotman.

Laboratuvar bulguları; serum kreatinin ve BUN yükselmesi sıklıkla çok belirgindir, ayrıca hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi, anemi (genellikle normositik) sıktır.

(Braunwald E, Goldman L (Ed): Primary Cardiology. WB Saunders, 2003, pp 117-127).

- Dispne ödemden önce geliyorsa, altta yatan bozukluk genellikle sol ventrikül disfonksiyonu veya mitral stenozudur.

KOAH ile kor pulmonalede ise sağ kalp yetersizliğinin ödem öncesi karakteristiği: SV yetersizliğinden farklı olarak dispne koyu ekspektorasyon ve akciğerlerde artmış bronşiyal solunum sesleri ile bulunabilir.

Sarılık hikayesi ödemin karaciğer kaynağını gösterir, oysa bacak derisinin pigmentasyonu çoğunlukla kronik venöz yetersizliğe veya postflebitik sendroma bağlıdır.

- Kardiyak ödem ortopne ile birlikte olmadığında ödem, triküspit kapak hastalığına veya restriktif perikarditteki gibi sağ kalbin venöz dolumunun engellenmesine bağlı olabilir.

Hasta hikayesinde uzamış oturma sonrası bacak ödemi (özellikle yaşlılarda); venöz staza bağlı veya basit bir venöz staz olabilir, bir hastalıkla ilişkisi yoktur.

Öksürük

Kardiyo-respiratuvar semptomların en sık görülenlerinden birisidir, şiddetli (patlayıcı karakterde) ekspirasyon ile tanımlanmış olabilir; *“trakeabronşiyal havayollarının sekresyonlar ve yabancı cisimlerden temizlenmesi”* anlamında.

Akciğerler ve trakeabronşiyal yollarının değişik infeksiyonları veya neoplastik ve alerjik hastalıkları öksürüğe sebep olabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar, sıklıkla pulmoner hipertansiyon, alveolar pulmoner ödem, pulmoner infarktüs ve trakeabronşiyal yolların aort anevrizması ile kompresyonu sonucunda öksürük meydana gelebilir.

- Sol ventrikül yetersizliği ve mitral stenozuna sekonder pulmoner venöz hipertansiyona bağlı öksürük kuru, irrite edici, spazmodik, noktürnaldir. Öksürüğe egzersiz dispnesi eşlik edince obstrüktif akciğer hastalığı veya kalp yetersizliği akla getirilmelidir.
- Oysa, hikayede alerji ve/veya wheezing bulunması durumunda öksürük, sıklıkla bronşiyal astma ile ilişkilidir.
- Hikayesinde üst solunum yolu hastalığı bulunan hastalardaki öksürük ve boğuk ses; çok büyümüş sol atriyumun baskısı ile, genişlemiş pulmoner arter üzerinde reküran larengeal sinirin sıkıştırılmasından olabilir (sıklıkla Mitral darlığı ve regürjitasyonunda).
- Öksürüğün ayırt edilmesinde balgamın karakteri yardımcı olabilir; köpüklü, pembe boyalı balgam pulmoner ödem olgularında olmaktadır, oysa kan çizgili balgam tüberküloz, bronşektazi, karsinoma veya pulmoner infarktüsü ima edebilir.

Ödeme eşlik eden semptomlar: Ödem ile ilişkilendirilmiş dispne hikayesi en sık kalp yetersizliğine bağlıdır. Fakat büyük bilateral plevral efüzyonlarda, asite bağlı diyaframın yükselmesi, larengeal tutulum yapan anjiyonektotik ödem ve pulmoner embolizmde gözlemlenir.

Hemoptizi

Saf kanın veya kan ile boyanmış balgamın ekspektoras-
yonudur; kanlı balgamın sebepleri:

(1) akciğerlerdeki konjeste damarlardan eritrositlerin alveol içerisine kaçması (akut pulmoner ödem), (2) pulmoner ve bronşiyal venöz sistemler arasında kollateral kanallar oluşturan dilate endobronşiyal damarların rüptürü (mitral stenozu), (3) alveol içerisinde hemoraji ve nekroz (pulmoner infarktüs), (4) bronşiyal mukozanın veya kazeöz lezyon çamurunun ülserasyonu (tüberküloz), (5) trakeobronşiyal mukozanın minör hasarı.

Herhangi bir sebepten dolayı oluşan aşırı öksürük ile de meydana getirilebilir; (6) vasküler invazyon (akciğer karsinomu), veya (7) pulmoner- bronşiyal venöz rüptür ile mukozanın rüptürü (bronşektazi).

Hastanın hikayesi ile hemoptizinin sebebi kesin olarak belirlenebilir. Kronik bronşit, bronşektazi, ve mitral stenozunda tekrarlayan minör kanama epizodları gözlenebilir. Nadiren bu durumlar sonucunda büyük miktarlardaki kanın (yarım bardaktan fazla) ekspektasyonu olabilir.

Massif hemoptizinin sebebi pulmoner arteriyo-venöz fistül olabilir. Damar dışına çıkmış kanın hemoptizisi; aort anevrizmasının bronko-pulmoner havayolu içerisine kanamasında da meydana gelebilir.

- Hemoptizi ile birlikte nefes darlığı mitral stenozunu işaret edebilir; bu durumda hemoptizi, sıklıkla efor ile, özellikle gebelik sırasında sol atriyum basıncının birdenbire yükselmesi sonucunda, küçük pulmoner veya bronkopulmoner anastomoz venlerinde rüptür sonucunda hemoptizi meydana gelebilir. Mitral stenozunda kanla hafif boyanmış balgam geçici pulmoner ödeme de bağlı olabilir; bu durumlarda ağır dispne genellikle tabloya eşlik edebilir.

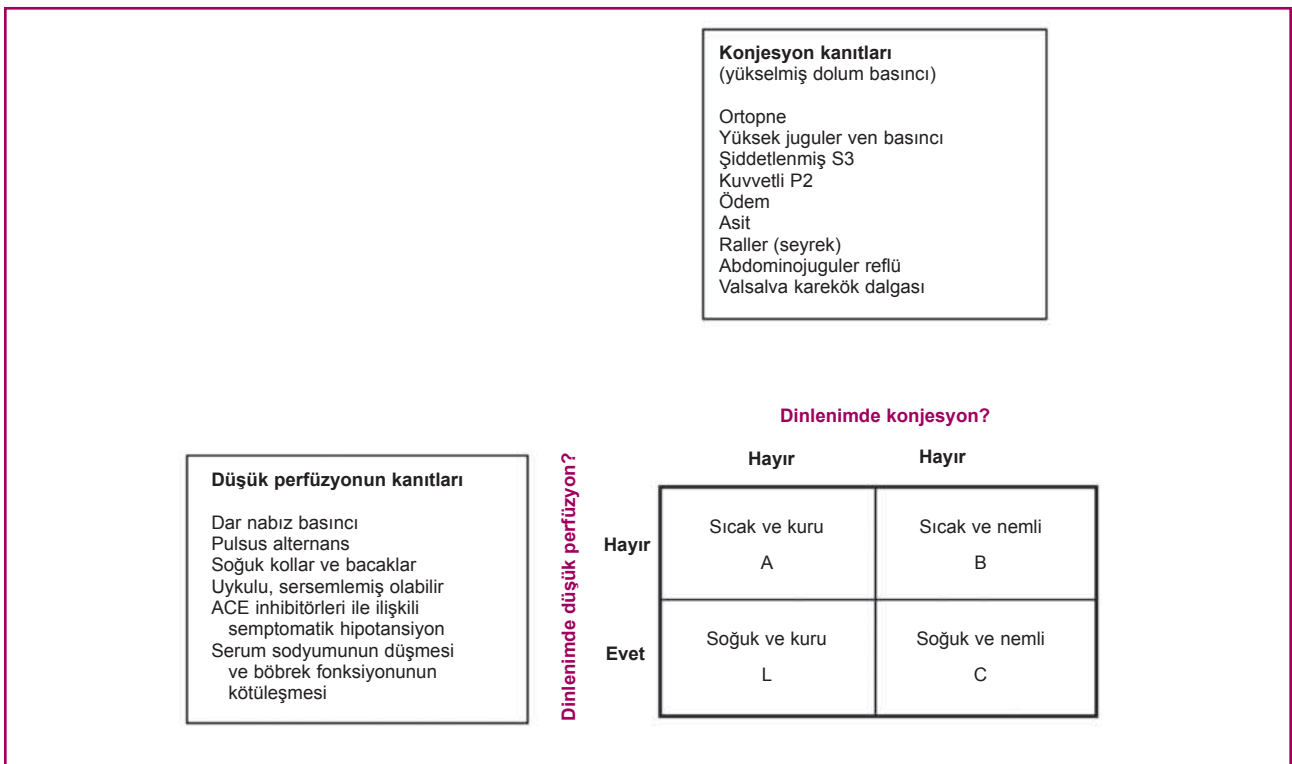
Hikayede hemoptizi ile birlikte akut plöretik göğüs ağrısı pulmoner embolizm ile infarktüsü işaret eder. Konjenital kalp hastalığında hemoptizi ve siyanoz Eisenmenger sendromunu akla getirmelidir.

Yorgunluk

Bozulmuş kardiyovasküler fonksiyonunun en önemli semptomlarından biridir. Görülen en sık nonspesifik semptomlardan biridir.

Kalp debisinin düşmesi sonucunda bozulmuş sistemik dolaşımda yorgunluk kuvvetsizlik ile birlikte olabilir. Yorgunluğa beta adrenoreseptör blokerleri gibi ilaçlar da sebep olabilir, kalp yetersizliği veya hipertansiyonda etkin tedavi ile kan basıncının aşırı düşüşü sonucundadır. Aşırı diürez ve diüretiklerin sebep olduğu hipokalemi ve hiponatremi de yorgunluğa sebep olabilir.

İleri derecede yorgunluk bazen AMİ’de akut faz öncesinde veya akut semptomları ile birlikte olabilir.



ŞEKİL 9. İleri evre KY hastasının klinik semptom ve bulgular ile tanımlanması; başlangıç tedavisinin seçimi için prognostik bilgi sağlayan hasta profilinin sınıflandırılması (*Am J Cardiol* 2005;96: 32G- 40G).

Diğer Semptomlar

Nokturi, konjestif kalp yetersizliğinin sık erken semptomudur. Anoreksi, abdominal dolgunluk, sağ üst kadranda rahatsızlık, zayıflama ve kaşeksi ilerlemiş kalp yetersizliğinin semptomlarıdır. Anoreksi, bulantı, kusma, ve görme bozuklukları dijital intoksikasyonunun önemli bulgularıdır. Bulantı ve kusma AMİ'de de sık görülmektedir.

Hemodinamik Profilin Yatakbaşı Sınıflandırılması

ADKY'de ilk değerlendirmeyi takiben, hastanın tedavi yaklaşımı için karar verilmelidir. Miyokardiyal iskemi kanıtları, anlamlı volem yüklenmesine dispne gibi ağır konjestif kalp yetersizliğinin semptomları bulunan veya kalp yetersizliği sendromuna komplike olmuş ciddi renal yetersizlik, hipotansiyon gibi diğer major durumları bulunan hastalar agresif vazoaktif ve diüretik tedavi uygulamak için hastaneye yatırılmalıdır.

Semptomlar ve volem fazlalığının hafif veya belirsiz olduğu olgularda, hasta acil bölüm veya gözlem ünitesinde tedavi edilebilir ve ayaktan dışarda yakın takiple tedavisi sürdürülebilir.

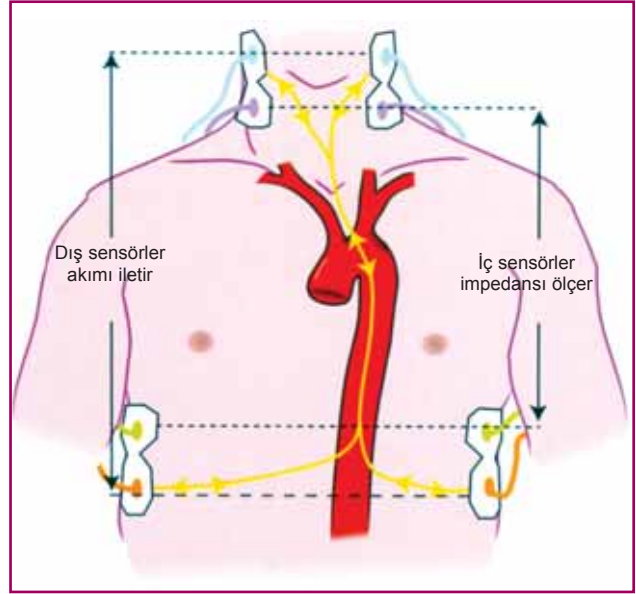
- **"4- kare modeli":** ADKY hastasının spesifik hemodinamik profilinin hızla tanınmasına yardımcı olmakta, ve klinisyenin süratle doğru tedaviyi planlamasını kolaylaştırmaktadır (bakınız **Şekil 9**).

ADKY ile kabul edilen hastaların çoğu profil-B'dir ("ıslak ve sıcak"); profil-C ("ıslak ve soğuk") hastalar çok az sayıdadır. Hemodinamik profil-L ("soğuk ve kuru") seyrek olup tipik olarak profil-C hastalarının aşırı diürezisi sonucunda gelişmektedir.

Prognoz, profil- C'ye göre profil- B hastalarında daha iyidir, profil- L hastalarının prognozu ise bilinmemektedir, muhtemelen profil- C'ye göre daha iyidir.

Dispne ile kabul edilen ve sonradan dolum basınçları ve kalp debisi normal bulunan hastalar (konjesyon, yok) profil-A'dır ("sıcak ve kuru"); esasen dolum basınçları ile kalp debisinin normal ölçülerde tutulması ADKY'de tedavinin başlıca hemodinamik hedefidir.

Profil-A hastasında, dispne veya ödem bulunması, kronik KY'den başka durumların sebep olduğu semp-



ŞEKİL 10. Eksternal kardiyak impedans.

tomlar ile (kronik akciğer hastalığı, aritmi, veya valvular disfonksiyon ile ilişkilendirilmiş geçici iskemi gibi) hastaneye yatırılanlarda görülür.

ADKY'li her hastanın uygun hemodinamik profilinin belirlenmesi dikkatli ve doğru yapılan ilk klinik değerlendirmeye dayanır.

İmpedans (Impedance) Kardiyografi

İmpedans kardiyografi veya torasik biyoimpedans, pletismografinin bir formudur. Torasik elektriki impedans değişiklikleri ile hemodinamik parametreleri (kalp debisi ve torasik sıvı içeriği) ölçmek için kullanılmaktadır (**Şekil 10**). Acil durumlarda BNP ile birlikte kullanılması kalp yetersizliği teşhisine katkı sağlayabilir. Son zamanlarda implante edilebilen impedans monitorleri geliştirilmiştir (kalp pili cihazlarına kombine edilmiş), amacı; olması yakın dekompanseasyonu torasik sıvı içeriğini ölçülerek erken saptayarak, etkin tedavi stratejisini erken uygulayıp klinik dekompanseasyon gelişmesini ve hastaneye yatışı önlemektir. Bu cihazlar, ilerlemiş kalp yetersizliğinde hastane yatışlarını azaltarak yaşam kalitesini yükseltebilirler.

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Tedavi amacı olarak; klinik bulgular gibi kronik kalp yetersizliği (KKY) akut kalp yetersizliğinden (AKY) ayrılmaktadır.

Akut kalp yetersizliğinde kısa dönemde amaç; acilen semptomatik rahatlatma sağlamak ve hemodinamik durumu normalleştirerek, korkulan kalp ve solunum durumundan hastayı kurtarmaktır. Bu amaçla hastaya verilen tedavi ajanları intravenöz yolla uygulanmaktadır.

KKY’de ise tedavinin hedefi; miyokardın progressif hasarını önlemek, buna bağlı kalbin daha fazla büyümesini durdurmak veya geriye döndürmek (remodelinginden korumak), yaşam kalitesini artırmak, semptomları azaltmak ve yaşamı uzatmaktır. KKY’de hastaneye yatışın azaltılması önemli bir başarıdır.

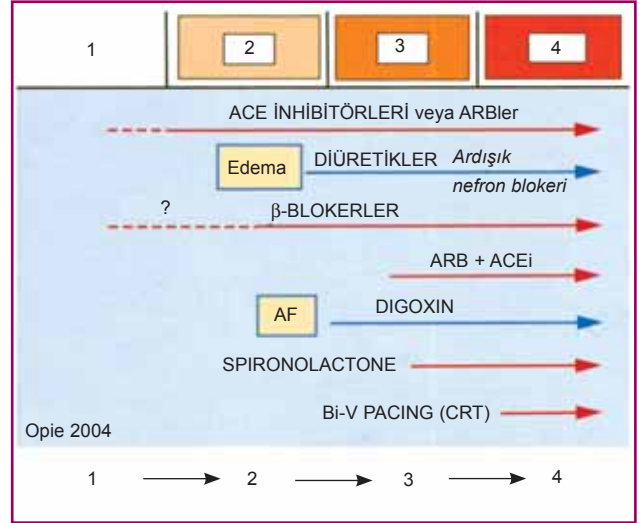
KKY’de semptomların kaynağı AKY’nin aksine direk ve basitçe sadece yükselmiş sol atriyum basıncı ile ilişkili değildir. Tedavisinde; mortalite artışını önleyen ve yaşam kalitesi ve beklentisini yükselten ajanlar etkin kullanılmalıdır, bunların en önemli etkileri KY’de şiddetlenmiş nörohormonal cevapları kontrol altına alarak hafifletmektir (Şekil 11).

- **Anahtar ilaçlar:** ACEİ’ler, beta-blokerler, aldosteron antagonistleri ve ARB’lerdir. Diüretikler sıvı yükünü azaltarak semptomatik iyileşme sağlarlar. İkinci tedavi grubunu inotropik etkili ajanlar oluşturmaktadır (genellikle cAMP ve kalsiyum düzeylerini artırarak etki edenler), ancak bunlar özellikle uzun-dönemde aritmik mortaliteyi artırır (Tablo 16), günümüzde seçilmiş hastalar hariç primer ve kombine tedavide genellikle önerilmemektedirler.

TABLO 16.

İnotropik ajanların etki mekanizmalarına göre sınıflandırması

Sınıf-I:	İntrasellüler siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artıran ajanlar Adrenerjik agonistler (dobutamin, dopamin) Fosfodiesteraz inhibitörleri
Sınıf-II:	Sarkolemmal ion pompası/kanallarını etkileyen ajanlar Digoksin
Sınıf-III:	İntrasellüler kalsiyum mekanizmalarını modüle edenler Sarkoplazmik kalsiyumu salan (IP3) Kontraktıl proteinin kalsiyuma duyarlılığını artıran Levosimendan
Sınıf-IV:	Birkaç etki mekanizması olan ajanlar Pimobendan Vesnarinone



ŞEKİL 11. KYY'de NYHA fonksiyonel evrelerine göre tedavi seçenekleri.

Farmakolojik tedavi Yaklaşımı: Sistolik disfonksiyonda sıklıkla kullanılan standart ilaçlar ACE inhibitörleri (ACEİ) ve beta adrenerjik blokerlerdir (Bb). İntolerans veya arzu edilmeyen farmakolojik yan etkilerinden dolayı ACEİ’ler kullanılamıyorsa ARB’ler (anjiyotensin reseptör blokerleri) veya hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonlarının verilmesi düşünülmelidir. Digoksin ve diüretikler konjestif kalp yetersizliği semptomları bulunuyorsa tedaviye eklenebilir. Uzun etkili nitratların dispnenin azaltılmasında önemli rolü olabilir.

Sistolik fonksiyonu korunmuş konjestif kalp yetersizliğinde tercih edilecek ilaçlar oldukça tartışmalıdır. Akut konjesyon durumu dışında diüretikler tercih edilmemeli, kronik evrede Bb’ler ve kontrollü ACEİ kullanımı tavsiye edilmektedir (Bölüm-1.5).

DİGOKSİN (Dijitalis glikozid)

Digoksinin kronik KYY’de sağlığa yararlı etkilerini, standart tedavilere (diüretik ve/veya ACEİ) kombine edildiğinde, KYY’nin gelişimini sağlayan nörohormonal dengesizliği olumlu yönde değiştirerek meydana getirir.

İnotropik etkisi zayıf olsa bile günümüzde bilinen ve kullanılan (oral ve İV) en eski ve en çok tartışılan inotropik ajandır (Tablo 16).

Giriş: Digoksin sadece zayıf inotropik bir ilaçtır. İnotropik etkisinin yanında, özellikle AF’de ventrikül hızını yavaşlatarak daha iyi bir ventriküler dolum sağlar. Bundan dolayı pratikte AF’li KKY hastalarının standart tedavisinde kullanılmaktadır. Yetersiz dolaşımın tetiklediği artmış sempatik aktiviteyi de azaltır, bu etki digoksinin sinüs ritmindeki KKY’de kullanılmasını mantıklı kılmaktadır (tartışmalı görüş; seçeneğe bağlı kullanım).

Akut ve durumu kritik hastalarda eşlik eden hipoksi ve elektrolit bozukluklarından dolayı digoksinin etkinliğini öngörmek güçleştirdiğinden, akut kalp yetersizliğinde digoksin kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Kardiyak miyositin hücre membranlarındaki Sodyum/potasyum/adenozin trifosfatazın (cATPaz) kompetitif (rekabete dayanan) inhibitörüdür, intrasellüler sodyum ve kalsiyumun artmasına sebep olur (Tablo 16). Dijital, kendisini kalp yetersizliğinde çekici kılan birçok farmakolojik etkilere sahiptir. Bunlar: (a) pozitif inotropik etki, (b) negatif kronotropik etki, (c) nörohormonal faktörlerin değiştirilmesi (baroreseptör duyarlılığını artırarak), (d) SSS (sempatik sinir sistemi) tonusunun azalması, (e) norepinefrin konsantrasyonunda düşme, ve (f) Renin anjiyotensin düzeylerinde azalma. Ancak, bu etkilerin hangisinin düşük-orta dozlarda dijital alanlarda ağırlıkta olduğu açık değildir.

Farmakolojik Özellikleri

- **Sodyum pompası inhibisyonu:** Sodyum pompası inhibisyonu dijitalin miyokardiyal hücresel etkilerini açıklamaktadır. Sodyum pompası (Na/K-ATPaz) inhibe edilince, sarkolemmaya yakın intrasellüler sodyum konsantrasyonu geçici yükselmekte, bu dönerek sodyum- kalsiyum değiştiren mekanizma ile içeriye kalsiyum girişini artırır. Sonuç; yükselmiş sitozolik kalsiyum iyonu konsantrasyonu ile miyokardiyal kontraktilete artar ve teorik olarak aritmi riski de yükselir. Ancak, digoksin standart olarak kullanılan daha düşük dozlarında ve kan düzeylerinde inotropik etki yapmaktadır.
- **Renin Anjiyotensin Etkileri:** Sinüsün yavaşlaması ve AV düğümün inhibisyonu parasempatik etkisi sonucundadır. AV düğümünü inhibe edici etkisinin derecesi kısmen vagal tonusun derecesine bağlıdır, kişiden kişiye değişmektedir. Çok hafif direk nodal doku depresyonu yapabilir. Dijitalin toksik semptomlarının bir kısmı, parasempatomimetik etkileri ile açıklanmaktadır (bulantı, kusma ve anoreksi gibi).
- **Sempatik inhibisyon** ise, ilacın KKY'deki etkilerinde önemli rol oynar. Dijital sempatik sinir uçlarından boşalımı inhibe etmektedir, bu etki herhangi bir hemodinamik etki görülmeden önce olmaktadır. Böbrekten renin salınımı da inhibe olur, çünkü digoksin böbrekte sodyum pompasını da aktivite ederek natriüretik etkileri azaltır. Daha az renin salımı vazodilatasyona sebep olarak digoksinin direk vazokonstriktör mekanizması nu dengeler.
- **Hemodinamik Etkiler:** Yaklaşık yarım asır önce akut dijitalizasyonun kalp yetersizliğinde kalp debisini düzelttiği gösterilmiştir (Q J Med 1944;13:123-135/ Opie H. Drug for the Heart. Elsevier & Saunders 2005. s. 153).

Venöz basıncın düşüşü en iyi azalmış sempatik aktivite ile açıklanmaktadır. Digoksinin periferik arter ve venler üzerindeki direk etkisi intrasellüler kalsiyum artışından dolayı hafif vazokonstriksiyondur (aynı biçimde koroner konstriksiyon).

AV düğüm üzerine digoksinin etkisi ile, AV ileti yavaşlamakta ve AV refrakter periyod ise, primer olarak artmış vagal tonusa bağlı olarak uzamaktadır (digoksinin direk etkisi çok az).

Digoksinin Farmakokinetiği

Serum yarılanma süresi 1.5 gündür. Hergün vucudun digoksin depolarının 1/3'ü kaybolmaktadır, digoksin çoğunlukla değiştirilmeden böbrekten atılır (tubuler ekskresyon ve glomerüler filtrasyon), renal fonksiyonu normal olanlarda yaklaşık %30'u nonrenal yollardan (dışkı, hepatik metabolizm) atılır. Kronik renal yetersizlikte digoksinin volum dağılımı azalmıştır (santral ve periferik bölmeler arasında).

- Dijitalize edilmiş hastalarda digoksinin yarısı iskelet kası reseptörlerine bağlanır, kanda hesaplanan digoksin konsantrasyonu, volumla dağılır. Küçük, sıkı vücut kitlesi olanlarda, iskelet adalesine bağlanan total miktarı azalmıştır.
- Dijital ve reseptörleri arasındaki "uyum", iskelet kasında major etki bölgesi miyokardiyuma göre daha az sıklıdır.
- Hastaların yaklaşık %10'da intestinal flora digoksini inaktif ürüne çevirir (hidrodigoksin). Bu hastalarda flora antibiyotiklerle inhibe edilene kadar digoksinin kan düzeyi düşük kalır (tetrasiklin, eritromisin gibi).

Oral tabletin absorpsiyonunun %66'sı mide ve ince barsağın üst bölümünden olur, emilim sonrası ilaç yaygın olarak vucuda dağılır, fakat önemli olan iskelet kasına bağlanmasıdır (etkin bölümü bundan geriye kalan miktardır); adale kitlesi düşük yaşlılarda yüklenme dozunun daha düşük olması gerektiği söylenmektedir. Ortalama serum yarılanma ömrü yaklaşık 36 saattir.

- Digoksin düzeyinin doğru saptanabilmesi için, digoksinin plazma konsantrasyonunun miyokardiyal konsantrasyonu ile uyumlu dengeye ulaşıncaya kadar beklenmesi tavsiye edilir.
- Oral dozun yatma zamanı alınması, dozun tayini için sabah ölçüm için uygun olup, doz sonuçlarının akşam üzerine kadar klinisyene ulaşmasına olanak sağlamaktadır.
- 1 mg oral dozdan sonra, etkisinin zirveye ulaşması 1-6 saatte olur ve serum düzeyi 1 ng/mL'yi aşar. İnotropik etkisi, ise 4-6 saat içerisinde gözlenir.

Dijital kullanımı için en az tartışma atriyal fibrilasyonu olan konjestif KY hastalarıdır. Daha yüksek plazma konsantrasyonu, atriyal fibrilasyonda daha büyük hız

kontrolü ile ilişkilidir. Konjesyonlu hastalarda diğer hız kontrolü yapan ilaçların negatif inotropik etkileri bulunması dijitali bu koşullarda özellikle faydalı konuma getirmektedir.

Spesifik olarak, anlamlı volum yüklenmesine bağlı hemodinamik değerleri uça olanlarda (ventriküler dolum basıncı ve PKUB kritik düzeyde yükselmiş) hızlı atriyal fibrilasyon tablosunda faydalıdır.

Digoksin tedavisi ile ilişkili düzelmiş ventriküler performans ve medyan egzersiz zamanı, ilacın serum konsantrasyonlarından ilişkisiz bulunmuştur (**RADİ-ANCE**. *N Engl J Med* 1993;329:1-7).

Digoksin ile en düşük tedavi yetersizliği olasılığı, diüretikler ile üçlü ilaç kombinasyonlarında (diüretikler ve ACEİ'ler ile) tedavi görenlerde saptanmıştır (bu kombinasyonda digoksinin faydası yüksek olasılıkta), daha ötesi, digoksin ile tedavi görmekte olan ve stabil kalp yetersizliğindeki hastalarda ilacın kesilmesi, daha yüksek yan etki oranı ile ilişkili bulunmuştur.

® **Önerilen:** "İlacın kesilmesi riskin ağırlığı faydadan daha ağır gelmedikçe engellenmelidir" (*Cardiol Clin* 1994;12:51-61).

Diüretik ve ACEİ almakta olan konjestif kalp yetersizliği hastalarında, digoksin verilmesi mortalite üzerine tamamen nötral etki gösterir. Digoksin hastaneye yatışı azaltırken, kombine edilmiş sonlanma noktasını (ölüm veya konjestif KY'nin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışı) da olumlu etkilemiştir (**DIG**. *Circulation* 2004;44: 1025-29).

Ancak bazı altgrupların analizinde aritmilerin sebep olduğu ölümlerde artma eğilimi görülmüştür; ilaç yazılırken bu noktaya dikkat edilmesi önerilmektedir.

Digoksinin çağdaş kullanımı; düşük EF ile birlikte atriyal fibrilasyon ve daha ilerlemiş evrelerdeki KY hastalarında önerilmektedir.

- Digoksinin tedavi aralığı rölatif olarak dardır, dolayısı ile konjestif KY hastalarında yüksek dozlarda kullanılması ve yüksek digoksin düzeyine ulaşmaya çalışması gereksiz ve tehlikelidir (toksikite riski yüksek).

Digoksinin SVEF'si ≤ 45 kadın hastalarda, mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (muhtemelen; daha düşük vucut büyüklüğü ile rölatif daha yüksek serum digoksin düzeyleri). Bu nedenle, bu hastalarda atriyal fibrilasyonda daha iyi hız kontrolü gerekmedikçe, günde oral >0.125 mg digoksin kullanımı gerekmez.

Pratikte Digoksin Dozu

Oral olarak: Acilen 0.5 mg; ikinci gün 0.25 mg günde iki defa; ondan sonra 1-2 gün yatma zamanı 0.25 mg.

- İdame dozu hastanın yaşı, böbrek fonksiyonu ve ilacın duyarlılığını artıran durumların bulunup/ bulunmamasına bağlıdır.
- Yaşa bağlı olarak başlangıç dozunu iki gün için yarıya 0.25'e indirilmeli, yaşa bağlı olarak idame dozu yatma zamanı verilmeli.

İV tedavi: KY'de ventrikül cevabı >150 /dk hızlı AF'nin tedavisinde; önceki haftada günlük digoksin kullanmayan ve hasta sinüs sendromu ekarte edilmiş hastaların acilen hastaneye yatırılması gerekir.

- EKG monitorizasyonunda yavaşça İV 0.5 mg digoksin verilir, hasta ikinci doz (0.25 mg) verilmeden önce tekrar değerlendirilmeli. İlave olacak 0.25 mg, ikinci doz, birinci dozdan sonra 6 saat içinde gerekebilir, ondan sonra idame doza geçilir.
- Alternatif uygulama: İV infüzyon (0.75-1 mg digoksin 50 mL içerisinde), KY ve AF'de ventrikül hızının hızlı kontrolü isteniyorsa 2 saat veya daha uzun sürede infüzyon şeklinde verilir.

- Normal serum kreatininin düzeyinde gösterilmiş idame digoksin dozları:**

<70 yaşındakilerde günde: 0.25 mg (tercihen yatma zamanı).

>70 yaşındakilerde: 0.125 mg (tercihen yatma zamanı).

KY'li hastaların AF tedavisinde karvedilol ve digoksin kombinasyonu genel olarak iki ilacın tekbaşına kullanımından daha üstün görülmüştür.

- KY'de kadın hastaların tedavisinde, digoksin düzeyini 1.0 ng/mL altında tutmak için daha düşük digoksin dozları kullanılmalıdır. Faydalı etki 0.5-0.9 ng/mL'de gözlenir.

Mortalitenin, toksisite belirtilerinden bağımsız olarak daha yüksek serum digoksin düzeylerinde arttığı gösterilmiştir.

- EF < 45 KY'li kadın hastalarda optimal doz aralığı 0.5-0.8 ng/mL'dir. Kısacası; kadın ve erkeklerin herikisinde de serum digoksin düzeyi <1 ng/mL'de idame ettirilmelidir (mantıklı yaklaşım).

Dijital Toksisitesi

Aritmilere, gastrointestinal semptomlara ve/veya SSS anormalliklerine sebep olabilir.

Digoksin toksisitesi yükselmiş plazma düzeyleri ile ilişkili görünmektedir. Buna rağmen, serum digoksin düzeyinin rutin belirlenmesi gereksizdir.

Klinisyen ilacın farmakokinetiklerini bilmelidir: İlacın absorpsiyonu, bağlanma, dağılım ve ekskresyonunu bozan faktörler düzeltilmelidir. Özellikle riskli hastalar; renal disfonksiyon, yaşlı hastalar ile normal kreatinin düzeyli şüphelenilmeyen (gizli kalmış) bozulmuş renal fonksiyonda.

Zayıf iskelet kitlesi (sıksa kişiler), özellikle yaşlılarda intoksikasyon için dikkatli olunmalıdır, bunun anlamı: Digoksin iskelet adalesine bağlanmaktadır, zayıf iskelet vitlesi olan kişilerde miyokarda bağlanmak için serumda iskelet adalesinden artakalan daha fazla digoksin

sağlanabileceğinden; zayıf iskelet kitlelilerinde dijital toksisitesi olasılığı daha yüksektir, renal disfonksiyonda ise ilacın eliminasyonu inhibe olmuştur, plazma konsantrasyonu yükselmiştir.

- Yaşlılarda düşük adale kitlesinin yansıması, düşük serum kreatinin düzeyidir; bu durum, hastada kreatinin klirensi %50 veya daha fazla düşse dahi klinisyenin renal fonksiyonunun normal olduğuna inancını sağlar.

Dijital İntoksikasyonunun Semptomları ve Bulguları

- Gastrointestinal: Bulantı, iştahsızlık, kusma, diyare, abdominal ağrı, zayıflama.
- Santral sinir sistemi belirtileri: Görüntü halüsinasyonları; mavi, yeşil veya sarı görme. Görmenin bulanıklaşması, skotom, baş dönmesi, başağrıları, huzursuzluk, uykusuzluk ve nadiren mental konfüzyon ve psikoz.
- Kardiyak etkiler: Digoksin ile, latent aritmilerin presipite edilmesinden, digoksine sekonder aritmilere kadar oldukça geniş spektrumda çeşitli aritmiler oluşabilir: Birinci, ikinci veya üçüncü- derece AV blok; >2 saniye sinüs duraklaması; bloklü paroksizmal atriyal taşikardi (ventrikül hızı sıklıkla 90-120/dk, p dalgaları T dalgalarının içinde kaybolabilir); hızlanmış kavşak ritmi; ventriküler erken vurular; VT ve nadiren VF. Bunların yanında dijital toksisitesine bağlı KY kötüleşebilir.

Serum Digoksin Analizi

Serum digoksin konsantrasyonu uygun zaman aralığında alınmalıdır; oral doz verildikten >6 saatten sonra. Toksikite güvenilirliğini işaret eder, toksisite olasılığı: 1.5-3 ng/mL veya mcg/L (1.2-3.5 nmol/L) aralığında progressif olarak yükselir. Konsantrasyonunun 2 ng/mL üzerine çıkması önlenmelidir. Uygun zamanda (tedavinin ilk günlerinde ve asemptomatik hastalarda) bakılan ve 1.2 ng/mL'nin altındaki digoksin düzeyi nadiren toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Aşağıda belirtilen

TABLO 17. Digoksine duyarlılığın arttığı durumlar (Konservatif doz seçimi önerilmektedir)

- >70 yaş hastalar veya renal disfonksiyon
- Hipokalemi, hiperkalemi
- Hipoksemi, asidoz
- Akut Mi
- Hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipokalsemi
- Miyokardit
- Düşük iskelet kitlesi (sıksa, zayıf kişiler)
- Hipotiroidizm
- Amiloidoz

miyokardiyal digoksin duyarlılığı bulunan durumlar hariç (Tablo 17), digoksin intoksikasyonundaki hastalarda ortalama digoksin düzeyi genellikle 3.3 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur.

Digoksin Toksisitesinin Teşhisi

Digoksin toksisitesi, şayet aritmiler ilacın kesilmesi ile kayboluyorsa ve/veya kanda digoksin düzeyi şüpheli klinik bulguları bulunan hastalarda bu bulgulara uygun şekilde plazma düzeyi yükselmiş toksisite teşhisi doğrulanır (kesinleşir). Hastalarda hipokaleminin dışlanması sağlanmalıdır.

- Plazma digoksin düzeyinin düşük bulunması, görülen aritmi ve ileti bozukluğunun digoksin toksisitesine bağlı olmadığını kuvvetle gösterir. Nadiren, digoksin toksisitesinden şüphelenilenlerde, kan digoksin düzeyi tanısal olmadığında veya klinik sorun çözümlenemediğinde İV digoksin antikorları verilmesi önerilebilir.
- Günümüzde önerilen; özellikle kadınlarda digoksin düşük dozda kullanılmalı ve akşam üzeri veya yatma zamanı alınmalıdır, bu kullanım şekli daha doğru digoksin ölçümüne imkan sağlamaktadır.
- Kalp yetersizliği sendromu kötüleştiğinde, gastrointestinal problemlerin gelişmesi ile hastanın tedaviye uyumsuzluğu, veya renal fonksiyonun kötüleşmesi ve ortaya çıkan bazı klinik ipuçları ile digoksin toksisitesinden şüpheleniliyorsa digoksinin serum konsantrasyonları ölçülmelidir. Serum konsantrasyonu 1 ng/mL'den düşük olmalıdır (N Engl J Med 2002;3047:1403- 11).

İntermitan olarak serum elektrolit düzeyleri ve renal fonksiyonunun bakılması da önemlidir (Tablo-19, 20). İlaç etkileşimlerine de dikkat edilmelidir (amiyodaron, verapamil, kolon bakterilerini aktive eden antibiyotikler gibi).

Digoksin antikorlarının kullanımı sadece ağır dijital intoksiyonu için saklanmalıdır (Toxicol Rev 2004;23: 135-143).

Dijital Aktivitesini Değiştiren Durumlar

Yaşlılarda Digoksin: Gençlerde de olduğu gibi, özellikle digoksin KKY ile birlikte bulunan kronik AF'de ve semptomatik sistolik KY'nin optimal tedavisinde indikedir.

Digoksinin yaşlılardaki farmakokinetiği; digoksinin absorpsiyonu azalmadan gecikmiştir.

İskelet kas kitlesinin azaldığı hastalar; zayıf ve sıksa kişilerde azalmış iskelet kitlesi, serum digoksin düzeyini artırmaktadır. Yarılanma ömrü, azalmış renal fonksiyona bağlı olarak 73 saate kadar uzayabilir. Miyokardiyal duyarlılığının ve digoksine cevabın yaşlı hastalarda azaldığını gösteren kesin kanıt yoktur.

- Düşük doz digoksin kullanımı; günde oral, 0.125 mg, fakat sıklıkla daha düşük dozda verilmeli, (gün aşırı 0.125 mg gibi), kan düzeyi ise kontrol edilmeli. Renal disfonksiyonda özel dikkat gösterilmelidir (ila- cın dozu ve plazma düzeyi takibine).

Digoksin ve Renal Fonksiyon: Tüm yaş grupların- da, günlük digoksin dozunun en önemli belirleyicisi re- nal fonksiyondur (kreatinin klirensi veya GFR). Serum kreatinin düzeyi düzenli ölçülmelidir, yaşlılarda normal olabilir, şayet adale kitlesi belirgin azalmışsa GFR yanlış olarak normaldir, çünkü günlük kreatinin salım mikta- rı azalmıştır. Digoksin hem glomerular hemde tubuler yolla atıldığından, GFR digoksin ekskresyonunu kabaca belirlemektedir.

Ağır böbrek yetersizliğinde, digoksinin volum dağı- lımı azalmıştır, kreatinin klirensi esas alınarak hesaplana- n idame- doz şeması kesin değildir.

TABLO 18. Anormal düşük serum digoksin düzeyine sebep olan durumlar

- Doz çok düşük veya alınmıyor
- Kötü absorbsiyon:**
- Malabsorbsiyon, fazla kepekli diyet
- Neomisin, Paraaminosalisilik asit
- İlaç engellemeleri: Kolestiramin, sülfasalazin, kaolin-pek- tin, rifampisin
- Hipertiroidizm
- Barsakta inaktif metabolite dönüşümünün artması

Artmış renal ekskresyon:

- Vazodilatör tedavinin renal kan akımını artırması sonu- cunda düzelmiş GFR

Opie HL. Drugs for The Heart. Elsevier & Heart 2005 s.151-161

TABLO 19. Yüksek serum digoksin düzeyine sebep olan ilaç etkileşimleri ve diğer sebepler

- Vücut kitlesi için yüksek başlangıç dozu (küçük vücut kitlesi)
- Azalmış renal atılım:**
- Ağır hipokalemi (<3 mEq/L).
- Birlikte kullanılan diğer kalp ilaçları (kinidin, verapamil, amiodaron).
- Azalmış renal kan akımı (konjestif KY, beta-blokerler).
- Düşmüş GFR (yaşlılar, böbrek hastalığı).

Düşmüş nonrenal klirens:

- Aniaritmikler (kinidin, verapamil, propafenon, amiodaron).
- Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, muhtemelen diğerleride).

Barsakta digoksini indirgeyen ürünlere çevrilmesi:

- Antibiyotikler digoksini inaktif indirgenmiş ürünlerine çeviren bakterinin aktive olması (eritromisin, tetrasiklin).

Opie HL. Drugs for The Heart. Elsevier & Heart 2005 s.151-161

® *Pratik olarak; ağır böbrek yetersizliğinde digoksinin idame dozu günde 0.125 mg'dan az olarak başlanmalı, ondan sonra ise digoksinin serum düzeyine güvenilerek doz düzen- lemesi yapılabilir.*

Digoksin ve Pulmoner Kalp Hastalığı: Kor pulmo- naleye bağlı sağ kalp yetersizliğinde digoksin sadece faydasız değildir, ayrıca hipoksi, elektolit bozukluğu, ve sempatik aktiviteye bağlı artmış digoksin intoksikasyo- nu duyarlılığından dolayı tehlikeli de olabilir (**Tablo-20**).

Digoksin ve Miyokard İnfarktüsü: AMİ'nin erken fazında, epikardiyal koroner arteri daraltacağı ve infarkt alanını genişleteceğinden İV digoksin verilmemelidir. AMİ'de hızlı ventrikül cevaplı AF gelişince öncelikle kalp yetersizliği düşünülmesi ve beta-bloker veya verapamil ve diltiazem ile kalp hızı kontrol edilmelidir (**Tablo-20**).

Hemodinamik bozukluk ve rezidüel iskeminin süs- mesi durumunda gerekiyorsa kardiyoversiyon yapıl- malıdır (hipotansiyon ve hemodinamik bozulma, iske- minin sürmesi veya tekrarlama durumu).

TABLO 20. Tedavi edici düzeylerdeki Digoksin'nin duyarlılığını değiştiren faktörler

Fizyolojik etkiler:

- Artmış vagal tonus (SA ve AV düğümlerde digoksin etkisini artırır).
- Artmış sempatik tonus (vagal etkinin tersi).

Sistemik faktörler veya bozukluklar:

- Renal yetersizlik (azalmış volum dağılımı ve atılımı).
- Zayıf vücut kitlesi (iskelet adalesine bağlanmasının azalması).
- Kronik akciğer hastalığı (hipoksi, asit-baz değişiklikleri).
- Miksödem (uzamış yarılanma ömrü).
- Akut hipoksemi (dijital aritmilerine duyarlaşma).

Elektrolit bozuklukları:

- Hipokalemi (en sık; toksik etkilere duyarlaştırma).
- Hiperkalemi (dijital aritmilerinden koruma).
- Hipomagnezemi (kronik diüretik kullanımı sebep olmakta; toksik etkilere duyarlaştırır).
- Hiperkalsemi (dijitale duyarlılığı artırır).
- Hipokalsemi (duyarlılığı azaltır).

Kardiyak bozukluklar:

- Miyokard infarktüsü (duyarlılığı artırabilir).
- Akut romatizmal veya viral kardit (ileti bloğu tehlikesi).
- Tirotoksik kalp hastalığı (azalmış duyarlılık).

Birlikteki ilaç tedavisi:

- Potasyum kaybettiren diüretikler (hipokalemiye bağlı artmış duyarlılık).
- SA ve AV düğümlerine etki yapan ilaçların ilave edilmesi (verapamil, diltiazem, beta-bloker, klonidin, metildopa veya amiodaron).

Opie HL. Drugs for The Heart. Elsevier & Heart 2005 s.151-161

Digoksinin Etkileşimleri

Anormal serum digoksin düzeyine sebep olan durumlar, digoksin düzeyini yükselten ilaç etkileşimleri ve tedavi edici digoksin düzeyininin duyarlılığına etki eden faktörler aşağıdaki **Tablo 17, 18, Tablo 19, Tablo 20**'de sırası ile özetlenmiştir.

Digoksin Toksisitesinin Tedavisi

Klinik tablonun ciddiyetine çok bağlıdır.

- Sadece şüpheli semptomları bulunanlarda, doğrulamak için plazma düzeyleri beklenirken digoksinin kesilmesi yeterlidir.
- Tehlikeli aritmiler ve düşük plazma potasyumunda, potasyum klorid çok dikkatle İV 20-50 ml içerisinde 40 mEq; 0.5-1 mEq/dakika infüzyon hızında büyük bir ven içerisine takılan plastik bir kateterden yavaşca verilir; potasyum solusyonu infiltrasyonu doku nekrozuna ve lokal küçük venden infüzyon yapılması lokal iritasyon ve ağrıya sebep olabilir. Aritmiler acil değilse (VEA gibi) oral potasyum klorid (50-80 meq) bölünmüş dozlarda verilebilir. Potasyum verilmesi, AV blok veya hiperkalemi bulunuyorsa, AV bloğu daha fazla artıracığından kontraindikedir.
- Aktive edilmiş mangal kömürü (charcoal, 50-100 gr) digoksinin gastrointestinal klirensini artırmak için kullanılmaktadır. Kolestiraminin, daha az güçlü ve benzer etkileri bulunmaktadır.

Digoksin toksisitesinde antiaritmik tedavi: Genellikle AV iletiyi bozulmadığından VEA'larda sıklıkla Lidocain tercih edilmektedir.

Fenitoin, muhtemelen merkezi mekanizmalar ile yüksek-derece AV bloğu geriye döndürmek için kullanılır. Dozu: İV 100 mg, her 5 dakikada, yan etkileri görülmedikçe total doz 1000 mg'ye kadar verilebilir.

- Amiyodaron ve kinidin, digoksini bağlanma bölgelerinden çıkarttığından ve kan düzeyini artıracığından yasaklanmalıdır (**Tablo-19**).

Beta-bloker AV düğüm depresyonunu şiddetlendirceğinden kullanılması önlenmelidir. Etkileşen ilaçlara dikkat edilmelidir.

Atropine cevapsız belirgin sinüs bradikardisi veya ilerlemiş kalp bloğunda geçici İV "pacing" gerekebilir.

Dijital Toksisitesinde Pratik Yaklaşım

Öncelikle digoksin kesilmelidir.

- Hipokalemi bulunuyorsa potasyum verilmeli. Serum potasyum düzeyi normalleşene kadar diüretik tedavi durdurulmalı.
- Digoksin duyarlılığını artıran durumlar araştırılmalı ve aydınlatılmalıdır.
- Şayet renal disfonksiyon veya serum kreatinin yükselmesi bulunuyor ve toksisiteyi ima eden semptomlar ortaya çıkmışsa digoksin toksisitesi olasıdır.
- Digoksin düzeyi değerlendirilmeli.

- EKG bulguları değerlendirilmeli: Dijital etkisi bulunması toksisite anlamına gelmez.
- Şayet aritmiler yaşamı tehdit ediyorsa ve hemodinamik durumun bozulmasına veya kalp yetersizliğinin kötüleşmesine sebep olmuşsa tedavi edilmeleri indikedir.
- Digoksinin sebep olduğu aritmilerin sıklığı: **(a) Yaşamı tehdit etmeyen;** multifokal VEA %30, 1. derece AV-blok %15, SVT %25 sıklıkta görülmüştür. **(b) Yaşamı tehdit eden aritmiler;** 3. derece AV- blok %25, 2. derece AV-blok %15, VT %20, VF %10, asistoli %8 sıklıktadır (Kahn G. *Heart Disease Diagnosis and Therapy. Humana Pres. 2005. s. 203*).

Bradikardiler: Sinüs bradikardisi, 2. derece AV- blok ve SA disfonksiyon İV Atropin ile tedavi tedavi edilebilir.

- Atropin uygulaması: **0.4, 0.5 veya 0.6 mg her 5 dakika, maksimum doz 2 mg.**
- Atropinin yetersiz olması veya 3. derece AV- blok bulunması; digoksin spesifik Fab antikor fragmanlarının kullanımı veya geçici kalp-pili takılması için indikasyondur.

® Uyarı! Potasyum ve digoksin sinerjik olarak iletiyi ciddi derecede baskıladıklarından yüksek derecede AV-bloğu presipite edeceklerinden, bradikardilerde ikisinde rölatif olarak kontraindikedirler.

Şayet serum potasyum düzeyi 3.0-3.8 mEq (mmol)/L aralığında ise; İV potasyum 10 mEq/L/saatten daha az hızda verilmelidir. Serum Potasyum düzeyi <3 mEq/L ise; İV infüzyon hızı >10 mEq/L/saatte gerekebilir, bu sırada kardiyak ritm monitorizasyonu gereklidir.

Taşiaritmiler: Hipokalemi varlığında Multifokal VEA'lar veya atriyal taşikardi ile blok.

- **Potasyum klorid:** İV 40-60 mEq/L, bir litre %0.9 veya yarım normal salin içinde 4 saatin üzerinde infüzyon yapılır (potasyum AV bloğu artıracığından AV bloklu renal yetersizlikli hastalar hariç tutulmalı).

KY bulunanlarda potasyum klorid %5 dekstroz içerisinde dilüe edilebilir. Bazı VT'lerde; after- repolarizasyona sebep olan kalsiyum akımını bloke eden magnezyum sülfat kullanımı değerli olabilir.

Digoksin intoksikasyonuna sekonder gelişen Ventriküler aritmilerin kontrolünde, hipokalemi düzeltildikten sonra Lidokayin tercih edilecek ilaç olarak düşünülebilir.

İlacın avantajları; kısa etki süresi ve rölatif düşük toksisite profili ve kolay elde edilebilmesidir (ilaç piyasasında var, fiyatı ucuz).

- Lidokayin etkisiz olduğundan kavşak taşikardilerinde indike değildir. **Lidokayin dozu: İV 1.5 mg/kg, 50- 100 mg bolus ile eş zamanlı; 1- 3 mg/dk infüzyon ve bolusu 10 dakika sonra tekrarlanmalı.**

Şayet lidokayın taşiaritmilerin kontrolünde yetersiz-se ve kontrindikasyonu da bulunmuyorsa, İV beta-bloker dikkatle denenebilir.

Feniytoin, dijital toksisitesinde fazla tavsiye edilmemektedir, beta-blokerlerin ve eskiye göre nisbeten kolay tedarik edilebilen digoksin-spesifik Fab antikorları fragmanların kullanılması ile önemini kaybetmiştir.

Digoksin İmmun Fab (Dıgıbind). Digoksinin vucut yükünün tümünü bağlayarak ve kan akımından geri çekilmektedir; böylece serum digoksin düzeyi daha yükselebilir ancak Fab'abağlı digoksin inaktiftir.

Fab fragmanları böbrekten atılmakta, yarılanma ömrü 16-20 saattir.

Digoksin immün Fab ile tedavi edilen dijital intoksikasyonundaki hastaların %80'i iyileşmiş, %10'u iyileşmemiş ve %10'da ise tedaviye cevap alınmamıştır. Tedavi cevabı 20 dakika içerisinde gözlenmiş, 60 dakikada hastaların %75'de yararlı cevap alınmıştır. Hastaların çoğu 4 saatte tam düzelmeye göstermiştir. Yaklaşık hastaların %3'de toksisitede tekrarlamalar görülmüştür (özellikle hesaplanmış yeterli dozdan daha az Fab alanlarda).

Ağır digoksin toksisitesinde renal yetersizliğin ve potasyum/sodyum pompası inhibisyonunun sebep olduğu hiperkalemi bulunabilir.

Hiperkalemi veya serum potasyum düzeyinin artışı kötü prognozun önemli öngörüdür; potasyum düzeyinin yükselişinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Hiperkalemiye oluşturan dijital toksisitesinde yakında gelişebilecek kardiyak arrestten korkulmaktadır. Bu hastalarda mortalite yüksek olup Fab fragmanı acilen tavsiye edilmektedir.

- Dijital toksisitesinin bulgu ve belirtileri olanlarda şayet serum potasyum düzeyi 5 mEq/L'yi aşıyorsa; digoksin immün Fab acilen indikedir.

Yaşamı tehdit eden taşiaritmi veya bradiaritmilerde; tekrarlanan atropin deozlarına cevapsız ise erken Dıgıbind kullanımı kuvvetle tavsiye edilmektedir; kalp-pili ile önlenebilir.

- Dıgıbind; infüzyonu hazırlamak için toz olarak, 38 mg ufak şişelerde tedarik edilmektedir. Dozu: 4-6 şişe, 152-228 mg 30 dakikada infüze edilir.**

Şayet tedaviye bir saat cevap alınmamış ve digoksin toksisitesi düzelmemişse; doz tekrarlanmalı. Yan etkileri seyrek. Alerjik reaksiyon <%1 sıklıkla meydana gelmektedir.

® **Uyarı!**: Dıgıbind'tan sonra toksisitenin geri dönmesi durumunda hipokaleminin hızla başlaması beklenmelidir. Hipokaleminin önlenmesi için birlikte potasyum klorid verilmelidir.

Klinik Pratikte Değişen Digoksin Kullanımı

Kronik KY'de digoksin tedavisi: Digoksin kronik AF'li KY hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Sinüs ritimli KY'de ise digoksin yaşamı uzatan zorunlu ilaçlar grubundan (beta-blokerler, ACEİ, ARB ve aldosteron blokerleri) çıkarılmıştır. Günümüzdeki eğilim; digoksinin düşük dozlarda kullanımı daha güvenlidir. İdeal kan düzeyi halen bilinmemektedir; ancak 0.5-1 ng/ml veya 0.6-1.2 nmol/L düzeyleri mantıklı görünmektedir.

Kalp Yetersizliği Kılavuzlarında Digoksin

- ESC- 2005: KKY kılavuzuna göre:** (1) AF ile birlikte olan Semptomatik KY'nin her derecesinde indikedir (SI,B). (2) Beta-blokerler ile kombine edilmesi AF'de tekbaşına verilmelerinden daha üstündür (*SIIa,B*). (3) sinüs ritminde; SV sistolik disfonksiyonundaki hastalarda ACEİ, Beta-bloker, diüretikler ile yapılan kombine tedaviye ilave edilmeli ve spironolakton da alan ağır KY'de digoksin kullanımının tavsiye düzeyi (*SIIa, A*)'dır (kanıtlar ve görüşler, kullanıldığında fayda lehine; faydalı olabilir).

© AHA/ACC-2005 KKY kılavuzuna göre:

(a) Hasta seçimi: (1) diüretik, Bb, ACEİ/ARB tedavisine rağmen semptomları devam eden KY hastalarına digoksin ilave edilmesi düşünülebilir. (2) Ağır (NYHA sınıf-III, -IV ve Evre- D) semptomları olan hastalar diüretik, Bb ve ACEİ tedavisine rağmen semptomatik olarak henüz tedaviye cevap vermemişse, bu hastalarda digoksin başlangıç tedavisine eklenebilir, (3) Bu tip semptomatik hastalarda başka bir strateji; aldosteron antagonistlerine (AA) başlamak ve AA tedavisine cevap alınamayana ve tedavi tolere edilemeyene kadar digoksin verilmesi bekletilebilir.

(b) Digoksin indike değildir: (1) KY semptomları (hipotansiyon) şiddetlenen hastaları stabilize etmek için primer tedavide digoksin verilmemelidir. (2) Kalıcı kalp-pili takılıncaya kadar anlamlı sinüs veya AV blok bulunan KY hastalarına verilmemelidir.

(3) AV düğüm fonksiyonu ve digoksin düzeyini etkileyen ilaçlar ile birlikte iyi tolere edilse bile çok dikkatli kullanılmalıdır (*amiodaron veya beta-blokerler*).

HFSA-2006 KY pratik kılavuzu: (1) SVEF $\leq$ %40 olan ve Bb ve ACEİ'ler ile standart tedaviye rağmen semptomatik olan SV sistolik disfonksiyonunda digoksin kullanılması gözden geçirilmelidir: NYHA sınıf- II-III'de (*kanıt = A*), NYHA sınıf -IV'de (*kanıt gücü = B*). (2) Zayıf vucut kitlesi, böbrek fonksiyonu ve birlikte kullanılan

ilaçlar esas alınarak tavsiye edilen digoksin dozu: Hastaların çoğunda günde 0.25 mg ve serum digoksin düzeyi <1.0 ng/mL'dir (*kanıt = C*).

(3) KY hastalarında ventriküler hızının yeterli kontrolü için önerilmektedir (*=B*). (4) Hız kontrolü için idame dozun günde >0.25 mg olarak kullanılması önerilmektedir (*=C*).

ESC- 2008 KY Kılavuzu: (1) Sinüs ritminde semptomatik, SVEF'si ≤ 40 bulunan hastalarda digoksin tedavisi (ACEİ'ye ek olarak) ventrikül işlevi ve genel sağlık durumunu iyileştirmekte, KY'nin ağırlaşması ile hastaneye yatışı azaltmaktadır, sağkalım üzerine etkisi yoktur (*sI, C*). (2) KY ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda digoksin; başlangıçta ventrikül hızını kontrol altına alınmasında yararlıdır, dekompanse KY'de Bb tedaviden önce düşünülebilir. Uzun dönemde SVEF'si ≤ 40 olan hastalarda kalp hızı kontrolü (ve diğer sonlanım faydaları) açısından Bb'lerin tekbaşına ya da digoksin ile kombinasyon edilmesi tercih edilmelidir. Tekbaşına digoksin ile dinlenme sırasında kalp hızı kontrol altına alınabilir (hedef <80 /dk), ancak genellikle egzersiz sırasında hız kontrolü sağlayamaz (≤ 110 -120/dk). SVEF >40 olan hastalarda ventrikül hızının kontrol altına alınmasında tekbaşına ya da digoksinle kombinasyon halinde verapamil veya diltiazem kullanılabilir.

(3) SVEF ≤ 40 sinüs ritmindeki hastalarda digoksin: Semptomatik KY ve SVEF'si düşük olan hastalarda digoksin kullanımı için yeterli kanıt yoktur (1 retrospektif çalışma).

Pratik Uygulamada Digoksin:

Dijitalin Genel indikasyonları

En güvenilir indikasyonu, KKY ile kronik AF kombinasyonudur. Burada kullanılacak doza ve etkisine klinik olarak karar verilmelidir.

Digoksin toksisitesi önlenmesine dikkat edilmelidir.

Digoksinin Tedavi-Toksik aralığı çok dar olduğundan ideal doz ve kan düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinden şüphelenilmektedir. Bu şüphe KKY'de digoksinin fazladan seçenek olarak kullanımını etkilemektedir; geçmişteki kullanımına göre daha düşük dozda verilmeli (0.125 mg/gün gibi), mortalite faydasından daha çok semptomatik düzelme sağlamaktadır.

- KY olmayan kronik AF'de; digoksin öncelikli birinci seçenek değildir. (1) Kardiyoversiyon öncesinde taşikardinin sebep olduğu atriyal remodelingin gelişmesini geciktirse bile ilk tercih edilecek tedavi olmamıştır. (2) Kronik AF'de; egzersiz sırasında ventrikül hızını kontrol etmek için verapamil, diltiazem veya beta-blokerler ile kombinasyon yapılabilir.

® Uyarı: Digoksin verapamil etkileşimine dikkat edilmelidir.

(3) Kronik AF ile KY'de, beta-blokerler ile kombinasyonu daha mantıksaldır; sadece ventrikül hızını kontrol etmemekle kalmayıp, egzersiz toleransını ve EF'yide düzeltmektedir.

- Paroksizmal AF'de fazla kullanılmamaktadır, çünkü ilaç ne ventrikül hızını kontrol etmiş ne de paroksizmi sonlandırmıştır.
- Akut supraventriküler taşikardilerde başlangıçta ventrikül hızını kontrol etmek için özellikle hipotansif hastalarda başlangıçta bir defalık kullanılsa bile, sonrasında daha modern yaklaşımlar digoksinin yerini almalıdır (ablasyon veya amiodaron, flekainid, dofetilid ilaçlar gibi).
- Sinüs ritminde mitral stenozunda digoksin çok uygun bir seçenek değildir, bu hastalarda sıklıkla erken girişimsel tedavi gerekir (mitral balon perkutan valvotomi veya cerrahi girişim gibi).
- Akut SV yetersizliği, genellikle İV diüretik, preload düşürücüler (nitratlar) ile tedavi edilmelidir. Şayet inotropik etki isteniyorsa digoksinde daha güçlü İV inotropikler tercih edilmelidir (dobutamin, dopamin, levosimendan gibi). Bu hastalarda dijital sadece kronik tedavi için kullanılmalıdır.

Digoksin kan düzeyi ve dozları: Genel görüş, tedavi-toksik etki aralığının dar olduğudur. Geçmişte ideal kan düzeyi 1-2 ng/mL önerilmiştir, günümüzde ise daha düşük dozlardaki kullanımı ve kan düzeylerinin etkili bulunduğu bildirilmiştir.

® Uyarı: düşük dozlar (0.125 mg/gün) düşük kan düzeyi (ortalama <0.8 ng/ml) ile, standart dozlar ve kan düzeyleri (0.25 mg/gün, kan düzeyi: 1.5 ng/ml) kadar hemodinamik yarar sağlamaktadır.

Digoksinin kesildiği çalışmalarda; SV fonksiyonunu idame ettirmek için düşük dozlar en az yüksek dozlar kadar iyi bulunmuştur.

- Geçmişte tedavi edici kabul edilen 1-2 ng/ml kan düzeyi günümüzde toksik kabul edilmektedir.

Dijitalizasyon: Önce renal fonksiyon ve sonra hastanın yaşı düşünülmalıdır.

Dijitalizasyonun klinik faydasının saptanması için kalp hızı kılavuz alındığından; AF'lilerde apikal kalp hızına göre değerlendirilmelidir. AF olmayan hastalarda digoksin faydasının değerlendirilmesi kolay değildir. Alternatif yol; tedavi edici kan düzeyinin sağlanmasıdır. 2 ng/ml üzerindeki düzeylerde daralmış toksik aralığa dikkat edilmelidir. Daha düşük digoksin kullanımı eğiliminde olunmalı (0.25 mg ile başlamak yerine 0.125 mg/gün tercih edilmeli). Yaşlı (>70 yaş) veya renal fonksiyon bozukluğu olanlarda düşük dozlar ile daha uygun ve güvenli kan düzeyi sağlanabilir.

- Digoksin değişmeyen plazma ve doku konsantrasyonuna 5-7 günde ulaşır, kan digoksin düzeyi gün içerisinde oynadığından, sabah digoksin ölçümü yapılacaklarda akşam üzeri tek doz verilmesi tavsiye edilmektedir, yemek zamanı ile ilişkisi de önemli değildir.

Yükleme dozu: Bir gün için, günde 3 defa 0.5 mg. Bu uygulama ağır dekompanse hastalarda halen kullanılmaktadır.

Hızlı dijitalizasyon: Şimdi nadiren kullanılmaktadır; 0.5 mg İV, ve oral bir veya iki doz 0.25 mg (total doz 0.75-1.0 mg'ye kadar).

Kontrindikasyonları:

- 1) Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati; ağır konjestif kalp yetersizliğine bağlı ile AF gelişene kadar, çünkü inotropik etki çıkış yolu obstrüksiyonunu kötüleştirir.
- 2) Dijital toksisite olasılığı; kullanılan digoksin dozu ve hastanın renal fonksiyonu belirsiz ise, serum digoksin düzeyi ölçülmelidir.
- 3) WPW ile AF'li bazı hastalar; dijitalizasyon bypass yol üzerinden antegrad geçişi hızlandırır, VT veya VF'yi presipite edebilir.
- 4) Anlamli AV nodal kalp bloğunda. İntermitan tam blok, ikinci-derece AV blok ve hasta sinüs sendromu dijital ile kötüleşebilir; özellikle anamnezinde Adam-Stokes atakları bulunuyor veya AMİ ve akut miyokarditteki gibi ileti stabil değilse.
- 5) Diyastolik disfonksiyon, aort stenozu ve hipertansiyonda ventriküler hipertrofide de görülmektedir, bunlarda EF normal veya yüksektir, dijitalle cevap vermez (dijital tehlikeli olabilir).

Rölatif Kontrindikasyonlar

- 1) Kötü cevap beklenen durumlar; kronik perikardit veya valvular stenozun sebep olduğu düşük- debi durumları.
- 2) Yüksek-debi durumları; kronik kor pulmonale ve tirotoksikoz.
- 3) KY olmadan AF gelişmişse veya tirotoksikoz AF'ye sebep olmuşsa.
- 4) Dijital duyarlılığını artıran bütün durumlar; hipokalemi, kronik akciğer hastalığı, miksödem, akut hipoksemi gibi.
- 5) Post infarkt hastalarda, mortaliteyi artırmıştır.
- 6) Renal yetersizlik; bu hastalarda düşük dozda kullanılmak, serum potasyum düzeyi monitorizasyonu ve dijital toksisitesi semptom ve bulguları yakından takip edilmelidir.
- 7) Sinüs bradikardisi veya hasta sinüs sendromu; digoksinle nadiren hastalarda sinüs hızında belirgin düşme sinüs aralıklarında (EKG'de P-P) uzama görülebilir, özellikle sinüs düğümünü inhibe eden

ilaçlar ile birlikte kullanıldığında bu etkileri daha belirgindir (beta-blokerler, verapamil, reserpin, metildopa ve klonidin gibi).

- 8) AV iletiyi inhibe eden diğer ilaçlarla birlikte (verapamil, diltiazem, beta-blokerler, amiodaron) kullanımında, İV digoksin tehlikeli olabilir.
- 9) Birlikte kullanılan ilaç tedavileri digoksin düzeyini değiştirebilir (verapamil, propafenon, amiodaron gibi) (Tablo-19, 20).
- 10) KY'ye eşlik eden akut glomerülonefritte digoksinin renal ekskresyonu bozulduğundan,
- 11) Ağır miyokardit, digoksinin sebep olduğu aritmilere predispozisyon oluşturmakta, bu hastalarda digoksin etkisi de azalmıştır (Tablo 20).

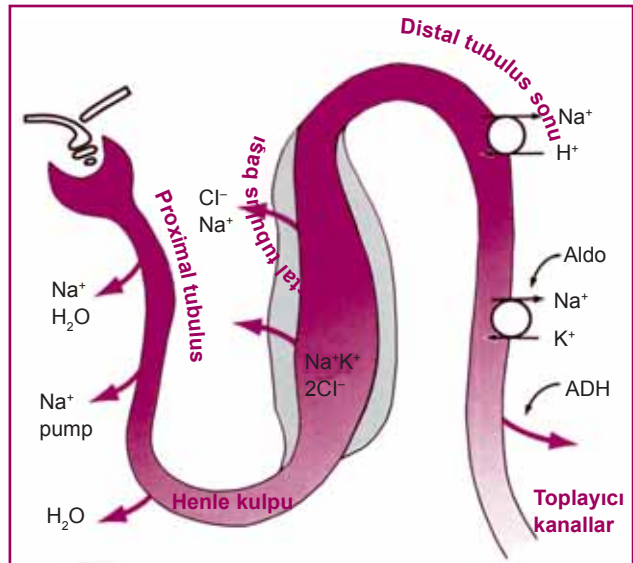
DİÜRETİKLER

Diüretikler kalp yetersizliğinde, sodyum ve kloridin tubuluslardaki spesifik bölgelerden reabsorbsiyonunu inhibe ederek sodyum retansiyonunu engellerler.

Kulp-diüretikleri, filtre olan sodyum yükünün atılımını %20-25 kadar artırır ve böylece serbest su kilrensinin yükseltir; bu etkilerini hastanın böbrek fonksiyonu ağır derecede bozulana kadar sürdürürler.

Bunun tersine, Tiyazid diüretikleri, filtre olan yükün fraksiyonel sodyum atılımını sadece %5-10'a kadar artırır ve buna bağlı olarak serbest su klirensi artma eğilimi gösterir. Tiyazidler böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda (kreatin klirensi <40 ml / dk) etkilerini kaybederler. Bundan dolayı kulp- diüretikleri KY hastalarının birçoğunda öncelikle tercih edilen diüretik ajanlardır.

Diüretik ilaçlar idrarın oluştuğu fizyolojik renal mekanizmaları değiştirir; örneğin, sodyum atılımını artırarak idrar akımını yükseltirler (Natriürez) (Şekil 12).



ŞEKİL 12. Nefron anatomisi ve fonksiyonu (Opie LH. *Drugs for the Heart* Elsevier Saunders 205, p.81).

Diüretik tedavi semptomatik kalp yetersizliğinde ilk seçenektir, günümüzde genellikle ACEİ'ler ile birlikte kullanılmaktadırlar. Hipertansiyon tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanılan diüretikler tedavinin birinci sırasında olmaya devam ediyorlar.

Giriş

Diüretikler günümüzde de konjestif KY'de önemli rollerini sürdürmektedirler.

Diüretik tedavi konjesyon veya hipertansiyonunun herikisinde de kullanılabilir; diüretik tedavi ile böbrekten su ve tuz reabsorbsiyonunu inhibe edilerek kan volumu azalır, kalbin dolum basınçları düşer ve sonra da duvar stresi, pulmoner ödem, periferik konjesyon azalır, ayrıca norohormonal aktivasyon da diüretikler tarafından suprese edilebilir.

Hipertansiyonda ise diüretikler kan basıncında etkin kontrole sebep olmakta, bundan dolayı inme, konjestif KY, koroner hastalık ve total mortalite insidensinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Diüretikler ile plazma volumunu azaltarak paradoks olarak RAAS ve SSS'leri aktive edebilir; bu etki çoğunlukla su ve sodyum retansiyonunu artırabilir, bir müddet sonra ise SV ejeksiyonuna impedans da (engelleme) şiddetlenebilir (artmış sistemik vasküler rezistansa bağlı olarak); sonuçta KY remodelinginin progresyonuna olumsuz katkı sağlayarak atım hacmi ve sistemik perfüzyonu düşürerek böbrek yetersizliğini de kötüleştirebilirler.

Sıvı retansiyonu ve ödemde vucuttan su ve tuz uzaklaştırılması gerekiyorsa, yüklenmiş volem durumunun azaltılması için diüretikler tartışmasız temel ajanlardır.

Kalp yetersizliğinde her zaman konjesyon bulunmaz, İntermitan veya arasıra kullanılan ("*diüretik-atışları*") diüretik tedavileri birçok hastada konjestif durumlar geliştirebilir (diüretik sonrası, hipovolemi, RAAS aktivitesi ile anjiyotensin ve aldosteron/vazopressin fazlalığı ile artmış su ve tuz tutulumu).

Su-tuz kısıtlaması ve maksimal nörohormonal blokaj uygulanan (ACEİ, Bb ile) KKY hastalarında bunlara iyi uyum sayesinde uzun süreli diüretik tedavisi gerekme-yebilir.

® **Uyarı:** Klinisyenler, konjestif semptomlardan şikayeti olmayan hastalarda hipovolemiye sebep olabilecek yüksek diüretik dozlarının azaltılmasına özen göstermelidir. Hipovolemi yorgunluk, başdönmesi ve azotemi ile ortaya çıkabilir; bu tablo dekompanseasyonun hemen öncesindeki, haberci tabloya benzerdir.

Konjestif KY hastalarında diüretik ihtiyacı, oldukça geniş spektrumludur: Bazı hastalarda, oral düzenli fakat intermitan, arasıra "*atış*" şeklinde diüretiğe ihtiyaç olabilir. Oysa diğer hastalarda yüksek dozlarda veya kombinasyonlar şeklinde devamlı alınması gerekebilir.

Diüretik almakta olan Kronik konjestif kalp yetersizliğinde, sıvı retansiyonu durumu çözüldükten sonra, diüretikleri tamamen durdurmak veya "*ilaç-tatili*" yaratmak için tedavi gözden geçirilmelidir.

- Genel olarak, seçilen diüretik sınıfı etkili olduğu en düşük dozda başlanmalıdır. Kısa ve uzun süreli kullanımında meydana gelen problemler: Hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkaloz ve yükselmiş ürik asit düzeyi (mevcut barsak konjesyonu, kötüleşmiş renal fonksiyona bağlı).
- Hiperglisemi, insülin rezistansı, ve nonketotik hiperozmolar durumların ortaya çıkması ile karbonhidrat metabolizması sıklıkla bozulur.

Diüretik-spesifik yan-etkiler: Furosemid ile ototoksisite; Spironolakton ile galaktore ve ginekomasti; Karbonik anhidraz inhibitörleri ile metabolik asidoz; Potasyum tutucu diüretikler (triamteren, spironolakton, ve amilorid) ile hiperkalemi görülebilir.

Diüretikler ile tedaviye başlamak, özellikle asempomatik ve hipertansif SV disfonksiyonunda, standart olarak (hipervolemiye bağlı semptomatik NYHA sınıf III-IV KY hastaları hariç) sıklıkla tiyazidler ile (hidroklorotiyazid veya klortalidon); bunun için, etkili diürete sebep olan tanımlanmış en düşük dozun verilmesi gerekir.

Tiyazid, tiyazid-tipi diüretikler ve kulp- diüretiklerinin tiyazidler ile kombinasyonu kolaylıkla hiponatremiye sebep olabilir.

Konjesyon kötüleştiğinde, sıklıkla standart dozda kulp- diüretikleri verilir (furosemid, bumetanid veya torsemid).

Refrakter ödemli durumlarda, farklı diüretik sınıflarının kombine edilmesi nadiren gerekli olabilir. Su ve tuz atılımının yetersiz olması ("*diüretik rezistansı*" denmekte); özellikle yakında diüretikler ile tedavi olmuş kişilerde, daha sık yetersiz sodyum ve su kısıtlaması (önerilen diyet ve tuz kısıtlanmasına iyi uyum gösterememe) sonucunda gelişir ("*sodyum retansiyonu nüksi*" riski). Başarılı diürez için düşük sodyum tüketimine uyulması esastır.

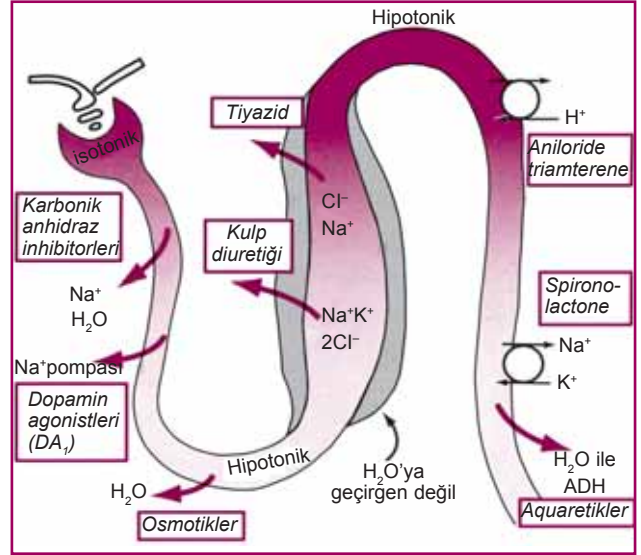
Akut rezistanstan üstesinden genellikle tekli diüretiğin dozunun artırılması ile gelinebilir (Bölüm-3.1). Kronik rezistansta sorunun çözümünde; kulp- diüretikleri ile birlikte tiyazidler veya potasyum- tutucu diüretiklerin kullanımından da söz edilmiştir (farklı nefron bölgelerine etkili ajanların kombinasyonu). Farmakokinetik olarak; diüretik rezistansını aşmak için, basitce diüretik dozunu artırmak önemlidir, ilacın biyoyararlılığı dikkate alınmalıdır, örneğin; furosemid, torsemid ve bumetanidin farklı absorpsiyon kinetiği vardır, bazı olgularda kullanılmakta olan kulp-diüretiğini değiştirmek faydalı olabilir. Barsak ödemine bağlı absorpsiyon sorunları olanlarda diüretiklerin intravenöz verilmesi faydalı olabilir.

Diüretik Tedavisi

SV disfonksiyonu aynı derecede olan hastalar oldukça geniş spektrumlu semptomlar sergileyebilir. Bu semptomatik değişiminin özellikleri sodyum retansiyonunun başlaması ile ilgilidir. Basitçe; diyetle sodyum alımı ile orantılı vücut sodyumunun atılamaması sonucunda sodyum retansiyonu olur.

Sodyum tutulumunun sonucu ve işareti olan ödem varlığı veya yokluğunu kantite olarak tayin edebilen herhangi bir laboratuvar testi veya objektif bir marker yoktur. Bu amaçla sodyum retansiyonu skorlaması da geliştirilmiştir (**Tablo 21**).

Kalp yetersizliğinde bu sürecin bir bölümünde, azalmış renal kan akımı (ve artmış SSS ve RAAS aktivasyonu ile sistemik vazokonstriksiyon) sonucu gelişen fonksiyonel böbrek bozukluğu da rol oynar (renal hipoperfüzyon, prerenal azotemi). Zamanla gelişen net sodyum retansiyonu ve buna bağlı meydana gelen bulgular; ödem, akciğerlerde o raller, periferik ödem, hepatomegali ile asit ve artmış kan volumu ile yükselmiş dolun basınçlarıdır.



ŞEKİL 13. Diüretiklerin çoklu etki bölgeleri; ardışık nefron blokağı prensibi. Bu prensibe göre maksimal kombinasyon; kalp-diüretik + tiyazid + K⁺ tutucu ilaç. (Opie LH. *Drugs for the Heart*. Elsevier Saunders. 2005. p.82)

TABLO 21. Sodyum retansiyonu skorlaması

Raller:
0: Bulunmaz
1: Akciğerlerin alt 1/3'de
2: Akciğerlerin alt 2/3'de
3: Tüm akciğer alanlarında
Periferik gode bırakan ödem:
0: Bulunmaz
1: Eser ödem
2: Ayakbileği düzeyinde ödem
3: Ayakbileği yukarısında ödem
4: Anazarka
Vücut ağırlığı değişikliği:
-1: Azalmış ağırlık
0: Ağırlıkta değişiklik yok
1: Artmış ağırlık
Hepatomegali:
0: Yok
1: Var
Üçüncü ses galosu:
0: Yok
1: Var
Yükselmiş juguler venöz basınç:
0: Yok
1: Var

***Skor: Kriter.** Olası skor aralığı: -1 – +11

Pharmacol Ther 1993;54:7

Bu bulgular konjestif KY'nin hipervolemiyi de işaret eden gerçek standart teşhis kriterleridir.

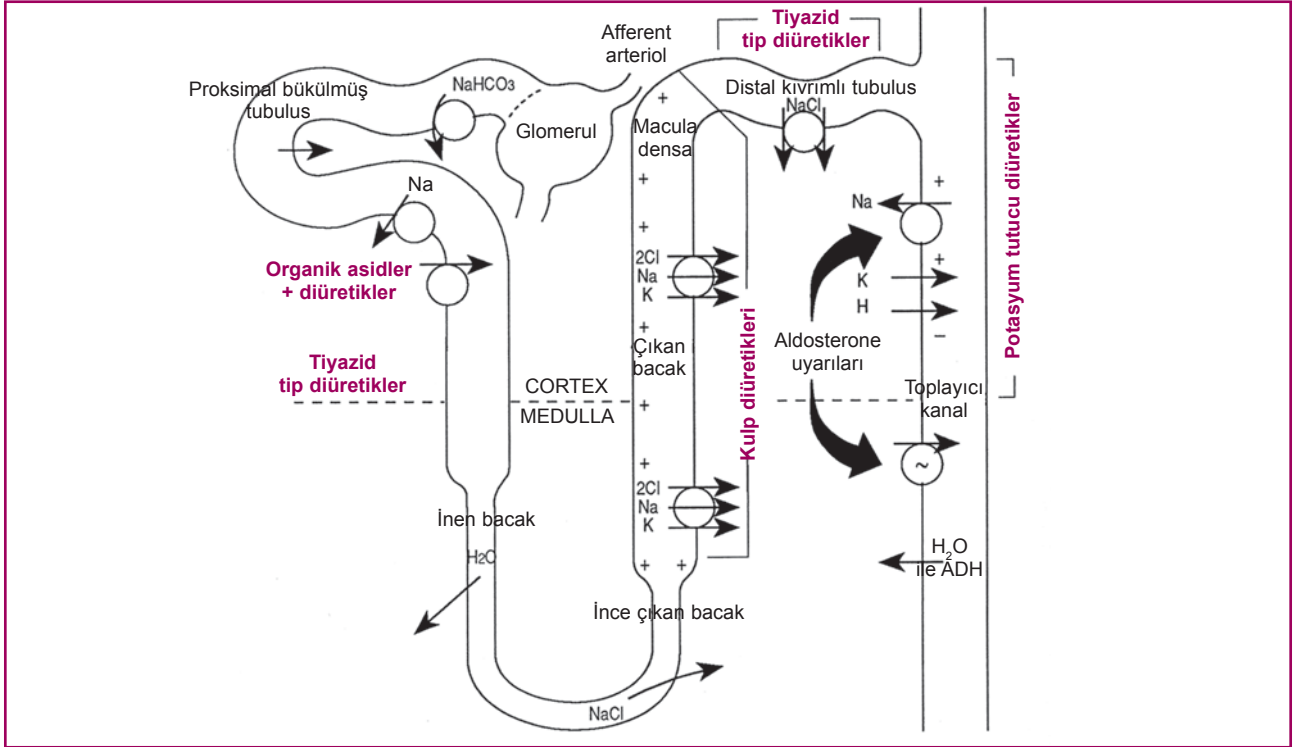
Diüretikleri değerlendirilmesinde etkinliğin sonlanma noktaları: Diüretiklerin baştan sona bütün etkileri şekilde gösterilmiştir (**Şekil 13**).

Geleneksel olarak diüretikler, hipertansiyon veya kalp yetersizliğini tedavi etmekten ziyade aslında ödem (kalp yetersizliği, siroz, nefrotik sendrom, kronik renal yetersizlik) azaltmak için geliştirilmiştir. Sonuç olarak etki / fayda son- noktaları; vücut ağırlığının kaybı ve artmış idrar çıkışıdır.

Diüretik Tedavisinin Farmakokinetikleri ve Yan Etkileri

KULP DİÜRETİKLERİ

Bu farmakolojik bileşimlerin adı primer etkilerini gösterdikleri yer olan Henlenin kalın çıkan kulpundan gelmektedir. Diüretik etkisi göstermesi için intraluminal olarak etki yerlerine ulaşmaları elzemdir; bu organik asitler, organik asit yoluna bağlı olarak proksimal tubulus lumen içerisine salgılanırlar (**Şekil 14**). Diüretik tubulusun lumen yüzüne ulaşınca, Henle kulpunun medullar ve kortikal bölümlerinin herikisinden de kloridin aktif reabsorbsiyonunu inhibe edilir. Klorid ile birlikte sodyum ve potasyum da taşındığından, böylece sodyum reabsorbsiyonu da azalır.



ŞEKİL 14. Major diüretik gruplarının diüretik mekanizmaları ve etki yerleri. (Cardiology clinics 1994;12:40).

Farmakolojik Etkiler ve Farmakokinetikleri

Furosemid, Henle kulpunun çıkan bacağına "astar" (örtü) hücrelerinden klorid geçişiyle ilgili $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ortak taşıyıcısını inhibe eder. Bu etki, ilaç proksimal tubulustan atıldıktan sonra ilacın intraluminal olarak etki yerine ulaşılması ile meydana gelir.

- "Ortak taşıyıcı" inhibisyonu etkisi ile; klorid sodyum, potasyum ve hidrojen iyonları lümende kalarak idrar ile atılırlar, buna bağlı olarak bu ilaçların yan etkileri; hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve alkaloz ortaya çıkar.

Ancak tiyazidler ile kıyaslandığında idrar volumu daha fazla sodyum kaybı ise rölatif olarak daha azdır.

Eş natriüretik dozlarında hipokalemiyi provoke eden görüntülerine rağmen kulp diüretikleri gerçekte tiyazidlere göre daha az potasyum kaybettirirler.

Furosemidin plazma yarılanma süresi 1.5 saattir, etkisinin süresi 4-6 saattir.

İV dozun verilmesinden 10-20 dakikada diürez başlamakta ve oral dozdan 1-1.5 saat sonra etkisi zirveye ulaşmaktadır.

SV yetersizliğinde intravenöz verildikten sonra 5-15 dakikada venodilatasyon ile preloadu düşürür, bundan sonra ise bunun tersi reaktif vazokonstriksiyon gelişebilir.

Hipokalemi: Seçilen doza ve diürezin miktarına bağlıdır. Beklenenden daha düşük derecede hipokalemi

olmaktadır, çünkü; (1) diürez sırasında kaybolan her ünite volem başına kaybolan gerçek potasyum konsantrasyonu düşüktür (diürez sırasında idrarın potasyum muhtevası; sağlıklı kontrollerde 15, tiyazidlerle 25, furosemidle 10 mEq/L. Sodyum ise sırası ile; 50, 150, 140 mmol/L).

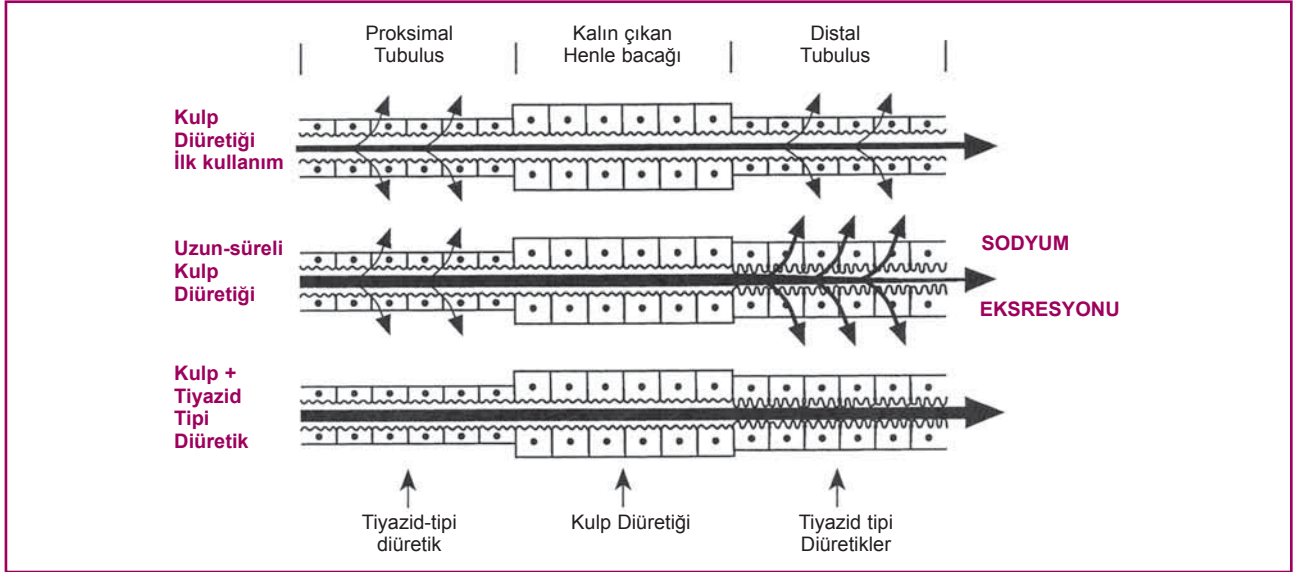
(2) Furosemidin kısa etki süresi diürez sonrası potasyum ve magnezyum dengelerin düzeltilmesine imkan sağlar. Hipokalemi riski özellikle İV verildiğinde ve yüksek doz furosemid ile daha büyüktür.

Miyokard infarktüsünün akut fazı döneminde hipokalemi ile aritmi riski diüretik tedavisi olmasa bile sıktır. Bu durumlarda, serum potasyum düzeyi İV potasyum destek tedavileri ile birlikte dikkatle düzenlenmesi gerekebilir.

Kalp yetersizliğinde fazla diürez ve hipokalemi dijital toksisitesini presipite edebilir.

Diğer yan etkileri: Hipokalemiye ek en önemli yan etkisi hipovolemi ve hiperürisemidir. Hipovolemi düşük dozlarda (20-40 mg) tedaviye başlanması ile azaltılabilir. Şayet hipovolemi oluştursa prerenal azotemi gelişebilir (kan üre düzeyi izlenmeli).

Yüksek doz furosemid almakta olan birkaç hastada, tiyazidlerine benzeyen ağır hiperozmolar nonketotik hiperglisemik durumların gelişimi bildirilmiştir. Nadiren, Gut veya diyabet presipite edilebilir. Hipokaleminin mümkün olduğunca azaltılması glüköz intoleransı riskini en aza düşürebilir.



ŞEKİL 15. Sodyum atılımında distal nefron hipertrofinin kötü etkisi: Uzun-dönem diüretik tedavisi ile, renal nefron hücreleri hipertrofi; kulüp-diüretiklerinin Henle kulpunun kalın asendan bacağına ulaşması ile artmış sodyum reabsorpsiyonu sonucunda. Tiyazid diüretiklerinin kulüp-diüretiklerine eklenmesi ile bu kötü etkinin üstesinden gelebilir; hipertrofiye distal nefron blokajına ilave olarak diğer nefron bölgelerinin de bloke edilmesi sonucunda. (*Cardiology Clinics* 1994;12:42).

- Doz-ilişkili ototoksiste (endolimfatik sistemde elektrolit bozukluğu), İV furosemid infüzyonunun 40 mg/saat üzerine çıkarılmaması ve oral dozun 1000 mg/gün altında tutulması ile önlenir. Yaşlılarda kuvvetli diürez sonucunda idrar retansiyonu olabilir.
- Emziren annelerde furosemid süttan atılır.

Diüretik gücünün kaybolması; "frenlenmesi": İlk dozdan sonra görülen bir fenomendir. Renin anjiyotensin aktivasyonunun sebep olduğu diüretik cevabın azalmasıdır, diüretiklerin sebep olduğu kan (total sıvı) volumu kaybının düzeltilmesi ile önlenir.

Uzun dönem toleransı; distal nefron hipertrofi ile ilişkilendirilmiş, bu görüş artmış sodyum reabsorpsiyonuna gönderme yapmaktadır. Mekanizması; yükselmiş aldosteron düzeyinin neden olduğu nefron hücrelerinin artmış büyümesi (hipertrofi) olabilir (**Şekil 15**).

Furosemid ile ilaç etkileşimleri: Aminoglikozidler ile birlikte tedavi ototoksisteyi presipite edebilir. Probenesid, tiyazid ve kulüp diüretiklerinin etkilerini engeller, proksimal tubuluslardaki idrar içerisine salgılanmalarını bloke eder.

- Renal disfonksiyon varlığında sefalosporin ve aminoglikozidler ile kombine edilirken dikkatli olunmalıdır.
- İndometasin ve diğer nonsteroidal ilaçlar, muhtemelen vazodilatör prostoglandinlerin teşekkülüne müdahale ederek kulüp-diüretiklerine renal cevabı en aza düşürür.
- Yüksek doz furosemid rekabetle salisilatların atıl-

mını inhibe etmekte ve tinitus ile salisilat zehirlenmesini presipite eder.

- Steroid ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi, hipokalemiye zemin oluşturur. Furosemid tiyazidlerden farklı olarak Lityumun renal atılımını azaltmaz.
- Kulüp diüretikleri, ne kan diğoksinin düzeyini değiştirir, ne de warfarin ile etkileşirler.

Kulüp-Diüretiklerinin Sınıf Yan Etkileri

Sulfonamid duyarlılığı: Tek nonsulfonamid diüretik etakrinik asittir, sadece diğer diüretiklere alerjik hastalarda kullanılmaktadır, dozu furosemidinkine benzerdir. Torsemid sulfonamid duyarlılığının üstesinden gelebilir.

Metabolik değişiklikler: Bütün kulüp diüretikleri kuvvetli ve hızlı natriürez meydana getirirler, bundan dolayı akut ve kronik KY tedavisinde ayrıca da hepatik siroz ve hipertansiyonda kullanılır.

Tiyazidler gibi metabolik yan etkilere ve değişikliklere neden olabilir; serumda kolesterol, glikoz ve ürik asitte yükselme yapabilir.

Hipokalemi: Yorgunluk, keyifsizlik gibi müphem semptomlar yanında EKG'de ritm anormallikleri gösterebilir. Hafif hipertansiyondaki dozlarda (furosemid; günde oral yolla, iki defa 20 mg), hipokalemi gelişimi sınırlıdır ve hidroklorotiyazidlerden (25-50 mg/gün) daha azdır.

Hiperglisemi: Diüretiklerin sebep olduğu glukoz intoleransı hipokalemi ve/veya vücudun total potasyum eksikliği ile ilişkilidir.

Lipid profili: Kulp diüretikleri tiyazidlere benzer kan lipidlerinde değişikliklere sebep olmaktadır; plazma kolesterolu 4-8 mg/dL yükselir, 1 yılın üzerinde sürdürülen tedavide bu değişiklik lineer (Torsemid ile), benzer şekilde trigliseridler ile de önce yükselip sonra normale geri döner, benzer değişiklikler düşük dozda tiyazidler ile de bildirilmiştir.

Furosemid Dozu:

Intravenöz (İV) furosemid: Genellikle yavaş 40 mg İV injeksiyon ile başlanır (otoksisiteyi azaltmak için 4 mg/dk'dan fazla değil); gerekiyorsa 1 saat sonra İV 80 mg tekrar verilebilir. Yaşlılarda olduğu gibi renal fonksiyonu bozulmuş veya disfonksiyondan şüpheleniliyorsa yüksek dozlar gerekebilir; özellikle renal yetersizlik ve ağır konjesyonlu KY'de daha yüksek dozlar kullanılabilir.

Oral furosemid: Doz aralığı oldukça geniştir; 20-240 mg/gün. Etki süresi kısa olduğundan (4-5 saat), diürezin sürekliliği isteniyorsa sık dozlar gerekir. Şayet günde günde iki doz gerekiyorsa; noktüri ve volum boşalmasının etkilerine karşı korunmak için (çünkü değişken cevaplar alınabilir; kısa başlangıç diürezi ile diüretiğe rezidüel ve sonraki direnç bölümü gibi), doz rejimi bireyselleştirilmelidir.

- Sabah erken ve akşam üzeri verilmesi önerilir. İlaç alındıktan sonra distal tubulusa ulaşmasını kolaylaştırmak için sırtüstü yatar pozisyonunda en az 1 saat yatakta kalınmalı, bacakların aşağıya sarkıtılması ve ayakta kalmak sistemik damar direncini artıracığından kulp-diüretiğinin performansını özellikle konjestif KY hastalarında düşürebilir.

Intravenöz İndikasyonları:

Bu yol genellikle acil ve yaşamı tehdit eden durumlarda kullanılmaktadır:

- SV yetersizliğine bağlı pulmoner ödem veya interstisyel ödem.
- Ağır kalp yetersizliği; kötü oral absorbiyon.
- Hipertansif kriz.
- Hiperkalsemi ve hiperkalemi.

Kulp-diüretiği etkisine ilave mekanizma intravenöz uygulamanın venodilatasyona sebep olmasıdır, bu etkiye prostoglandinler sebep olmakta ve NSAİİ'ler tarafından inhibe edilir.

Furosemidin yarılanma ömrü 1.5 saat, etki süresi ise 4-6 saattir. İV verildikten 15-20 dakikada diürez başlamakta, nefes darlığında azalma ise venöz kapasiteyi artırarak 10 dakikada ortaya çıkar. Oral verildikten sonra diürez 60-90 dakikada zirveye çıkar

- Klinikte KY ödeminde 3 kulp-diüretiği kullanılmaktadır: Furosemid, Bumetanid ve Etakrinik asit. Etakrinik asit kullanımı azalmıştır (yoktur), buna karşılık günümüzde, bazı farmakolojik avantajları olan Torsemidin klinik pratikte kullanımı onaylanmıştır.

Biyoyararlık: Furosemid te %40, bumetanid ile %80 ve Torsemid'te >%90'dır.

Her üç ajan da büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanmakta ve hızla organik asit yolu ile proksimal tubuluslardan salgılanır.

Azalmış diürez ve ilacın uzamış renal eliminasyonu, KY'de renal disfonksiyon belirginleşince beklenir.

Torsemidin eliminasyonu; yarılanma süresini 3 saat uzatan iki aktif metaboliti bulunur, rezidüel kulp-diüretik konsantrasyonu nonrenal mekanizmalar tarafından elimine edilir (hepatik parçalanma ve atılım).

Biyoyararlık ve diürez gücü farklılıklarına göre; bumetanid, furosemid ve torsemidin eş dozları; sırası ile: 1, 40, 20 mg'dır.

Doz Tavsiyeleri (Oral):

- Ağır KY'li hastada günde 80 ve 160 mg furosemid gerekebilir; nadiren birkaç gün, günde 240 mg verilip sonra dozu idame doza düşürülür.
Bu hastalarda tercihen; total furosemid dozunun bir dozunu her sabah vermek; şayet ikinci doz gerekiyorsa noktürinin verdiği rahatsızlığı önlemek için ikinci doz öğleden sonra saat 20.00'den önce verilmelidir.
- Hipokalemi, günde iki defa uygulanan dozda daha sıktır.
- Şayet hasta önceden 80 mg'a rezistans ise, renal tubulus gün içerisinde daha sonra verilen 80 mg'a da rezistanstır.
- Şayet birkaç hafta, hergün >60 mg furosemid verilmesi öngörülmüşse; tedaviye potasyum- kaybettirmeyen diüretik veya ACEİ eklenmesi tavsiye edilebilir. Bu kombinasyon aldosteronu inhibe eder ve aynı zamanda potasyum kaybını önleyerek diürezi artırır.
KY'de ACEİ ve furosemid tedavisine spironolakton ilave edilmesi yaşam beklentisini düzeltmiştir.

TİYAZİDLER

Benzotiyadiazin yapısında türevlerdir. Kulp diüretikleri gibi, organik asittirler ve proteine büyük oran ve düzeyde bağlanırlar (**Şekil 14**). Filtre edilemediklerinden, proksimal tubulusta organik asit salgılama yolu ile tubular lumene ulaşırlar. İntraluminal tiyazidin, aktif klorid taşınmasını ve çıkan Henle kulpunun kortikal bölümünde pasif sodyum hareketini inhibe ettiği düşünülmektedir. Filtre olan sodyumun yaklaşık %10'u nefronun daha distal bölümlerden reabsorbe olması için kalır.

Farmakolojik Etki ve Farmakokinetikler:

Nefronun daha distal bölümünden sodyum ve klorid reabsorbsiyonunu inhibe ederek diüretik etkilerini gösterirler (**Şekil 13**).

Bu ortak taşıyıcılık, kulp- diüretiklerine göre daha duyarlıdır. Distal tubulusa daha fazla sodyum ulaşması, özellikle RAAS aktivasyonunun varlığında potasyum değişimini uyarır. Tiyazidler ayrıca distal renal tubuluslardan potasyumun aktif atılımını da artırabilir.

Tiyazidler gastrointestinal sistemden hızla emilirler ve 1-2 saatte diürez meydana getirirler, bu etki 16-24 saatte sonlanır (hidroklorotiyazid).

- Kulp- diüretiklerinden tiyazidlerin bazı major farklılıkları: (1) Daha uzun süreli etkili, (2) nefronda farklı etki yeri. (3) “*düşük tavan*”-diüretikleridir. Çünkü, maksimal cevaba rölatif düşük dozlarda ulaşılır. (4) Renal yetersizlikte, tiyazidler daha düşük kapasitede iş yaparlar (serum kreatinin >2.0 mg/dL, GFR $<15-20$ ml/dk).

Metolazon, karbonik anhidraz inhibitörlerine benzer etkisi olduğu düşünülen tiyazid grubu diüretiktir (proksimal tubuluslarda karbonik anhidrazı inhibe etmektedir). Tekli- tedaviye dirençli hastalarda sinerjik etkisi nedeniyle kulp- diüretiklerine ilave edilir; nefronun distal bölümünden sodyum reabsorbsiyonunu da bloke etmesine bağlı, kulp-diüretikleri ile kombinasyonun fazladan ek diüretik cevabı görülmüştür.

Tiyazid-tip diüretiklerin farmakokinetik özellikleri arasındaki fark minimaldir. Klorotiyazid ve hidroklorotiyazid en kısa etki süreli olanlardır; 6, 12 saat, gerekirse günde iki defa alınabilirler. Kulp-diüretiklerine benzeyen organik asitlerin metabolik son ürünleri böbrek yetersizliğinde birikebilir ve lumene girmek için diüretikler ile rekabete girebilirler (diüretik rezistansı gelişebilir).

- Tiyazidler, GFR <30 (15-20) ml/dk olan hastalarda genellikle kullanılmazlar. Klorotiyazid suda çözünür şekli olan (İV kullanım) tek tiyaziddir. **İndapamid** ise, hepatik metabolizması olan tek tiyaziddir, sadece %7’si idrarda değişmeden bulunabilir.

POTASYUM KAYBETTİRMEYEN DİÜRETİKLER

Bu sınıf diüretikler, distal nefron ve toplayıcı- kanallara benzer şekilde etki ederek, etkilerini farklı mekanizmalar ile meydana getirirler. Bir mekanizma, aldosteron ve antagonize eden spironolakton tarafından yönetilmektedir (rekabete dayanan reseptör antagonisti).

Amilorid ve triamteren, mineralokortikosteroidlerden bağımsızdır, sodyum taşınmasını direk olarak inhi-

be ederek etki ederler. Spironolaktonlardan farklıdır. Bu iki ilaç önce glomerül filtrasyon ile ve proksimal tubulusta organik baz salgılanma yolu ile etki yerine ulaşır. Bu ajanlar sodyum reabsorbsiyonu ve potasyum atılımını azaltırlar. Hiperkalemiyi artırabilirler.

Potasyum tutucu diüretiklerin farmakokinetikleri farklı olduğundan, bunun neticesi etki başlama zamanları ve etki süreleri de birbirinden farklıdır.

Farmakokinetiği; gastrointestinal absorpsiyon, spironolaktonda %90’dır, şayet yiyecekler ile birlikte alınmışsa amiloridin %30’dur, triamteren ise ürün değişikliklerine bağlı olarak çok kısadır.

- Oral tek doz spironolaktondan sonra plazma konsantrasyonu erken zirve yapmasına rağmen, etkisi ancak 24 saat devam eder, eliminasyonun yarılanma süresi 6-9 saattir.

Ana ilaç serum konsantrasyon zirvesine 1-2 saat içerisinde ulaşılır, aktif metabolitleri ise 2-4 saatte görülür. Diürez etkisi daha yavaş başlamakta, maksimum etki 3 günde meydana gelir.

Spironolakton tedavisi kesildikten sonra, metabolitlerinin uzun yarılanma etkilerine sekonder olarak diürez daha 2-3 gün sürebilir.

Spironolakton ve Eplerenon

Herikisi de aldosteron antagonistidir ve potasyumu kaybettirmez. KKY’de, aldosteronun yönettiği kötü etkiler kalp, böbrek ve damar hasarını bloke etmek için kullanılır.

- Eplerenon daha spesifik aldosteron reseptör blokridir, tercih edilmesi durumunda spironolaktonun sebep olduğu (%10 sıklıkta) jinekomasti ve seksüel disfonksiyon önlenmektedir. Pot-Mİ hastalarda kullanılması mortaliteyi daha fazla azaltmıştır (**EPHE-SUS**), ayrıca SV hipertrofinin geriletilmesinde ve kan basıncının düşürülmesinde en az 40 mg enalapril kadar etkili bulunmuştur.

- Spironolaktonun, kardiyak fibroz ve endotel disfonksiyonunu azalttığı bildirilmiştir, nitrik oksidin biyoaktivitesini artırır. Spironolaktonun birlikte kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak inotropik etkisi de vardır, atım hacmini artırır.

Önemli yan etkisi jinekomasti olup ilacın dozu ve kullanım süresine bağlıdır, idame dozu 100 mg/gün altında olmalıdır. Gastrointestinal yan etkileri de sıktır (bulantı şişkinlik).

Triamteren ve amilorid, herikiside idrardan değişmeden atılır. Buna karşılık spironolakton, yaygın olarak hepatik metabolizmaya gider.

Spironolaktonun İlaç Etkileşimleri

- Aspirin spironolaktonun diüretik etkisini antagonize eder.
- ACEİ ve spironolaktonun herikiside hipokalemiye sebep olmakta, kombinasyonunda bu etki şiddetlenir.
- Digoksin düzeyi, spironolaktonun “laboratuvar etkisi-ne” bağlı olarak yükselir.
- Spironolaktona kombine edilen NSAİİ’ler akut renal yetersizliği presipite edebilir.

(Kahn GM. Cardiac Drug Therapy. Saunders. 2003. p.115)

KY’de Diüretiklerin Değişen Farmakokinetikleri ve Farmakodinamikleri

Her diüretiğin kalp yetersizliğinde farmakokinetiği ve farmakodinamiği değişir (Şekil 16, Şekil 17).

- Diüretiğin idrardaki konsantrasyonu ilacın sadece eliminasyonunu yansıtmaz. Diüretiğin renal tubuler idrar konsantrasyonu; primer etki yerine, tubulus hücrelerinin lümen tarafına ulaştırılan diüretik miktarıdır.

Sonuç olarak, diüretiğin verilme yolu ve kan konsantrasyonu, tubulus lumenindeki primer etki yerine diüretiğin etkili konsantrasyonda ulaşması için önemlidir.

Diüretik cevabı KY’de iki genel yolla değişir. (1) farmakokinetik etkideki değişiklikler; böylece, tubuler lümen bölgesine ulaşan diüretik konsantrasyonu azalır, KY’de gastrointestinal absorpsiyonu da azalmıştır (intestinal konjesyona bağlı).

İV kullanılan kulp- diüretiklerinin farmakokinetikleri, GFR <30 ml/dk olmadıkça (en sık ağır konjestif

KY’de, orta- ağır kronik renal yetersizlikte azalır) KY’de hemen hemen değişmemiştir.

- Oral furosemidin farmakokinetiği KY’de değişmiştir, absorpsiyon süreci uzayabilir, dolayısı ile idrarda furosemidin zirve konsantrasyonunun görülmesi gecikebilir. Oral alımdan sonra furosemid ve bumetanidin absorpsiyonu uzamıştır; normal sağlıklılara göre 0.5-1.0 saat kadar daha uzundur, idrarda zirve konsantrasyonuna ulaşma süresi iki katına çıkmıştır, eliminasyon hızı ise normal kişilerin yarısıdır.

Bu değişiklikler, dekompanse KY’de İV furosemidin intravenöz yolla kullanımının oral yoldan neden daha etkili olduğunu açıklar.

(2) Diüretiğin farmakodinamik etkisinde değişiklikler olabilir, verilen ilaç konsantrasyonuna hedef arganın cevabı azalmıştır. Normal cevaba göre natriürez ve diürez rölatif olarak azalır. Kalp yetersizliğinde oral ve İV furosemidin herikisinin farmakodinamik cevapları değişmiştir.

- Normal kişiler ile kıyaslandığında KY’de sodyum atılım hızı renal tubulusa ulaşan furosemid konsantrasyonuna paralel olarak düşmüştür. “Tavan doz”, yukarıdaki belirtilen dozda, daha fazla sodyum atılımının minimal olduğu doz olarak tanımlanmaktadır (-en düşük dozla en fazla sodyum atılımı-), bu KY hastalarında normalin iki katıdır.
- Normallerde furosemid için tavan- doz 80 mg, kalp yetersizliğinde ise 160 mg’dır.

Farmakodinamik etki değişikliği bu ilaçların uzun süreli kullanımında da oluşmaktadır. Bu durumda, yeterli konsantrasyonda ilaç, etki bölgesinde ulaşmakta, ancak ilaca natriüretik ve diüretik cevap azalmıştır.

- Uzun süreli kulp- diüretiği tedavisi (furosemid) ile, çıkan henle kulbundaki sodyum reabsorpsiyonu inhibisyonunu dengelemek ve artmış distal tubular sodyum reabsorpsiyonunu yürütebilmek için dis-

KULP DİÜRETİKLER

Ajan	Başlangıçta Günlük Doz	Maksimal Total Günlük Doz	Eliminasyon: Renal- Meabolizma	Etki Süresi
Furosemide	20-40 mg qd	600 mg veya bid	%65R-%35M	4-6 saatler
Bumetanide	0.5-1.0 mg qd veya bid	10 mg	%62R/%38M	6-8 saatler
Torseamide	10-20 mg qd	200 mg	%20R-%80M	12-16 saatler
Ethacrynic	25-50 mg qd	200 mg	%67R-%33M	6 saatler

ŞEKİL 16. 2006-HFSA Pratik Kalp Yetersizliği Kılavuzunda Kulp Diüretikleri.

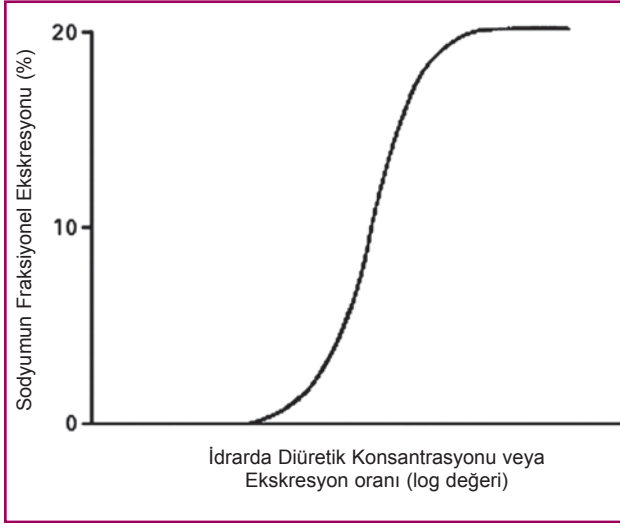
Kısalt: bid: 2x1, qd: 1x1 (M: Metabolik, R: Renal, HFSA: Heart Failure Society of America). Adams KF, Lindenfeld J, et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Guideline. J Card Fail 2006;12e1 - e122.

POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER

Ajan	Başlangıçta Günlük Doz	Maksimal Total Günlük Doz	Eliminasyon	Etki Süresi
Spironolactone	12.5-25 mg qd	50 mg	Metabolik	48-72 saatler
Eplerenone	25-50 mg qd	100 mg	Renal, Metabolik	Bilinmiyor
Amiloride	5 mg qd	20 mg	Renal	24 saat
Triamterene	50-75 mg bid	200 mg	Metabolik	7-9 saat

ŞEKİL 17. 2006-HFSA Pratik Kalp Yetersizliği Kılavuzunda Potasyum Tutucu Diüretikler.

Kısalt: bid: 2x1, qd: 1x1 HFSA: Amerika Kalp Yetersizliği Cemiyeti. Adams KF, Lindenfeld J, et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Guideline. J Card Fail 2006;12e1 - e122.



ŞEKİL 18. Kulp-diüretiklerin farmakodinamiği. İdrarda diüretik konsantrasyonu ve atılım oranı ile sodyumun fraksiyonel atılımı arasındaki ilişki (NEJM 1998;339:387-93).

tal tubuluslarda hipertrofi saptanmıştır (Şekil 15). Kulp- diüretiklerinin tümünde KY'de doz-cevap eğrisinin değiştiği gösterilmiştir (Bakınız Şekil 18).

Diürez, hastalık sürecinin değişmesinin ardından tekrar gelebilir (kalp debisinin artışı ile afterload düşüşü veya diüretik kombinasyonu kullanılması ile).

• **AHA/ACC kılavuzlarına göre (-2005) Kalp yetersizliğinde diüretik tedavi kullanıldığında akılda tutulması gereken noktalar:**

- (1) KY'de diğer ilaçlara göre daha hızlı semptomatik fayda sağlamaktadır. Saatler ve günler içerisinde pulmoner ve periferik ödemi azaltabilirler.
ACEİ, veya Bb ile bu faydanın ortaya çıkması için haftalar veya aylar gerekir.
- (2) Diüretikler, KY'de sıvı retansiyonunu yeterli düzeyde kontrol edebilen ve tedavide kullanılan tek ilaçlardır. Bununla birlikte, dijital ve düşük doz ACEİ'ler idrarda sodyum atılımını artırabilir. Hikayesinde KY ve sıvı retansiyonu olan az sayıda hastada diüretik ilaçlar kullanılmadan da sodyum dengesi sürdürülebilir (tuz ve su kontrolü ile).
 - Buna rağmen dekompanse konjestif KY'de diüretik yerine ACEİ vermeye teşebbüs etmek pulmoner ve periferik konjesyona neden olabilir.
- (3) Evre- C KY hastalarının tedavisinde diüretikler tek başına kullanılmamalıdır.
 - Diüretikler semptom ve sıvı retansiyonunu başarılı şekilde kontrol etse bile, sadece diüretikler ile uzun dönemde stabiliteyi devam ettirmek mümkün değildir. ACEİ ve Bb ile kombine edildikleri zaman kalp yetersizliğinin klinik dekompanseasyon riski azalabilir.

(4) KY tedavisinde kullanılan diğer ilaçların başarısının anahtarı; diüretiklerin uygun ve yerinde kullanılmasıdır. Yetersiz olarak düşük dozda diüretik kullanımı sıvı retansiyonuna sebep olarak ACEİ cevabını azaltır ve Bb tedavisinin riskini artırır.

Aksine, uygunsuz ve gereksiz olarak yüksek dozda kullanılan diüretikler volum kontraksiyonuna (küçülmesine) neden olabilir. Bu yapay patoloji ACEİ ve vazodilatörlerin hipotansiyon ve ACEİ ve ARB'lerin renal yetersizlik risklerini yükseltebilir.

KY tedavisinin her başarılı girişiminde diüretiklerin optimal kullanımı "*köşetaşı*" dır.

• **Pratikte, Hasta seçimi;** sıvı retansiyonu kanıtları bulunan veya geçmişte hikayesi olan (akut dekompanseasyon dahil) tüm hastalara diüretikler verilmelidir. Diüretikler genellikle ACEİ ve Bb'ler ile kombine edilmelidir. Çok az hasta diüretik kullanmadan kuru ağırlığını idame ettirebilir.

• **Pratikte, tedavinin başlanma ve sürdürülmesi;** kalp yetersizliğinde çoğunlukla kulp- diüretiği furosemid kullanılmaktadır. Bazı hastalarda diğer ajanlara da cevap daha iyi olabilir (torsemid gibi). Ayaktan KY hastalarında (hastane dışında), sıklıkla daha düşük dozda diüretik başlanılır; hastanın idrarı artıp ve kilosu azalana kadar (genellikle günde 0.5-1 kg kilo kaybı) dozu artırılır.

Diüretiğin kullanım dozu ve sıklığının (günde iki defa gibi) artırılması, kilo kaybı ve aktif diürezin devam ettirilmesi için gerekebilir.

Diüretik tedavinin en son hedefi; sıvı retansiyonunun klinik bulgularının elimine edilmesidir (JVB yükselmesi ve periferik ödem gibi).

Diüretikler ile birlikte diyetle hafif düzeyde sodyum kısıtlanması kombine edilebilir (3-4 gr/gün). Elektrolit dengesizliği agresif tedavi edilmeli, buna rağmen diürez sürdürülmelidir.

- Şayet tedavi hedeflerine ulaşılmadan önce hipotansiyon ve azotemi gözlenmişse klinisyen önce diürezin süratini yavaşlatmayı düşünmeli ve yapmalıdır; ancak buna rağmen sıvı retansiyonu elimine edilmeye kadar diürez yine de sürdürülmelidir; bu strateji sonucunda renal fonksiyon ve kan basıncında hafif düşme olsa bile; hasta semptomatik kaldıkça diüretik tedavide ısrar edilmelidir.

Sistemik hipoperfüzyon ve bilinçsiz kullanılan vazodilatör tedavilerin (RAAS blokerleri dahil) katkısı ile de Azotemi ve hipotansiyon KY hastalarında sık görülür; diüretiklerin az kullanılmasına ve refrakter ödem gelişimine neden olur.

Diüretik Tedavisine Cevaplar

Diüretik tedavisine cevap, primer olarak pulmoner ödem tablosunda özellik göstermektedir. Diüretiğe (kulp-diüretiği) akut hemodinamik cevap vazodilatasyon

yon ve kalbin dolum basınçlarının düşmesidir. ADKY sırasında kalp debisinde değişiklik görülebilir (artış, düşüş). Olası nedenleri; diüretikle akut veya kısa sürede, vazokonstriksiyon, veya başlangıçtaki vazodilatasyonu takiben vazokonstriksiyon bildirilmiştir, bunlar diürezin başlamasını etkileyebilir. Kulp-diüretiklerinin, renal vasküler rezistansı düşürdüğü ve total ve kortikal renal kan akımını artırdığı saptanmıştır (*Arch Intern Med* 1994;154:1905- 14).

Bu reaksiyon kalp yetersizliğinin ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Orta derece kronik konjestif KY'de, oral furosemidten 3-4 hafta sonra renal kan akımı anlamlı değişmemiştir. Genel olarak sodyum kaybı ve diüretik tedavisi ile renin ve aldosteron düzeyi yükselme eğilimi gösterir. Sempatik sinir sistemi aktivitesi de diüretiklere cevap olarak artar.

Kalp Yetersizliğinin Kronik Tedavisinde

Oral Diüretikler

Diüretik tedavi semptomatik KY'de tercih edilmelidir, birçok hastada tedavinin dayanağıdır. Sodyum retansiyonunun ciddiyeti, diüretik tedavisine kılavuzdur (**Tablo 22**).

TABLO 22. Konjestif kalp yetersizliğinde diüretik kullanımı için tavsiyeler
Semptomatik SV disfonksiyonu: - Sodyum alımını azaltın, tuzu kısıtlayın. - ACE inhibitörleri. Hafif sodyum retansiyonu: - Tiyazid-tipi diüretik veya düşük doz kulp-diüretiği. - İlımlı sodyum alımına devam. - ACEİ ile kombine edilmeli. Belirgin sodyum retansiyonu: - Kulp-diüretikleri, gerekiyorsa renal fonksiyonları düzenlenmeli. - İlımlı miktarda sodyum alımına devam edilmeli, aşırı tuzu kısıtlayın, mümkünse tamamen yasaklayın. - ACEİ ile kombine edin. Ağır sodyum retansiyonu: - Yüksek dozda kulp-diüretiğini tiyazid tipi diüretikler ile kombine edin. - İlımlı sodyum alımına devam edin, tuzu tamamen yasaklayın. - ACEİ çok azında kontraindikedir. - Potasyum tutucu diüretikleri eklemeyi düşünün. Refrakter sodyum retansiyonunda tedavi: - İntermitan İV kulp- diüretiği - Kısa süreli kulp- diüretiği infüzyonu - Yüksek doz, oral diüretik kombinasyonu - İV pozitif inotropik tedavi - Ultrafiltrasyon veya diyaliz - Su ve tuz perhizine uyumunu kontrol edin.
(Poole-Wilson PA. <i>Heart Failure</i> . Churchill & Livingstone. 1997. s. 642)

SV disfonksiyonu asemptomatikse ve sodyum retansiyonunun klinik kanıtları bulunmuyorsa, diüretik gerekemeyebilir, genellikle tavsiye edilebilir (ACEİ ve/veya Bb tedavi öncelikli). Ancak, tüm KY hastaları ılımlı miktarda tuz alımına da yönlendirilmelidir (günde, 2-3 gr sodyum).

ACEİ'lerin olabildiğince erken kullanılmaya başlanması (Evre A-B'de) tartışmasız en iyi seçenektir; renin sistemin bloke edilmesi ve anjiyotensin- II ve aldosteron oluşumunun azaltılması sodyum retansiyonun gelişmesini geciktirebilir. Ancak ACEİ'ler diüretik olarak düşünülmemelidir. Çünkü, sodyum retansiyonu ile ACEİ'lerin etkisi azalabilir. ACEİ'ler ile klinik cevap tekli tedavide yetersiz olabilir. Birlikte diüretikler ile tedavi gereklidir. Ödemin ve konjestif semptomların azalmasında diüretikler ile tekli tedavi ACEİ'lerden daha etkilidir.

Kalp yetersizliğinin bütün evrelerinde diyetle sodyum kısıtlanmalıdır. Hafif sodyum retansiyonu ve rölatif olarak normal renal fonksiyonlu KY hastaları sodyum kısıtlaması ve tiyazid-tipi diüretikler ile tedavi edilebilir.

Sodyum retansiyonu ilerleyince, kulp-diüretikleri indikedir, tedavi gerekirse renal fonksiyona göre düzenlenmelidir. Kulp-diüretiklerine tiyazidlerin kombine edilmesi etkilidir.

Diürezi artırmak ve oral potasyum alımını azaltmak için potasyum- kaybettirmeyen diüretikler eklenebilir. Ancak ACEİ ile potasyum-kaybettirmeyen diüretik kombinasyonu hiperkalemi meydana getirebilir (herikisinin tekbaşına kullanımından daha sık ve şiddetli). Bu sorun, kipokalemi için oral potasyum gereken ve serum kreatinin düzeyi <2.5 mg/dl olan ağır kalp yetersizliğinde gelişmez.

ESC (-2005) Diüretik Önerileri:

- Sıvı yüklenmesinin manifestasyonları pulmoner ve periferik ödem bulunan KY hastalarında diüretikler ile semptomatik tedavi esastır. Diüretikler ile dispne hızla düzelir ve egzersiz toleransı artar (SI, A).
- Her zaman ACEİ ve Bb ile birlikte verilmelidir (SI, C).
- Diüretikler ile kalp yetersizliğinin kötüleşmesi azalmış, egzersiz toleransı düzelmiş, mortalite ise kombine edilen ACEİ'ler ile düşme eğilimi göstermiştir. Hafif KY tiyazidler ile tedavi edilebilir, ancak kötüleşirse kulp- diüretikleri gerekebilir. Ağır KY'de kulp-diüretiği dozunun artırılması sıklıkla gerekebilir (sebebi; renal fonksiyonun kötüleşmesi veya ilacın azalmış gastrointestinal emilim). Bu hastalarda furosemid torsemid ile değiştirilebilir.
- Potasyum kaybettirmeyen diüretikler;** tekbaşına ACEİ'ye rağmen devam eden hipokalemi de spirovolakton verilmeli veya ağır KY'de ACEİ ile düşük dozda kombine edilmelidir (SI, C).

- **Oral dozlar (maksimum):**

- Furosemid: 250-500 mg/gün (ortalama 160-200). Bumetanid: 5-10 (4-8) mg/gün. Torasemid: 100-200 mg/gün (100- 200)

- Metolazon: 10 mg/gün. Spironolakton: maksimum 100-200 mg/gün

- Hidroklorotiyazid: 50-785 mg. İndapamid: 5 mg/gün

Akut Dekompansasyon Kalp Yetersizliğinde İV Diüretikler

Birçok klinik durumda intravenöz diüretik tedavi akut olarak kullanılabilir. Akut İV diüretik tedavinin aşıkarak olarak faydalı olduğu durumların başında pulmoner ödem gelmektedir; natriürez ve diürez, intravasküler volumun düşürülmesi ve vazodilatasyon pulmoner konjesyonu hızla temizler.

KY'nin subakut dekompanasyonu pulmoner ödeme giriştir. İV diüretik tedavinin hedefi pulmoner ödem tedavisine benzer; hipervoleminin pulmoner ve diğer komponentlerinin hızla temizlenmesi. Akut İV diüretik, hastane dışı hastalarda sodyum retansiyonunda diürez artırmak için oral tedaviye destek olarak da kombine kullanılabilir.

İV diüretik tedavinin primer hedefi; ödemi yok etmektir, diüretiklere bağlı nörohormonal aktivitenin tetiklenmesi ve elektrolit kaybı ile ilişkili yan etkiler bu faydanın yanında daha az önemlidir, bununla birlikte elektrolit sorunları potasyum ve magnezyum alımı ile desteklenmelidir. Kulp-diüretikleri ile sodyum retansiyonu ve volem yüklenmesi akut olarak geriye döndürülebilir. Kulp- diüretiği İV yolla normal dozun iki katı olan tavan-dozunda verilmelidir (furosemid 80 mg gibi) ve gerekiyorsa dozu artırılmalı, diğer tip diüretikler ve vazodilatör ajanlar ile kombine edilebilir.

Kulp-diüretiklerine tiyazidlerin kombine edilmesi oldukça etkilidir. Ancak, oral tiyazidlerin, özellikle metolazonun, reabsorbsiyonu geciktirdiğinden bunlarla olumlu maksimal cevap alınabilmesi için birkaç gün beklemek gerekebilir.

İV kullanılabilen hidroklorotiyazid sıklıkla gözden kaçmaktadır; hidroklorotiyazidin İV dozu, 25-500 mg olup 20-50 mg oral hidroklorotiyazid dozuna eşdeğerdir; kulp- diüretiklerine kombine edildiğinde tekbaşına verilen kulp- diüretiklerinden daha fazla diürez sağlar.

Diüretik Rezistansı ve Tedavisi

- Oral veya İV diüretiğin dozunun artırılmasına rağmen, progressif ödemin gösterilmesi (bakınız Bölüm 2.1 ve 3.1).

Diüretik toleransı, “geç rezistansı” ve “erken frenleme”yi kapsar.

Kalp yetersizliğinde diüretik rezistansının başlıca sebepleri **Tablo 23**'de sunulmuştur.

TABLO 23. Kalp yetersizliğinde diüretik tedavisi rezistansının sebepleri

Diüretiklerin yanlış kullanılması:

- Her tipten birinin yerine iki tiyazid veya iki kulp diüretiğinin kombine edilmesi (Her tipin 2 üyesi birlikte).
- Düşük GFR'de tiyazid kullanılması (metolazon hariç).
- Aşırı diüretik dozu.
- Kötü uyum; özellikle oral destek için birçok potasyum tableti alınımının sebep olduğu.

Elektrolit ve/veya volem dengesi:

- Hiponatremi, hipokalsemi, hipovolemi.
- Hipomagnezemi, hipokaleminin çaresini bulmak için düzeltilmesi gerekebilir.

Kötü renal perfüzyon ve diüretiğin sebep olduğu hipovolemi ile:

- Çok düşük kalp debisi.
- Aşırı hipotansiyon (ACEİ).

Dolaşımdaki katekolaminlerin fazlalığı:

- Ağır KKY'de sık.
- KKY'nin ilave tedavi ile düzeltilmesi sırasında (vazodilatörler ile).

Engelleyen ilaçlar:

- NSAİİ'ler diürezini inhibe eder.
- Probenesid ve lityum; tiyazid ve kulp diüretiklerinin tubuler atılımını inhibe ederler.

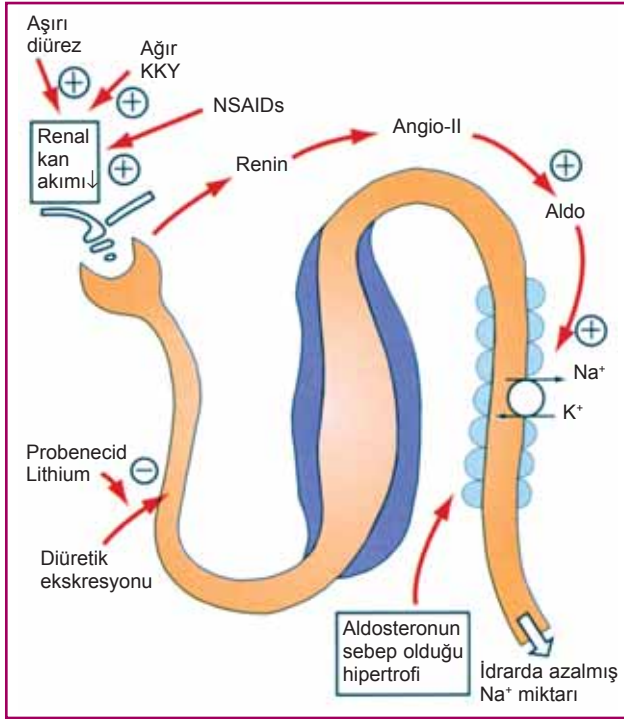
(Opie HL. Drugs for Heart. Elsevier & Saunders. 2005. s.99)

Sonraki terim, bir doz diüretikten sonra bile olur, intravasküler sıvının kontraksiyonu sonucudur. Tekrarlayan diüretik alımı diüretik etkinin optimal düzeyinden (diürez derecesi; idrar miktarı) uzaklaşmaya neden olur (total volemün aksine azalmış intravasküler volem karşılığında); çünkü tubuler sistemin bu bölümü daha fazla sodyum reabsorpsiyonu gerçekleştiremez, bu şekilde azalmış sodyum diürezini distal nefron hücrelerinin hipertrofisi ile ilişkili olabilir; aldosteronun yol açtığı nefron hücrelerinin büyümesi sonucu olduğu düşünülmektedir (**Şekil 19**).

Tiyazidler hipertrofi olmuş nefron bölgesini bloke ettiğinden dolayı, rezistansın aşılmasında kulp- diüretiklerine, tiyazidlerin kombine edilmesi tartışmalıdır!

Diüretik rezistansının bir başka ilave mekanizması; kalp yetersizliğinde anormal derecede düşük kalp debisidir; buna bağlı olarak renin-anjiyotensin ekseninin belirgin aktivasyonu veya elektrolitlerin neden olduğu direnç, diüretiklerin yanlış kullanılması ile gelişebilir. Potasyum kaybı arttıkça, tüm diüretikler kompleks sebeplerden dolayı kötü işlemektedirler (etkileri azalır).

Kalp yetersizliğinin klinik pratiğinde diüretik rezistansının araştırılması için hasta hikayesinde dikkat edilip açıklanması gereken hususlar **Tablo 24**'de sunulmuştur.



ŞEKİL 19. Diüretik rezistansının birçok sebebi vardır: Azalmış renal kan akımı ve Renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin uyarılması. Hipotez: Artmış Aldosteron (Aldo) daha fazla miktarda sodyum reabsorbsiyonuna neden olan distal tubuler hipertrofiyi şiddetlendirir. Kısalt: Angio-II: Anjiyotensin II (Opie LH. *Drugs for the Heart*. Elsevier Saunders, 2005. p. 98)

Diürezi yeniden sağlamak: Tiyazidler ve kulp- diüretiklerine dikkatle ACEİ veya ARB'ler ilave edilebilir, metolazon kulp- diüretiklerine kombine edilebilir.

Renal yetersizlik, diüretiklerin tubular atılımını ve ayrıca da filtre olan sodyum yükünü azaltabilir. Bu hastalarda kalp yetersizliğine bağlı böbrek fonksiyonu azalmış olup ilerlemiş yaş faktörü de buna eklenmiştir; bu nedenlerle diüretik cevapları azalmıştır.

İndometasin ve diğer nonsteroidal ilaçlar da furosemide maksimal cevabı azaltır.

Oral alınan ilaçların absorpsiyon ve biyoyararlığı konjestif KY'de mezenterik konjesyonda kısıtlanmıştır.

Refrakter volum yüklenmesi bulunan hastaların yoğun ilaç tedavisi programlarına kesin olarak itaat etme-

diği bildirilmiştir. Bunun sebepleri; maksatlı olarak ilaçları kesmek, yanlış anlaşılma veya kendi kendine tedavi düzenlemeye çalışmaktır.

Diyetteki sodyum kısıtlanmasına uymama, verilen diüretik dozuna daha büyük fizyolojik direnç meydana getirir.

- Refrakter ödemde diüretik cevabını artırmak için birçok tedavi girişimi kullanılabilir. İV diüretiğin dozunun yükseltilmesi en sık kullanılan yaklaşımdır. İstenen cevap alınuncaya kadar doz süratle iki katına yükseltilir.
- Ultra-yüksek dozda kulp- diüretikleri etkili olabilir. Furosemid: intravenöz, 400 mg 20 dakikada bolus; takiben 800 mg/10 saatte infüzyon gibi.

Bununla birlikte ultra yüksek dozlar her zaman etkil olmayabilir.

- Alternatifleri; distal nefronun yapısal hipertrofisi görüşü dikkate alındığında; tiyazidler ile kulp- diüretiklerin kombinasyonu daha fizyolojik bir uygulamadır.

Buna rağmen kesin doz sınırının tanımlanması güçtür; hastada başarı için furosemid (İV veya oral) 250-2000 mg/gün gerekebilir, oral veya İV tiyazidlerin ilave edilmesi kulp- diüretiği dozunun artırılmasından daha etkilidir.

Kalp yetersizliği hastalarına ağırlıklarının kendileri tarafından kontrol edilmesi tavsiye edilmelidir; vucut ağırlığı 1 haftada 1.5-2.5 kg artmışsa, sodyum atılımını artırmak için hastaya geçici olarak (3-5 gün) tiyazid diüretiği tedavisi eklenebilir. Bu strateji kulp- diüretiği dozunun sabit kalmasını sağlama, böylece mevcut tedavinin, ve özellikle kulp- diüretiğinin sık değiştirilme hataları önlenir.

Önerilen stratejide tiyazid-tipi diüretiklerle destekleme kısa süreli olduğundan, hastanın uzun sürede birikmiş diüretik etkilerine maruz kalması da azalacaktır.

Yüksek doz kulp- diüretiklerinin en tehlikeli kombinasyonlarından birisi Metolazon iledir, bu kombinasyon aşırı elektrolit kaybı ve böbrek disfonksiyonuna sebep olur.

- Bir başka görüşe göre; net sodyum atılımı için; kulp- diüretiği infüzyonu, intermitan bolus kullanımından daha etkilidir.

Konjesyonlu kalp yetersizliğinde refrakter volum yüklenmesinde agresif strateji; diyaliz, hemofiltrasyon, ve ultrafiltrasyondur. Bu yaklaşımlar; birlikte böbrek yetersizliği olmayanlarda (GFR <30 ml/dk) ve hasta İV kulp- diüretiği ve tiyazid kombinasyonundan yararlanıyorsa gerekmeyebilir.

Diüretik Rezistansı Yenmek için Stratejiler

Yeterli standart doz kulp- diüretiğine rağmen ağırlık/periferik ödem artışı olan KY hastalarında, yukarıda-

TABLO 24. Pratikte hasta hikayesinde diüretik rezistansının araştırılması

- Diyetle tuz kısıtlanmasına kompiyans var mı?
- Tam yatak istirahati gerekiyor mu ?
- Optimal tedavi kullanılıyor mu?
- GFR düşüğe metolazon hariç tiyazid grubu diüretikler yasaklanmalı.
- Optimal doz kullanıldı mı?
- Diüretikler ile etkileşen ilaçlar alınıyor mu? veya ağır elektrolit veya volum dengesizliği bulunuyor mu, düzeltilebilir mi?

TABLO 25. Diüretik rezistansında tedavi stratejileri

- Düşük sodyum diyetini sağlamak.
- Alınan toplam sıvı miktarını günde <2 litreye kadar kısıtlamak.
- Kulp diüretiği dozunu artırmak.
- Kısa süreli tiyazid diüretiği eklenmesi düşünülmeli (örneğin metolazon günde 5 mg, 3 gün).
- Furosemidi bumetanide değiştirmeyi gözden geçirmek (her 40 mg furosemide karşı 1 mg bumetanid).
- İV furosemid infüzyonu dikkate alınmalı; günlük dozun yarısını sabah saat 08'de bolus yapmak, diğer yarısını ise >8 saatte infüzyon şeklinde vermek. Toplam doz: kullanılmakta olanın iki katı, İV yaklaşık 1000 mg (24 saatte).

(Sosin DM. Heart Failure: Investigation, Diagnosis, Treatment. Manson Publ. 2006. p.81)

ki durumlar (Tablo 24) dikkate alındığında öncelikle diüretik rezistansı düşünülmelidir. Rezistansı yenmek için dikkatli olunmalı ve hasta iyi değerlendirilip (özellikle volum durumu, böbrek fonksiyonları ve sistemik hipoperfüzyon bulguları araştırılmalı) yakından izlenmelidir (diürez, kan basıncı, kilo kaybı). Tedavi stratejisi aşağıda verilmiştir (**Tablo 25**).

Diüretik Kullanımında Uyarılar

Genel indikasyonları:

- Hipertansiyon, KY semptomlarını azaltmak ve tedavi etmek (vazodilatörler birinci-sırada). Pulmoner konjesyona bağlı her tip dispne (ortopne, dekübitus, paroksizmal noktürnal), periferik ödem ve volum yüklenmesinin diğer bulguları (asit, plevral efüzyon) bulunan KY hastaları.

Spironolakton: Sınıf III ve IV kalp yetersizliğinin tedavisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

- Renal disfonksiyona bağlı ödem ve hepatik siroza bağlı asit.
- Kortikosteroidler, östrojen veya vazodilatör tedavilere bağlı ödem.

® **Uyarı!:** Aşağıdaki durumlarda diüretik tedavi indikasyonu bireyseldir.

Yoğun diüretik, aşırı diürez sonucunda SV dolum basıncını ve atım hacmini düşürerek hemodinamiyi kötüleştirilebilir. Aşağıdaki durumlar gözden geçirilmelidir:

- Kardiyak tamponadta; juguler venöz basınç belirgin yükselmiştir (> 7 cm H₂O). Bu hastalar KY'nin standart tedavisine yanıt vermez. Diüretik tedaviye başlamadan önce kardiyak tamponad veya konstriktif perikardit teşhisi gözden geçirilmelidir.
- Obstrüktif ve restriktif kardiyomiyopati.
- Sıkı mitral stenozu veya aort stenozu.
- Hepatik komaya bağlı asit.
- Akut renal yetersizlik ile ödem.

- Pulmoner embolizm ile nefes darlığı. Kor pulmonaleye bağlı ödem diüretikler ile agresif olarak tedavi edilmemelidir. Önce hipoksemi düzeltilmeli, sonra birkaç haftada çok hafif diürez ile tedavi tamamlanmalıdır.

2006- HFSA'ya göre tavsiye edilen kulp- diüretiği ve aldosteron antagonistlerinin dozları Şekil 16 ve Şekil 17'de sunulmuştur.

Monitorizasyon:

Yoğun diüretik tedaviden sonra aşağıdaki maddelerden herbirisi kontrol edilip değerlendirilmelidir.

Bu parametrelerden birisi meydana gelmişse; diüretiği 24 saat durdurmalı ve ondan sonra yaklaşık yarı dozunda yeniden başlanmalı.

1. Sistolik kan basıncı: < 95 mmHg veya ortostatik hipotansiyon bulunması.
2. semptomlar ile ilişkilendirilmiş günde 2 kg'dan fazla zayıflama (serum sodyumu normal olanlarda, 1 kg su kaybı = 140-150 mEq sodyum kaybına eşdeğerdir).
3. Diüretik tedavinin güvenliği için elektrolitlerin eşik-sınır değerleri:
 - Kanda üre: Bazal değerine göre >7 mmol/L.
 - Serum klorid: <94 mEq (mmol)/L.
 - Serum sodyum: <128 mEq (mmol)/L.
 - Serum potasyum: <3 mEq (mmol)/L.
 - CO₂: >32 mEq (mmol)/L.
 - Ürik asit: >10 mg/dL (588 mmol/L).
 - JVB: Önceden yükselmişse, <1 cm olması: Şayet diürez aşırı ve dolum basıncı kritik noktanın altına düşmüş ise Frank-starling kompensatuar mekanizması kaybolur, kalp debisi ve doku perfüzyonunun azalmasına sebep olur.

4. Aritmiler gelişir veya kötüleşebilir.
5. İdrarda sodyum atılımı >150 mEq.
6. Bilateral periferik ödem ve pulmoner krepitasyonları olan orta- ağır kalp yetersizliğinin tedavisinde hedef:
 - Vücut ağırlığının düşürülmesi, kilo verme: 3 gün 1 kg/gün, sonra 7 gün 0.5 kg/gün; 10 günde minimum 4 kg maksimum 10 kg.

Not: 24 saatlik idrarda sodyum atılımının <20 mEq olması yetersiz diüretik tedaviyi işaret etmektedir;

24 saatteki idrarda >100 mEq sodyum atılımı ile kilo kaybı olmaması ise sodyum alımının azaltılmasını gerektirir.

OZMOTİK DİÜRETİKLER

Ozmotik diüretikler glomerüllerden filtre edilirler, proksimal tubulustaki organik asit sekretör mekanizmaları ile tubuler lümen içerisinde taşınmaya ihtiyaç göstermezler.

Ozmotik diüretikler, düşük GFR'da idrar akımını sürdürebilir; hipotansiyon veya dehidratasyonda, glomerül kapillerlerindeki perfüzyon basıncı yeterli filtrasyonu idame ettirebildiği sürece.

Tübüler endotelyum rölatif olarak impermeabilse; mannitol infüzyonu nefronun distal bölümüne tuz ve su akımını sürdürür. Ancak, renal hastalık ilerlediğinde diüretiği filtre debilen çok az glomerül bulunabilir, böylece kalan nefronlarda solut yükü artar; böylece ozmotik olarak vazoaaktif ilaçların farmakolojik etkisi azalır.

- Mannitol ve diğer ozmotik diüretiklerin düşmüş renal klirensi, bunların birikmesine ve pulmoner ödem ve hiponatremiye yol açan tehlikeli volum ekspansiyonuna sebep olabilir. Bundan dolayı, bu ilaçların kronik böbrek yetersizliğinde çok az rolü vardır.

Mannitol:

Fenton reaksiyonunda OH oluşumunun inhibisyonu:

F16BP > F1P > F6P > Fructose > Mannitol = Glucose

Vucut sıvı homeostazisi, vucut sıvılarının iki major fonksiyonun stabilizasyonunun sağlanmasını yönetir: Dar sınırlarda vucut osmolaritesinin sürdürülmesi ve yeterli düzeylerde ekstrasellüler sıvı ve kan volumunun idame ettirilmesi.

Ozmotik homeostazis, normal hücre fonksiyonunu etkileyebilen hücre dışı ve içine büyük miktarlarda suyun yer değiştirmesini önlediğinden önemlidir. Volum homeostazisi normal kardiyovasküler ve dolaşım fonksiyonunu sağladığından önemlidir; su dengesi esasen ozmotik homeostazis ve solut dengesini kontrol eder (volum homeostazisinin kontrolü). Bunun üstesinden iyi düzenlenmiş kardiyovasküler sistem, endokrin sistem aktiviteleri ve santral ve periferik sistemler ile gelmektedir.

Diüretik olarak en fazla renal fonksiyonun olası korunmasında mannitol yoğun olarak değerlendirilmiştir.

- Osmotik diüretikler, proksimal tubulusta su reabsorbsiyonunu inhibe eder, böylece sodyum reabsorbsiyonu lehine olan konsantrasyon gradiyentini azaltarak; solut ve su atılımı artırır.
- Mannitol iç medullaya plazma akımı artırır, bu suretle distal nefronda solut ve su reabsorbsiyonu için gerekli olan, medulladaki yüksek tonisiteyi azaltır.
- Mannitol hipoperfüzyona bağlı akut böbrek yeter-

sizliğinde; glomerüler filtrasyon ve renal kan akımını artırır. Koruyucu etkileri için diğer gösterilen mekanizmalar; glomerüler filtrasyon basıncını artırarak glomerüler filtrasyon hızını (GFR) yükseltmek; tubuler döküntülerin dışarıya doğru yıkanarak atılması; endotelyal hücre volumunu azaltarak iskemik akut böbrek yetersizliğinde (ABY'de) renal reflow'u (yeniden akım) sağlar; böylece tubuler hücrelerde mitokondriyal fonksiyonu korur; intrarenal vazoaaktif prostoglandinleri salar.

- Örneklerde; norepinefrin gibi vazokonstriktör ilaçların arteriyel infüzyonu ile oluşturulan ABY'de; mannitol, şayet katekolamin infüzyonundan önce verilmişse renal fonksiyon ve solut atılımı idame ettirilir. Renal arter okluzyonu ile oluşturulan ABY'de şayet öncesinde mannitol başlanmışsa renal fonksiyonun korunduğu görülmüştür.

ABY'de Mannitol ile diüretik tedaviye kıyasla diürezin artmasına rağmen mortalite düşmemiştir. Furosemid tedaviye eklenen mannitol daha fazla diüreze sebep olmamıştır, kulp diüretiği dozu ihtiyacı azalmamıştır.

Oligürik ABY hastalarında 24 saatte 60 grama kadar mannitol verilmiştir (100 cc %20 mannitolde 20 gr mannitol vardır: 24 saatte toplam doz 300 cc %20 mannitoldur).

Mannitol infüzyonuna cevap verenlerde, cevap vermeyenlere göre idrar akım hızı ve oranı artıp ve mortalite anlamlı düşmüştür. Devam eden patofizyolojik süreci gerçekten geriye döndürür; dolayısı ile ilerlemiş böbrek yetersizliği riski düşmüş hastanın tanımlanması önemlidir.

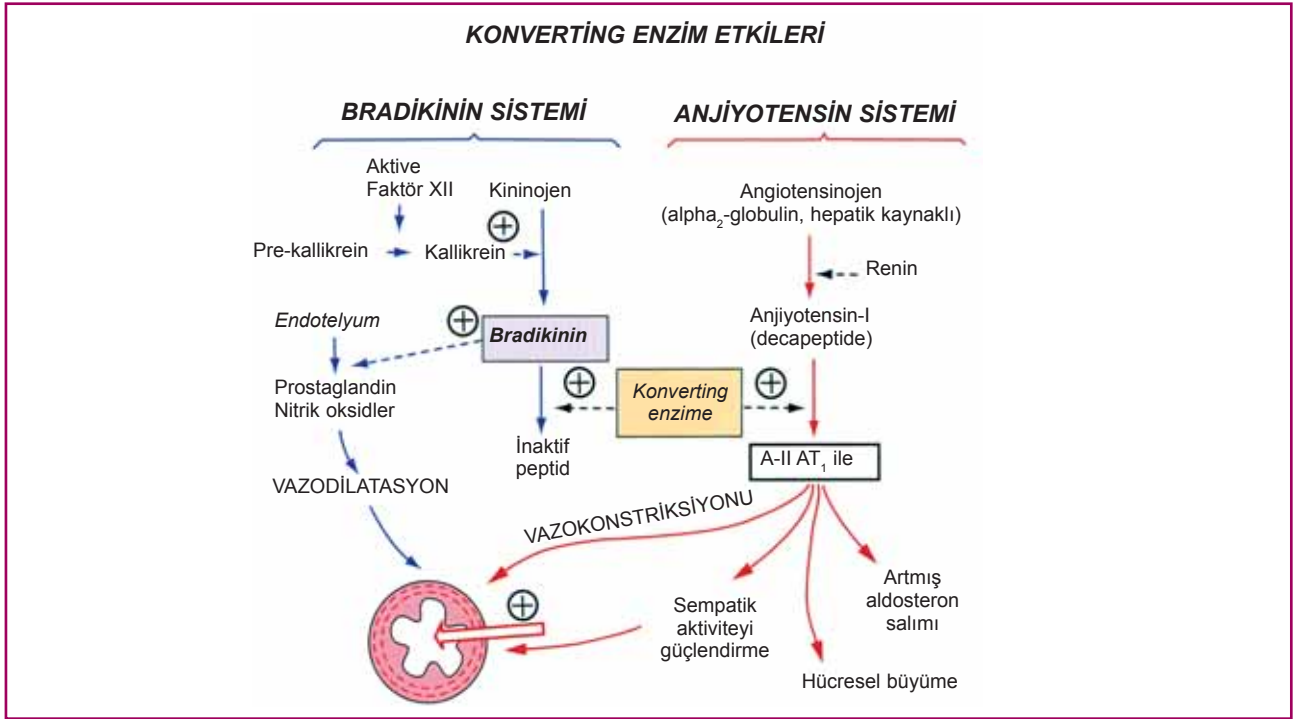
- Mannitol tedavisi için; mümkünse hastanın ekstrasellüler volum durumu ve kalp debisi izlenmelidir (prerenal azotemi ve volum deplasyonunu ekarte etmek için).
- **KY'de diüretik tedaviye refrakter diürezde Mannitol tedavisi prensipleri:**
- Optimal renal perfüzyon.
- Artmış ekstrasellüler volum.
- Yeterli miktarda fonksiyonel glomerül (ve nefron) bulunması.
- Kronik renal yetersizlik olmamalı (Mannitol kesin kontraindike).

RENİN ANJİYOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİNİ (RAAS) ETKİLEYEN İLAÇLAR

ACE inhibitörlerinin Etki Mekanizmaları:

ACE inhibisyonu, anjiyotensin -II'nin (A -II) kompleks ve yaygın etkilerini azaltarak etki yapar.

A -II, prekürsörü anjiyotensin- I'den (A -I) ACE (Anjiyotensin konverting enzim) aktivitesi ile meydana getirilir (**Şekil 20**).



ŞEKİL 20. ACE inhibitörlerinin ikili vazodilatör etkisi vardır; başta renin anjiyotensin sistemi üzerine ve bradikinin yıkımına yarıdıcı etki ile. Öncekinin etkisi vazokonstriktör sistemlerin inhibisyonu; sonrakinin sonucunda vazodilatör nitrikoksit ve prostasiklin teşekkülü. Bradikininin bu etkileri endoteliumu koruyabilir. (Opie LH. *Drugs for the Heart*. 6th edition. Elsevier Saunders. 2005, p. 106).

ACE aktivitesi esas olarak akciğerlerin vasküler endoteliumunda bulunur, fakat koroner arterler dahil tüm damar yataklarında da vardır.

Anjiyotensin- I, karaciğerde üretilen Anjiyotensinogen'den, böbrek jukstaglomerüler apparatusunda oluşturulan Renin enziminin etkisi ile meydana getirilir (Şekil 22).

- Renin salımının uyarıcıları: (1) İskemi veya hipotansiyondaki gibi bozulmuş böbrek kan akımı; (2) tuz kaybı veya sodyum diürezisi; (3) beta adrenerjik uyarılma.

Anjiyotensin-konverting enzim: Sadece A -I'ı A -II'ye çevirmekle kalmayıp bir de bradikinin yıkılmasını inaktive eder, bundan dolayı diğer ismi "**kininaz**" dır. ACE inhibisyonu A -II teşekkülünü azalttığından vazodilatördür, etkisi bradikinin yıkılımını da azaltarak güçlenmektedir (Şekil 20).

Anjiyotensin-II oluşmasının değişik şekilleri:

A -II ACE aktivitesi sonucunda meydana gelir.

Non-ACE yollar; şimaz-benzer serin proteazlar aynı işi yaparak A-II oluşturabilir. Bu yolun rolü ve önemi halen tartışılmaktadır.

- Bir görüşe göre insanda ağır kalp yetersizliğinde kardiyak A-II'nin %75'den fazlası şimaz aktivitesi ile teşekkül etmektedir. Bu şimazın inhibisyonu deney-

TABLO 26. Anjiyotensin-II'nin muhtemel patojenik özellikleri

Kalp:

Miyokardiyal hipertrofi.
İnterstiyel fibroz.

Koroner arterler:

Endotelial disfonksiyon ve azalmış nitrik oksit salımı.
Norepinefrin salımına bağlı koroner vazokonstriksiyon.
Artmış oksidatif stres; NADH oksidaz yolu ile oksijen serbest radikallerinin meydana gelmesi.
Ateroma ve inflamatuvar cevabın ilerlemesi.
LDL-kolesterol alımının artışı.

Böbrekler:

Yükselmiş glomerüler basınç.
Artmış protein sızıntısı.
Glomerüler büyüme ve fibrozis.
Artmış sodyum reabsorpsiyonu.

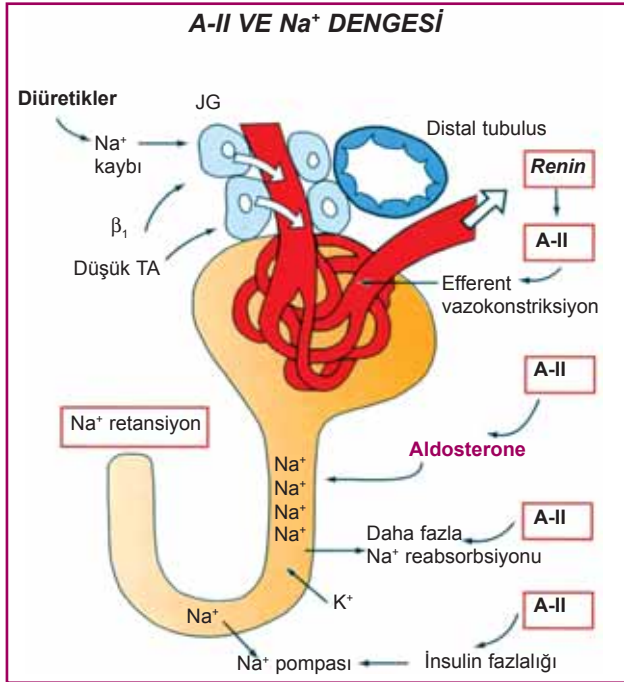
Böbrek- üstü guddeleri:

Artmış aldosteron oluşumu.

Koagülasyon sistemi:

Yükselmiş fibrinojen düzeyi.
Doku plazminojen faktörüne göre rölatif yükselmiş PAİ-1.

(Opie HL. *Drugs for the Heart*. Elsevier Sunders. 2005. s. 105)



ŞEKİL 21. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin sodyum retansiyonunu artıran renal mekanizmalar. Kısalt: A-II: Anjiyotensin-II, JG: Juksta glomerül. (*Opie LH. Drugs for the Heart Elsevier Saunders. 2005, p 108*)

sel olarak kardiyak fibrozis önlemiş ve progresyonunu kısıtlamıştır (*Circulation* 2003;108:2954- 56). Bu yol insanda kalp yetersizliğinde gerçekten önemli ise tüm A-II'yı bloke edebilen ARB'lerin ACEİ'lerden neden daha üstün bulunamadığı sorusunun yanıtı tartışılmaktadır. Anjiyotensin II'nin sistemik ve lokal etkileri **Tablo 26'**da sunulmuştur.

Anjiyotensin-II Reseptör Alt-Tipleri; AT1 ve AT2 Reseptörleri

Heriki reseptör de A-II'ye cevap vermektedir. Klinik olarak kullanılan ARB'ler pratikte AT1-blokerleri olarak dikkate alınmalıdır.

Hasta kalp ve yetersiz dolaşımda AT1-reseptör yolu ile meydana gelen A –II etkilerine sıklıkla kötü olarak (yan etkiler) bakılır. Örneğin sempatik aktivitesinin güçlenmesi kontraksiyonun uyarılması, vazokonstriksiyon, miyosit hipertrofisi ve artmış aldosteron salımı, antinatriürez gibi (**Tablo 26** ve **Şekil 21**).

- Fetal yaşamda ise AT1-reseptörleri, büyüme uyarıcıları olarak hareket eder; ACEİ ve bu özellikleri ARB tedavisinin gebelikte yasaklanma sebebidir (!).

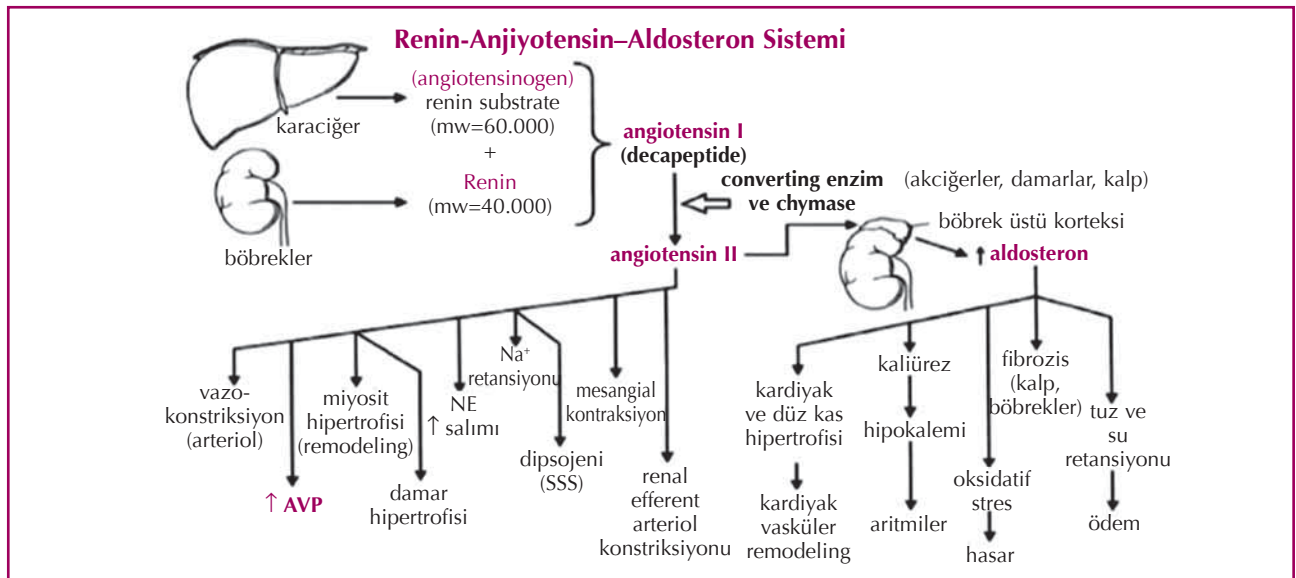
AT2-reseptörlerinin fizyolojik rolü geç fetal fazda büyümeyi inhibe eder. Erişkindeki rolleri iyi anlaşılamamıştır. Çeşitli patofizyolojik durumlar ile ilgilidirler.

AT2 etkileri: Anti-büyüme, apoptozis, kalp hastalığı gelişimi. Vazodilatör koruyucu rolü. Kalp yetersizliği ve SV hipertrofisinde bu reseptörler artarak- düzenlenmiştir (*upregulate*).

- ARB tedavisi sırasında AT1 blokajı yanında uzun süreli AT2 reseptör uyarılması meydana gelir, bunun aksine, ACEİ sırasında A –II inhibe edildiğinden her iki reseptörün de aktivitesi kısıtlıdır.

Anjiyotensin-Aldosteron sistemi:

- Böbreğin jukstaglomerüler aparatından Renin salınımı uyaran faktörler (**Şekil 21**): (1) Artmış Beta-1 sempatik aktivite, (2) distal tubulusta azalmış sodyum reabsorbsiyonu; (3) bir de düşük sodyumlu diyet veya diüretik tedavisi sırasında; düşmüş arteriyel kan basıncı; (4) kan volumunun düşmesi.



ŞEKİL 22. Kalp yetersizliğinde renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve etkileri. AVP: Arginin vazopressin, NE: Norepinefrin (*Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Williams & Wilkins. 2007 p.1346*).

- Renin salınımından sonra lokal A-II oluşturulması, renal glomerüllerde eferent arteriollardaki vazokonstriksiyonu açıklayabilir. Bu şekilde, örneğin arteriyel hipotansiyon durumunda artmış A-II düzeyi sonucu efferent arteriollarda şiddetlenen vazokonstriksiyon intraglomerüler basıncı sürdürerek renal fonksiyonun korunmasına yardımcı olur.
- Anjiyotensin-II ile reninin geri-beslenme (*feedback*) inhibisyonunun anlamı; renin salımı, direk olarak A-II ile indirek olarak sodyum retansiyonu ile ilişkili olup, artmış aldosteron düzeyi ile baskılanır.
- Anjiyotensin-II ile Aldosteronun uyarılması; bu sonraki uyarı böbrek üstü guddesi korteksinden sodyum tutucu aldosteron hormonunu salar (**Şekil 22**).
- Bundan dolayı, ACE inhibisyonu aldosteron azalması ile ilişkilendirilmiş potansiyel indirek natriüretik ve potasyum tutucu etkileri bulunur.
- Bununla birlikte, Aldosteron oluşturulması, uzun süreli ACE inhibitörü tedavisi sırasında tam olarak bloke kalmaz. Bu geç "*kaçış*" KKY hastalarında ACE'lerin uzun süreli faydalarına gölge düşürebilir, kulp- diüretikleri ve ACE inhibitörüne ilave edilen düşük doz Spironolakton (günde 25 mg) mortaliteyi KKY hastalarında azaltmıştır (**RALES**).

Aşırı aldosteronun yan etkileri: Aldosteron hem A-II uyarması ile hem de adrenokortikotrop hormon (ACTH) uyarması ile salınmaktadır, major etkileri elektrolit dengesi üzerinedir. Sodyumu tutarak distal renal tubulusta sodyum potasyum değişiminin inhibisyonu ile potasyum atılımına yardım eder. Su ise sodyum ile birlikte tutulur.

- Kalp yetersizliğinde aldosteron, artmış A-II salımı ile birleşen azalmış hepatik klirensine cevap olarak normalin 20 katına kadar yükselir.

Aldosteron bir miktar da lokal olarak da oluşturulur; kardiyak fibrozun ilerlemesi ile miyokardiyumun histolojik yapısını kötü olarak değiştirebilir (ventriküler remodeling, ultrastrüktürel değişiklikler) (*N Engl J Med* 1999;341:783-755).

Aldosteron ayrıca endotelial disfonksiyonu da artırır (kötüleştirebilir).

ACE İnhibitörleri

Sodyum Durumu, Renin ve ACE İnhibitörü Etkisi

Jukstaglomerüler aparatustan renin salımı sodyum kaybı ile artar ve ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisi ile şiddetlenir. Bu nedenle, hipertansiyon tedavisinde, ACE inhibitörleri sıklıkla diüretik ve düşük sodyumlu diyet ile kombine edilir.

- Tuz duyarlılığı, belirli kişilerde görülür; özellikle yaşlılarda, yüksek miktarda sodyum alımı arteriyel kan basıncını yükselterek kötü reaksiyon gösterebilir. Normal kişilerde, yüksek sodyumlu diyet, tubular sodyum reabsorbsiyonunu artırarak renin salımını inhibe eder; böylece efferent arteriolar vazokonstriksiyon azalır, renal kan akımı sodyum atılımı ile birlikte artar. Daha ötesi, çok az A-II oluşumuna ve aldosteron düzeyi düşmesine yol açar ve sodyum diürezini artırır (**Şekil-21**).

Bazı hipertansif hastalarda, sodyuma cevap olarak yukarıdaki fizyopatolojik sıra meydana gelmez, sonucu; sodyum retansiyonu ile artmış sodyum- kalsiyum değişimi ve vazokonstriksiyondur.

Yaşlılarda, bozulmuş renal fonksiyon sonucu az fakat anlamlı derecede sodyum retansiyonu olabilir. Sonuç düşük renin durumudur (yaşlılarda sık).

Anjiyotensin-II'nin otonomik etkileşimleri: ACE inhibitörlerinin indirek ılımlı antiadrenerjik etkileri vardır.

A-II, Adrenerjik uç nöronlardan norepinefrin salımını destekler ve santral aktivasyon ve kolaylaştırılmış ganglionik iletim ile adrenerjik tonusu artırır.

Daha ötesi, A-II, alfa-1 reseptör uyarması ile vazokonstriksiyonu şiddetlendirir.

Bu şekilde, A-II'nin norepinefrinin vazokonstriktör aktivitesini artıran, kolaylaştırıcı adrenerjik etkileri vardır.

ACE inhibitörlerinin vagomimetik etkileri vardır, bundan dolayı vazodilatasyona rağmen taşikardi meydana getirmezler.

Antiadrenerjik ve vagomimetik mekanizmaların kombine edilmesi ACE'lerin özellikle post-Mİ KKY'de ani ölümü azaltan antiaritmik etkilerine katkı sağlayabilir. Bu faydaya katkısı olan ek faktör ise muhtemelen daha iyi potasyum retansiyonudur (aldosteron inhibisyonu ile).

Kallikrein-Kinin Sistemi ve Bradikinin

Azalmış A-II oluşumu yanında artmış bradikinin, ACE inhibitörlerinin muhtemelen bir başka değişik etki yeridir. Bu nonpeptidin orijinal tanımlaması; barsak hareketlerinin yavaşlamasına sebep olmasıdır (isimdeki "bradi" kelimesinin anlamı). Kardiyovasküler önemi olasıdır.

Bradikinin kininaz -I, ve -II diye iki kininaz tarafından aktive edilmektedir. Sonraki (kininaz -II) ACE'ye özdeştir. ACE inhibisyonu, bu nedenle önemli vazodilatör özellikleri olan lokal bradikinin oluşumunun artmasına neden olur.

Bradikinin vasküler endoteliumunda bulunan bradikinin reseptörlerine etki yaparak iki vazodilatörün salımını artırır: (1) Nitrik oksit oluşumu; (2) Araşidonik asidin vazodilatör prostasiklin ve prostaglandin- E₂'ye, dönüşümü artar.

İndometasin (ve diğer NSAİ ilaçlar) prostaglandin sentezini inhibe ederek ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisini kısmen azaltır. Lokal olarak oluştuğundan kolayca ölçülememektedir. ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisine katılır, nitrik oksit etkisi ile endoteliumunu da korur.

TABLO 27. Bradikininin etkileri

- Barsak; kalsiyum mobilizasyonu: Kontraksiyonların yavaşlaması (bradi: yavaş, kinin: hareket).
- Damar endotelyumu; nitrik oksit ve prostasiklin oluşması: Vazodilatasyon, antitrombosit; antiagregasyon: endotelyal koruma.
- Solunum yolu; prostaglandinlerin oluşumu: Öksürük, anjiyoödem.
- Kalp, damarlar; endotelyal koruma: ACE inhibisyonu ile koroner dilatasyon.
- Kalp, miyokardiyum; önşekillenme: Tekrarlayan iskemiye karşı koruma.

ACE inhibisyonu sırasında oluşan bradikinin ACEİ'lerin kalbin önşekillenmesini koruyucu etkisine ve kalp yetersizliğindeki vazodilatör etkilerine olumlu katkılar sağlar.

Renal prostaglandinler, bradikinine cevap verebilir. ACE inhibisyonu sırasında böbrekte lokal aktif bradikinin sentezi artar. Bu bradikinin vazodilatör prostaglandinlerin oluşumunu uyarır. ACE inhibitörlerinin bu olası olumlu etkileri ARB ile meydana gelir. Bradikininin öksürük ve anjiyoödem gibi birkaç yan etkisi de vardır (Tablo 27, Şekil-23).

Renin-Anjiyotensin Sistemleri: ACE inhibisyonunun akut hipotansif etkileri dolaşımdaki düşmüş A-II düzeyine bağlanmıştır.

Kronik ACE inhibisyonu sırasında görülen reaktif hiperreninemi dolaşımdaki A-II ve aldosteron ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, ACE inhibitörleri sergiledikleri süregelen antihipertansif ve anti kalp yetersizliği etkilerinin hiç değilse bir bölümü, hedef organda A -II oluşumunu azaltarak meydana gelir.

Doku renin- anjiyotensin sistemlerine de etki ederek (inhibisyon) kan basıncı düşürülebilir, SV hipertrofisi ve vasküler remodelingi geriletilebilir, bunlar ACEİ'lerin lokal etki yerlerindeki faydalarıdır.

ACE İnhibitörlerine Cevaplar ve Genotipler

ACE gen polimorfizmi, kardiyovasküler hastalığı yatkınlaştıran (predispoze) olası genetik faktör olarak düşünülmektedir, bununla birlikte kanıtları tartışmalıdır.

ACE genotipinin cevabı düzenleyip düzenleyemeyeceği farklı bir konudur. Örneğin, egzersiz antrenmanına ve ACE inhibitörlerine cevabın genotipe duyarlı olup olmadığı gibi.

- DD genotipi (D = delesyon) var olandan daha fazla miyokardiyal ACE düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. DD genotipi egzersizin neden olduğu sol ventrikül hipertrofisi ile ileri derecede ilişkilidir. DD artmış miyokard infarktüsü riski ile de ilişkili olabilir. Bun-

dan dolayı, aynı doz ACE inhibitörü ile farklı kişilerde değişik cevaplar alınması genetik temel ile muhtemelen açıklanabilir.

Anjiyotensin-II Reseptör Tip AT1 Blokerler (ARB'ler):

Anjiyotensin-II'ye "*moleküler katil*" denmektedir ("katil molekül"). Kalp, koroner arterler, renal glomerül ve trombus teşekülü üzerinde çoğu fatal sonlanan ciddi yan etkileri bulunur.

ACE inhibitörleri ana etkilerini A -II'nin oluşmasını inhibe ederek gösterdiklerinden, bundan dolayı bu reseptörlerin direk antagonize edilmesi ile ACE inhibisyonu etkilerinin çoğu iki katına çıkartılır.

ARB'lerin ACEİ'lere göre bir avantajı, bunlar ile öksürük ve anjiyoödem çok az olmasıdır.

Teorik olarak ARB'ler, uzun süreli ACEİ alınmasında görülen "*hormonal kaçış*" önleyebilir (hiperreninemi ve A -II artışı). Bundan öte, ARB'ler non-ACE-bağımlı şimaz yoluna karşı daha etkilidir. ACE ve ARB kombinasyonunun A-II sentezini daha komplet inhibe etmesi sonucunda bradikinin oluşumunun azalması, olası daha az endotelyal korumaya neden olabilir.

ACE inhibitörleri. Sınıfları:

ACEİ'lerin üç sınıfı vardır.

- **Birinci- sınıf:** Kaptopril'e uymakta, aktif bileşiktir, vucuttaki ileri metabolizma metabolitleri de aktiftir (**Sınıf -I**).
- **İkinci kategori:** Öntip enalapril gibi ön ilaçlardır (benazapril, silazapril, fosinopril, perindopril, quinapril, trandolapril). Karaciğer metabolizması ile diaside dönüştürüldüğünde aktif olurlar (**Sınıf -II**).
- **Üçüncü sınıf:** Lisinoprilin kendisidir, suda-çözünür olup metabolize olmaz, böbrekten değişmeden atılır (**Sınıf -III**).
 - ACE inhibisyonunun major yeri endotelyumdur. Tüm ACEİ'ler yağda çözünür olsun olmasın endotelyuma ulaşılabilir.
- **Doku-spesifik ACEİ'ler:** Kinapril, ramipril, perindopril trandolapril.
- **Doku non-spesifik ACEİ'ler:** Kaptopril, enalapril, lisinopril.

ACEİ İndikasyonları

(Klinik Çalışmalar Temel Alınarak):

- Kalp yetersizliğinin tüm evreleri.
- Hipertansiyon, özellikle yüksek riskli ve diyabetikler.
- AMİ, yüksek-riskli hastalar, semptomlu/asemptomatik SV disfonksiyonunda akut fazda (<24 saatte).
- Nefropati, nondiyabetik ve Tip- 1 diyabetik.
- Belirtilmiş dozlarda diyabette kardiyovasküler koruma (ramipril, perindopril; trandolapril için belirsiz).

ACE İnhibitörlerinin Potansiyel Yan Etkileri:

En sık ve sıkıntılı olanlar aşağıda özetlenmiştir. Bazıları ciddi ve önemlidir (**Şekil 23**).

- Bu etkilerin hastalarda anlaşılıp keşfedilmesi zaman alır.

Öksürük; Bazı merkezler öksürük sıklığı %10-15 bildirmiştir. Yükselmiş öksürük refleksi duyarlılığına bağlıdır; kuru, irite edici çıkartsız öksürük. Bronkos-pazmdan tamamen farklıdır. Yükselmiş bradikinin ve prostagladinlerin oluşumu rol oynayabilir. NSAİİ'lerin eklenmesi antihipertansif etkiyi aşağıya düşürken öksürüğü de azalttığı gösterilmiştir.

Alternatif olarak, düşük doz ACEİ'ye kalsiyum kanal blokleri nifedipin kombine edilmesi öksürüğü azaltmıştır, mekanizması bilinmemektedir. Çoğunlukla tavsiye edilen mantıklı olan yaklaşım, öksürüğü azaltmak için ACEİ'lerin ARB ile değiştirilmesinin denenmesidir.

Hipotansiyon: Özellikle KKY'de hipotansiyon ile uyumlu ortostatik hipotansiyon vardır.

Aşırı hipotansiyon sık olup doz azaltılması veya hasta ACEİ tedavisinin kesilmesini gerektirebilir.

- Genel olarak ortostatik semptomlar oluşmadıkça mutlak kan basıncı önemli değildir, birçok hasta sistolik kan basıncı 80-90 mmHg olmasına rağmen rahatlar.

Hiponatremi: Yükselmiş renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesinin indikatörü olabilir ve bulunduğu hipotansiyon riski artar.

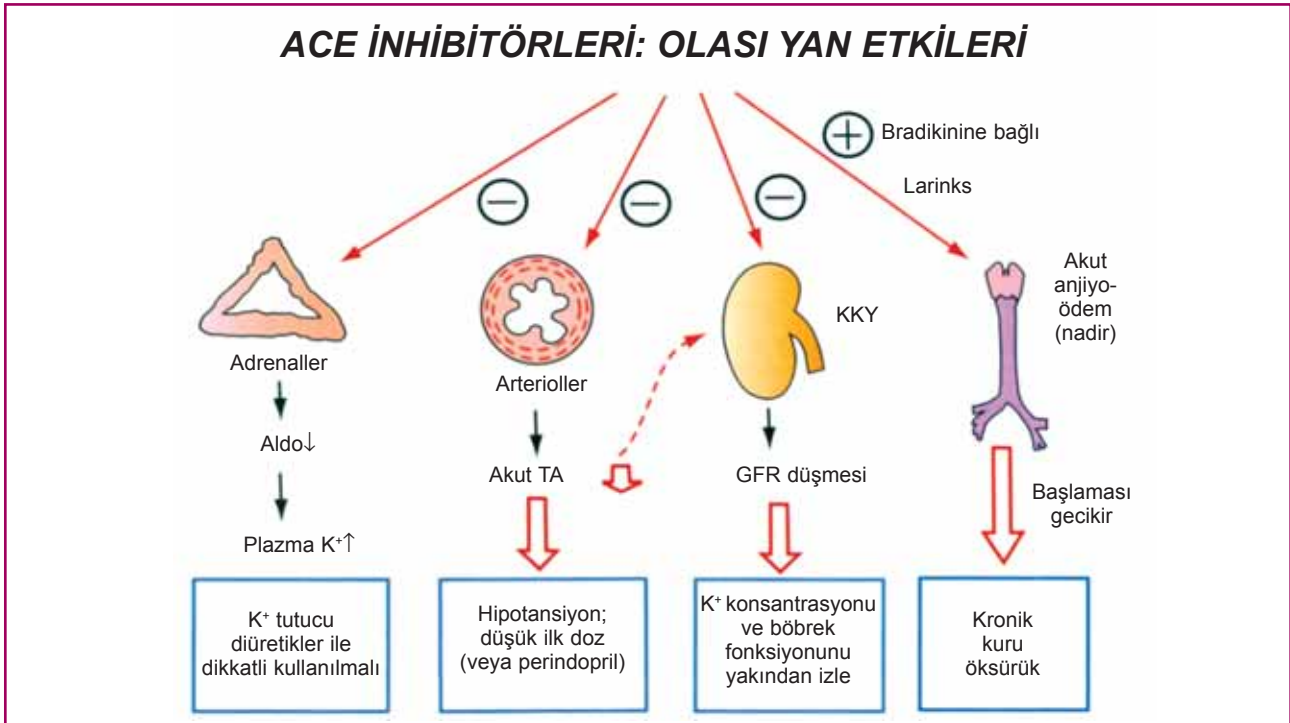
Hiperkalemi: ACEİ'ler ile potasyum kaybettirmeyen diüretikler ile birlikte verildiğinde veya renal yetersizlik varlığında hiperkalemi riski artar. Özellikle renal yetersizlik varsa, potasyum tutucu diüretikler ACEİ'ler ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır. ACEİ'ye düşük dozda ilave edilen spironolaktonun güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

Renal yan etkileri: Renal yan etkiler ile reversibl renal yetersizliği ve hipotansiyonu presipite edebilir. Konjestif KY'de sabitleşmiş düşük renal kan akımı veya ağır sodyum ve volem kaybı, veya alta yatan renal arter stenozu gibi renal hastalıklar renal yan etkilere eğilimi artırır.

Bu durumlarda A -II artışı ile efferent glomerüler arteriyel konstriksiyon, GFR'nin idame ettirilmesinde önemli olabilir. Nadiren, ACEİ kontrindikasyonu olan bilateral renal arter stenozlu hastalarda irreversibl renal yetersizlik gelişebilir.

- Tek taraflı renal arter hastalığı, ile yüksek renin düzeylerinde ACEİ'ler aşırı hipotansif cevaplar ile olguri ve/veya azotemiye sebep olabilir.

Bu problemlerin üstesinden gelmek ve özellikle unilateral renal arter stenozu veya düşük sodyum durumunda; ACEİ'ler kan basıncı kontrolü ile düşük birinci test dozunda verilmesi gereklidir. Yüksek serum kreatinin değerleri sıklıkla keyfi olarak kontrindikasyon almıştır (>2.5-3 mg/dL).



ŞEKİL 23. ACE inhibitörlerinin muhtemel yan etkileri, öksürük hipotansiyon ve renal fonksiyon bozulması. Anjiyoödem seyrekir. KY'de hipotansiyonu önlemek için ilk doz genellikle düşük verilir. Aldo: Aldosteron. (Opie LH. *Drugs For the Heart*. Elsevier Saunders. 2005. p. 116).

- ACE inhibitörü verildikten sonra kreatinin serumda hafif ve sabit yüksekliği kullanılmasını kısıtlamamalıdır.

Ciddi fakat seyrek anjiyoödem: Nadir olmasına rağmen (% 0.3), yaşamı tehdit edebilir, bu durum çok nadir olarak fatal olabilir. Mekanizması bradikinine bağlıdır. Acilen subkutan epinefrin ve hatta nadiren entübasyon gerekebilir. Bu durumda ACEİ hemen durdurulmalı ve ARB düşünülmelidir. ARB'ye geçilince hastaların %90'dan fazlasında ACEİ'nin neden olduğu anjiyoödem kaybolmuştur. ARB ile de ilişkilendirilmiş izole anjiyoödem durumları da bildirilmiştir.

Gebelik riskleri: Tüm ACEİ'ler ve ARB'ler embriyopatiktir ve gebelikte kontraindikedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri büyük risk taşımaktadır.

Nötropeni: Kaptopril molekülündeki sülfidril gruplarının nötropeni ve/veya granülositozun spesifik sebebi olup olmadığı net değildir.

- Renal yetersizlikte ve özellikle kollajen damar bozukluğu olanlarda yüksek doz kaptopril ile kesin ilişki sıklıkla meydana gelmiştir ("*renal yetersizlik-kollajen vasküler patoloji- nötropeni, granülositoz birlikteliği*").

Kontraindikasyonlar:

- Bilateral renal arter stenozu, gebelik iyi bilinen alerji veya hipersensivite ve hiperkalemi mutlak ACEİ kontraindikasyonlarıdır.
- Sıklıkla 2.5-3.0 mg/dL'den yüksek serum kreatinini, özellikle kalp yetersizliğinde, ACEİ ve ARB kullanımı için seçilmiş sınır düzeyi alınmıştır. Bununla birlikte: ACEİ'ler ile düşük dereceli renal yetersizlikte toplam faydaya ulaşılabilir.

ACE inhibitörleri ve ARB'ler:

Yan Etkileri ve Kontraindikasyonları:

1. ACEİ, yan etkileri, sınıf etkisi:

- **Öksürük:** Sık.
- **Hipotansiyon:** Değişken (renal arter stenozu, ağır KY'de dikkatli).
- **Renal fonksiyonun kötüleşmesi:** Kısmen hipotansiyon ile ilişkili.
- **Anjiyoödem:** Seyrek, fatal olabilir.
- **Renal yetersizlik:** Seyrek, bilateral renal arter stenozu ile riskli.
- **Hiperkalemi:** Renal yetersizlikte, özellikle potasyum-kaybettirmeyen diüretikler ile.
- **Deri reaksiyonları:** Özellikle kaptopril ile.

2. Yüksek doz kaptopril verilenlerde, ilk tarif edilmiş yan etkiler:

- Tad kaybı.
- Özellikle kollajen vasküler hastalıkta nötropeni.

- Proteinüri.
- Oral lezyonlar; yanmış-ağız sendromu (seyrek).

3. ACEİ ve ARB'lerin paylaştıkları, kontraindikasyonlar ve uyarılar:

- Gebelik.
- Ağır renal yetersizlik (kreatinin >2.5-3.0 mg/dl, 220-265 mmol/L).
- Hiperkalemi, dikkat edilmesi gerekli.
- Bilateral renal arter stenozu veya eşdeğer lezyonlar.
- Varolan hipotansiyon.
- Ciddi aort darlığı veya obstrüktif kardiyomiopati.

KLİNİK KALP YETERSİZLİĞİNDE ACE İNHİBİTÖRLERİ:

Kalp Yetersizliğinde Norohumoral Etkiler ve ACE İnhibisyonu:

KKY'de kesin problem sol ventrikülün kifayetsizliğine bağlı, normal kan basıncı ve organ perfüzyonunun idame ettirilememesidir.

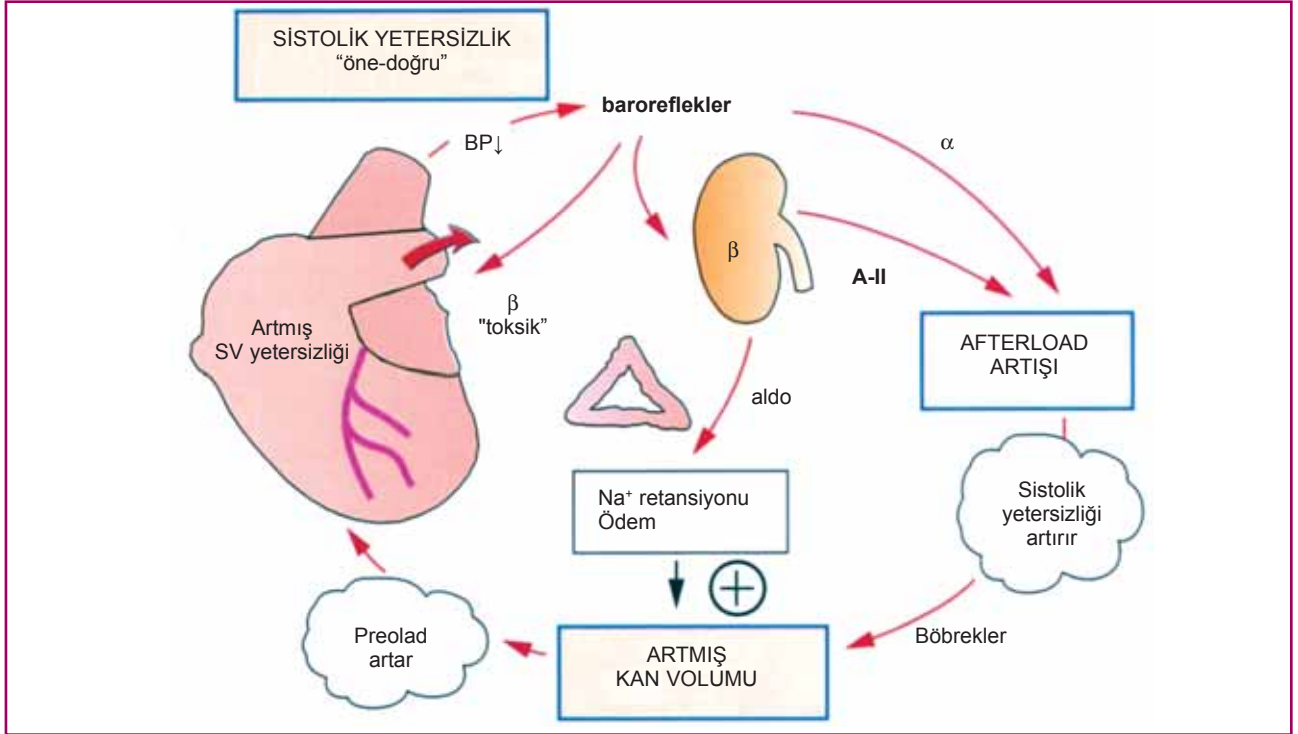
Artmış renin- anjiyotensin sistemi aktivitesi aşağıdaki patolojik parametreleri izler (**Şekil 24**):

(1) Hipotansiyon, baroreflleksleri uyandırarak sempatik adrenerjik boşalımı artırır, bu suretle Beta-1 renal reseptörler uyarılarak Renin salımı meydana getirilir. (2) Kemofleks ve ergorefllekslerin aktivasyonu ve (3) azalmış renal perfüzyon, sonucunda gelişen renal iskemisi Renin salımını artırır. Ancak ağır KKY'de dahi plazma Renin düzeyi yükselmeyebilir (*Circulation* 1989; 80:299-305). Bu durumda Renin- anjiyotensin sisteminin uygun stimülasyonunun sağlanabilmesi için aynı anda diüretik tedavisi de alınması gerekir. A-II, Aldosteron sekresyonu ve vazopressin salımını artırır ve böylece ağır KKY'de anormal sıvı retansiyonu ve volum regülasyonuna yardımcı olur.

Bu değişiklikler genellikle A-II ve Norepinefrin düzeylerinin artışı ile vazokonstriksiyon da artırdığından ters (olumsuz, kötü) etkili olarak düşünülür, çünkü bu durumda: (a) Yükselmiş Aldosteron düzeyleri ile ilişkilendirilmiş sıvı ve sodyum retansiyonu, (b) artmış Vazopressin düzeyleri ile ilişkilendirilmiş diltüsyonel hiponatremi meydana gelir.

Periferik Vasküler Rezistans

Yetersizlik kalbi yükselmiş afterloada karşı çalışmak zorundadır. Açıklaması: (1) Artmış A -II oluşumu, (2) refleks norepinefrin salımı, (3) disfonksiyonel vasküler endoteliumdan vazokonstriktör endotelin salımı, (4) azalmış iskelet adale kitlesi, (5) kalınlaşmış kapiller



ŞEKİL 24. Kalp yetersizliğinde nörohormonal adaptasyon SV yetersizliğinin dramatik sonuçları normal kan basıncı ve normal organ perfüzyonunun sürdürülememesidir. Barorefleks aktivasyon ve aşırı adrenerjik uyarılma sonucunda, alfa reseptörlerin yönettiği vazokonstriksiyon afterloadu yükselterek SV yetersizliğinin artmasına neden olur. Beta-adrenerjik uyarılma, renin salınımı artırarak vazokonstriktör anjiyotensin II'nin artmasına ve aldosteron salınımına yol açar. Bunlar preload ve afterloadu yükselterek SV yetersizliğini artırır. (Opie LH. *Drugs for the heart*. Elsevier Saunders. 2005 p-118).

membranlar, (6) adale metabolitlerine endotelial hücre cevabının değişmesi.

Sistemik vazokonstriksiyon renal kan akımını azaltır; bunun sonucunda zararlı olarak sodyum atılımı etkilenir, daha sonra renin oluşumu artar. Kalp kaynaklı vazodilatör hormonlar ANP, BNP ve vasküler kaynaklı prostoglandinler aktive edilirler, fakat reseptör indirimi (azaltarak- düzenlenmesi; *downregulation*) gibi sebeplerden kompensatuar vazodilatasyon sağlanamaz.

Artmış SV Duvar Stresi

Özellikle egzersiz sırasında yetersiz miyokardiyumun baskılanmış kontraktilesinden dolayı sistolik ve diastolik duvar streslerinin herikisi çok artar. Sistolde SV'nin boşalamaması preloadu yükseltir.

KKY'de, preload ve afterloadun birlikte yükselmesi sıkıdır, progressif ventriküler dilatasyon ile duvar remodelingine (miyosit hipertrofi ve kayması ile matriks değişiklikleri) neden olur, böylece zamanla ejeksiyon fraksiyonu progressif düşer.

- Yük düşürülmesi ve özellikle A-II inhibisyonu bu zararlı süreci geciktirebilir.
- "Laplace kanunu" uygun olarak; ince duvarlı kürenin üzerindeki stres (intraluminal basınç ve çapın çarpımı) ile orantılı ve duvar kalınlığı ile ters ilişkilidir:

$$\text{Duvar stres} = \frac{\text{Basınç} \times \text{Çap}}{2 \times \text{duvar kalınlığı}}$$

Duvar stresi, miyokardiyal oksijen alımının major belirleyicilerinden birisidir. SV çapının azalması ile afterload ve preload düşer, miyokardın oksijen isteği azalır.

ACE inhibisyonu ile preload ve afterloadun düşürülmesi, aşırı SV duvar stresini azaltır, remodelingi kısıtlar ve ventriküler boşalımı artırır. Tüm bu faktörler miyokardın oksijen dengesini düzeltir (talep- sunum). Uzun dönemde, SV boşluğunun daha fazla genişlemesini azaltır, önler.

ACE İnhibitörlerinin Faydalı Nörohümorale Etkileri

- ACE inhibitörleri, plazma renin artışını etkiler ve A-II ve aldosteron düzeylerini düşürür, birlikte Norepinefrin ve / veya Epinefrin ve Vazopressin düzeyleri de düşer.
- Anjiyotensin II oluşumu azalır.
- Parasempatik aktivite, kalp yetersizliğinde azalmıştır, ACE inhibisyonu ile düzeltilir.
- Bazı bireysel ayrıcalıklar gösterse de sonuç olarak; ACE inhibisyonu konjestif kalp yetersizliğinde bulunan nörohümorale değişiklikleri düzeltir.

® **Pratik Notlar:**

- **Erken kalp yetersizliğinde tedavinin ilk- sırasında ACE inhibitörü kullanımı:** NYHA sınıf-I, asemptomatik hastalarda diüretik başlamadan, ACEİ'lerin mortaliteye faydalı etkisi gösterilmiştir (*Lancet* 2000; 355:1575- 158).

Post infarkt, SV fonksiyonu çok hafif azalmış, klinik KY olmayan hastalarda SV fonksiyonu ve büyüklüğü ACEİ ile diüretik furosemide göre daha iyi idame ettirilebilmiştir. Böylece, Renin-anjiyotensin ekseninin aktivasyonu gibi diüretiklerin birçok yan etkisi de ekarte edilmiştir.

Açık SV yetersizliği ve konjestif kalp yetersizliğinde: Diüretik tedavi yaygın olarak ilk-adım ve tedavinin birinci sıradasında kabul edilir. Tuz ve su boşalımı sonucunda sağladığı semptomatik iyileşme ACEİ'lere göre daha üstündür. Bununla birlikte, diüretikler ile yaşamın uzaması kısıtlıdır.

- Ağır SV yetersizliği ve pulmoner ödemde, İV kulp diüretiği verilmesi hayat kurtarır.
- Uzun süreli ACEİ kullanımı yaşamı, uzatır (digoksin değil). Dolayısı ile KKY hastalarında diüretiğe otomatik olarak kombine edilecek tedavi ACE inhibitörleridir.
- **ACEİ + Bb (ve diüretikler):** ACEİ ve Bb kombinasyonu ile mortalite azalması, tekbaşına ACEİ tedavisine göre daha iyi bulunmuştur.
- **Dörtlü tedavi ideal mi (?):** Kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığı bilinen kanıtlanmış optimal tedavi; üç ilacın kombinasyonu (ACEİ, Bb, AA) ile semptomları düzelteren diüretikler ve seçilmiş hastalarda digoksin (atriyal fibrilasyon veya devam eden semptomlarda).
- **Değişimli çoklu-tedavi:** AA yerine yüksek doz ARB eklemek gibi.

İlaç Kombinasyonlarının Olası Problemleri:

- **Diüretik + ACE inhibitörleri:** Birbirine eklenen preload düşürücü etki hipotansiyon ve senkopa neden olabilir.

Dolayısı ile özellikle konjesyonu hafif kronik KY'de, ACEİ başlamadan önce diüretik dozu azaltılmalı konjesyonu ağır diğer kronik KY hastalarında tam doz diüretik ACEİ verildikten sonra yeniden başlanmalıdır.

- **ACEİ + spironolakton veya eplerenon:** Burada major tehlike, hiperkalemi ve daha az da serum kreatininin yükselmesidir, dolayısı ile bu parametrelerin sıklıkla kontrol edilmesi gereklidir.

Potasyum kaybettirmeyen diüretikler verilmenden önce tedavinin dışlama kriterleri: Serum kreatinin: >2.5 mg/dL ve serum potasyum: >5.0 mmol/L olmasıdır.

- **ACEİ ve Aspirin veya NSAİİ:** Özellikle başta İndometasin non steroidal antiinflatuarlar (NSAİİ), ACEİ'lerin hipertansiyondaki etkisini azaltır. Sulindac en az etkili ve etkileşendir (*Opie LH. Drugs and the Heart*, 6. baskı).

KKY'de NSAİİ'ler kullanılacaksa, renal fonksiyonunun kontrol edilmesi gereklidir.

Pratikte, iskemik KY'de düşük doz aspirin (yaklaşık 80 mg) ACEİ'ye kombine edilmektedir. ACEİ ve aspirinin olumsuz etkileşimi konusu henüz bertaraf edilmemiştir, aspirine alternatif Klopidoğrel düşünülebilir.

KKY'de ACE İnhibitörüne Nasıl Başlanmalı:

- Hasta klinik olarak tam değerlendirilmeli ve serum kreatinin,üre ve elektrolit düzeyleri ölçülmelidir. İlk doz hipotansiyon etkisi önleyerek bu suretle geçici renal yetersizlik riskinin en aza indirilmesi önemlidir.

Hipotansiyon riski yüksek hastalar; serum sodyum <130 mmol/L ve serum kreatinini (1.5-3.0 mg/dl arasında) artmış olanlardır. Kreatinini 3.0 mg/dl'yi aşan hastalar ayrıca değerlendirilmelidir.

- **Yüksek riskli diğer gruplar:** Çoklu diüretik veya yüksek doz furosemid (günde 80 mg'dan fazla) tedavisi alanlar, öncesinde hipotansiyon bulunan (sistolik kan basıncı <90 mmHg) ve ≥70 yaşındaki hastalar.

Bu hastaların tümünde; (a) diüretik tedavisinin 1- 2 gün durdurulması gerekir, ondan sonra ideal olarak gözlem altında ve sıklıkla hastanede test dozu verilmelidir. (b) Değişik olarak, düşük başlangıç dozu, çok düşük doz enalapril (2.5 mg) veya etkisi daha yavaş başlayan perindopril (2 mg) verilebilir.

- Şayet semptomatik hipotansiyon gelişmemişse, renal fonksiyon izlenerek seçilen ilaç devam ettirilmeli ve dozu yavaşça yükseltilmeli.
- Şayet, hasta sıvı yüklenmiş ve juguler ven basıncı yükselmişse, önceki diüretik tedavisi durdurulmadan test dozda ACE inhibitörü verilebilir.

Hipotansiyonu önlemek için diüretik dozunun azaltıldığı olgularda ACE inhibitörünün ilave edilmesi diürezi artırabilir. Bu prosedürler sıklıkla hastanede uygulanmalıdır.

Önceden varolan renal yetersizlik: ACEİ tedavisi ile genel olarak başlangıçta serum kreatinin düzeyinin hafifce yükselmesi ve sonra da stabilize olması beklenir. Ağır KKY'de hipotansiyon ve kötü renal kan akımından dolayı renal fonksiyon zaten kısıtlıdır. Bu durumda ACEİ tedavisini başlayıp başlamamaya karar vermek güçtür (örneğin serum kreatinin düzeyi 2.5-3.0 mg/dl'yi aşabilir).

Renal yetersizliğin kötüleşme tehlikesi, karşılığında ACE inhibitörü tedavisinin kalp debisini düzeltme ve efferent arteriolar vazokonstriksiyonu azaltma gibi fay-

dalı etkileri ile dengelenmelidir (hastaya göre bireyselleştirilmiş yaklaşım).

GFR düşük olduğu, ve renin- anjiyotensin eksenini fazla uyarıldığı zaman sorun beklenmektedir (ACEİ ile hipotansiyonun şiddetlenmesi ve kreatininin yükselmesi).

- **En iyi strateji;** optimal dozda diüretik ile diğer ajanlar kombine edilerek olabildiğince erken hemodinamik durumun düzeltilmesi olabilir. Ondan sonra diüretik dozu geçici olarak durdurulabilir veya azaltılabilir ve çok düşük doz ACEİ başlanabilir.

ACE inhibisyonuna hipotansif cevap: Aşırı diüretik tedavisi ve volum kaybı ile geçici renal yetersizlik gelişmesi büyük olasılıktır.

- ACEİ tedavisine daha şiddetli hipotansif cevap verenlerde. ACEİ tedavisinin düşük dozlarda başlaması mantıklıdır; kaptopril 6.25 mg veya enalapril 2.5 mg, hatta yaşlılarda 1.25 mg, veya gece yatarken 2-2.5 mg perindopril gibi.

Düşük başlama dozunda perindopril (2.5 mg) ile, düşük kaptopril (6.25 mg) ve enalapril (2.5 mg) göre başlangıçta hipotansiyon gelişmesi daha düşük olasıdır. Renal yetersizliğin tehlikeli olabildiği diyabetiklerde özel dikkat gösterilmelidir.

Hiponatremi: Tuz ve su kısıtlaması: Hiponatremisi olanlarda ACE inhibitörü tedavisine cevap olarak hipotansiyon gelişime olasılığı 30 defa daha fazladır.

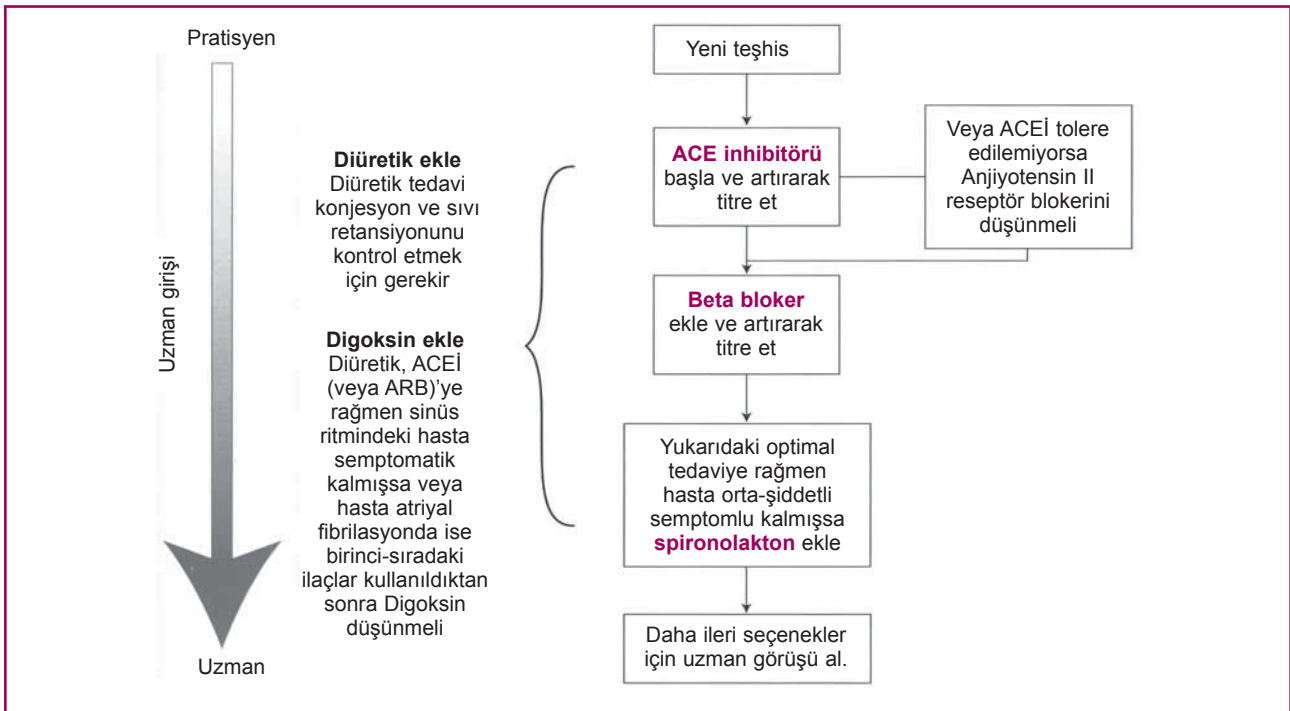
- Hiponatreminin sebeplerinden bir bölümü, yoğun diüretik tedavisi sonrası gelişen Renin- anjiyotensin aktivasyonu ile vazopressin salımıdır. Bununla birlikte bu hastalarda furosemid ve ACEİ kombinasyonu güvenli ve etkili olabilir. Bu sorunun aşılabilmesi için aşırı diürez ve volum boşalmasının önlenmesi esastır. Hafif, tolere edilebilen tuz kısıtlaması pratikte standart uygulamadır. Düşük sodyum diyetinde olan hastalarda ACEİ'ler ile ilk-doz hipotansiyon riski artmıştır.

Volum kaybı olmayan hastalarda, su kısıtlanması tavsiye edilebilir, çünkü geciktirilmiş su diürezi ağır KKY'de hiponatremiye katkı sağlayabilir (dilüsyona bağlı).

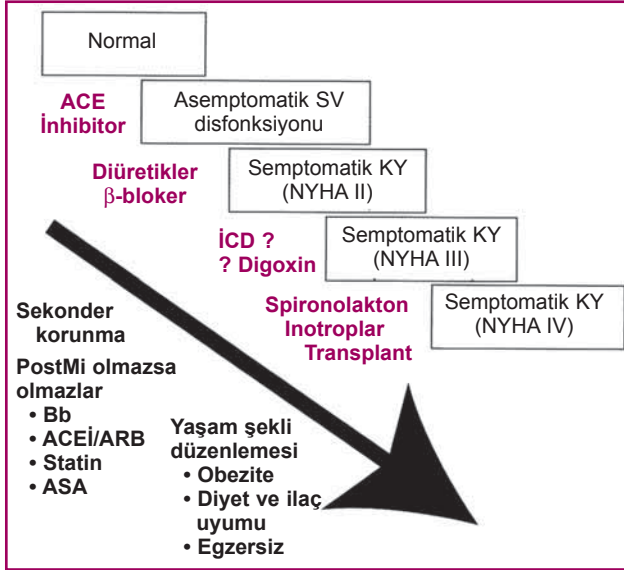
KALP YETERSİZLİĞİNDE; RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ:

Inhibitörleri, Blokerleri, Antagonistleri ve Beta Adrenoreseptör İnhibitörleri

Giriş: SV sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliğinde önerilen son tedavi algoritmi, kalp yetersizliğinin ilaç tedavisi KY semptomlarını azaltmak ve prognozunu düzeltmek için tasarlanmıştır (**Şekil 25**). Farklı etki mekanizmaları olan çeşitli ilaçlar bu amaç için kullanılmış ve bunlara KY'nin farklı evrelerindeki tedavide yer verilmiştir (**Şekil 26**).



ŞEKİL 25. Kalp yetersizliğinin teşhis-tedavi değerlendirme sürecinde klinisyen ve uzman hekimlerin yeri.



ŞEKİL 26. ?????????????????

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

SV sistolik disfonksiyonunda 1990'lardan bu yana kullanılmakta olup, en önemli farmakolojik silahtır. Bu ilaçlar KY'nin her evresinde (NYHA sınıf: I- IV; AHA / ACC evre: A- D) mortaliteyi ve morbiditeyi düzeltmiştir.

Etki Mekanizmaları

KY'de meydana gelen RAAS aktivasyonunu azaltmaktadır. Faydalarının bir bölümü anjiyoten-II (A-II) teşek-

külünün azaltılması ile ilişkilidir. Bu azalma sonucunda vazokonstriksiyon ve sistemik vasküler direnç ve aldosteron ile ilişkilendirilmiş sodyum retansiyonu azalır, hem de sempatik aktivasyon inhibe edilir. Daha ötesi, anjiyotensin-II'nin yönettiği, kardiyak remodelinge katkısı olan miyosit hipertrofisi ve apoptozisi de ACEİ ile azalır (Şekil 22).

RAAS'a etkilerine ek olarak, ACEİ'ler kallikrein-kinin sistemini de etkilemektedir.

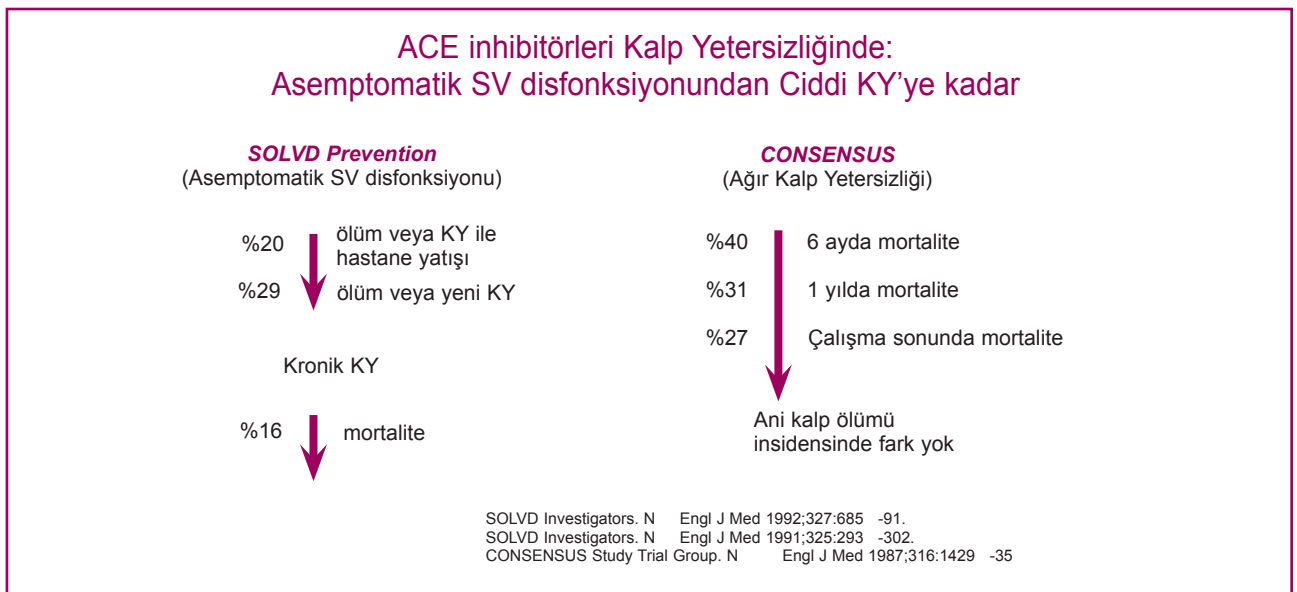
Bu sistemin ürünü bradikinin, A-II ile yönetilen belirli etkilere karşı-etkili gibi görünmektedir, bu yolla faydalı vazodilatör ve natriüretik etkilere sebep olabilir.

Bradikinin ACE ile inaktif parçalara indirgenmektedir. Böylece ACE'nin nonspesifik enzim inhibisyonu bazı önemli patofizyolojik yollar ile görülen klinik faydalara sebep olabilir (Şekil 20).

ACE İnhibitörlerinin Klinik Faydaları

a. Kalp yetersizliği: Yaşam beklentisine tartışmasız faydası NYHA sınıf-IV kalp yetersizliği hastalarında yaklaşık 20 yıl önce enalapril ile gösterilmiştir, bu çalışmanın 20 aylık takip sonucunda, özellikle progressif kalp yetersizliğine bağlı ölümün azalması sonucunda mortalite %27 belirgin düşmüştür. (CONSENSUS 1987).

Daha sonraki bir çalışmada (SOLVD-Tedavi), NYHA -II, -III daha hafif hastalarda, 41 aylık takipte enalaprilin plaseboya kıyasla görülen yaşam beklentisi avantajı takip boyunca sürmüştür (fayda, medyan 9 aydan sonra ortaya çıkmış); mortalite faydasının nedenleri; daha az KY progresyonu ve aritmilere bağlı ölümün azalmasıdır (Şekil 27).



ŞEKİL 27. CONSENSUS çalışmasında ağır KY'de (NYHA III ve IV), SOLVD Prevention'da asemptomatik SV disfonksiyonda (SVEF ≤%40-45) ACEİ'lerin erken ve uzun-dönem mortaliteye ve KY ile hastaneye yatışa etkisi.

b. Asemptomatik ventrikül disfonksiyonu: SVEFsi $< \%35$, fakat semptomları olmayan hastalarda 4 yıllık takipte enalaprilin plaseboya kıyasla anlamlı mortalite faydası saptanamamıştır, ancak KY'nin enalapril ile gelişmesi gecikmiş ve KY ile hastaneye yatış $\%20$ azalmıştır, önemli olarak; EF'si en düşük olanlar enalapril tedavisinden en fazla faydayı görmüştür (**SOLVD -Korunma**).

c. Post miyokardiyal infarktüs SV sistolik disfonksiyonu: Miyokardiyal infarktüstten sonra ACE inhibisyonunun gösterilen mortalite faydası KY semptomlarının bulunup bulunmamasına bakmaksızın gerçekleşmiştir. Kaptopril veya plasebo ile randomize tedavi olmuş, PostMI EF'si < 40 , asemptomatik hastalarda kaptopril tedavisi ile; mortalite riski düşmüş, KY ile hastaneye yatış riski $\%19$, sonraki MI riski ise $\%25$ azalmıştır (**SAVE**).

d. Kardiyovasküler olayların azalması: Düşük EF'li hastalarda yapılan ilk kalp yetersizliği- ACE inhibitörü çalışmalarında; sonraki MI oranı azalmıştır. Bunun mekanizmaları; KY sonucu aktive olan RAAS'a bağlı ateroskleroz progresyonunun yavaşlatılması veya baskılanmasıdır.

Yüksek-riskli hastalarda ise (önceden kardiyovasküler olay geçirmiş ve diyabet ile diğer risk faktörleri biri bulunan, fakat bilinen KY olmayan hastalarda); Ramipril tedavisi ile kardiyovasküler ve toplam ölümler, MI, inme, anginanın kötüleşmesi ve koroner revaskülarizasyon azalmıştır (**HOPE**). Daha ötesi, tedavi KY gelişme oranını anlamlı azaltmıştır.

Not; Ramipril ile kan basıncında düşüş az miktarda olmuştur, faydası kan basıncı düşüşünden bağımsızdır.

ACE İnhibitörlerinin KY Hastasına Verilmesi

- Diüretik alan hastalarda ACE inhibitörü tedavisi hipotansiyona neden olabileceğinden kan basıncı dikkatle kontrol altında tutulmalıdır.
- Bu ilaçların verileceği tüm hastaların hastaneye yatırılması gerekmez.

• Aşağıdaki seçilmiş hastalarda ACEİ tedavisi hastanede başlanmalıdır:

- Ağır kalp yetersizliği.
- Yüksek dozda diüretik veya diğer vazodilatör tedaviler alanlar.
- Hipotansiyon; sistolik kan basıncı < 100 mmHg.
- Hipovolemi.
- Dinlenimde taşikardi.
- Hiponatremi; serum sodyum < 130 mEq/L

(Sosin MD. Heart Failure: Diagnosis, Treatment. Manson Publ. 2006. s. 73)

Yukarıdaki hastaların dışındakiler veya hastaneye yatırılmayanlarda Kulp- diüretiğinin dozunun geçici olarak düşürülmesi gerekebilir. Başlangıç dozu hipotansiyona sebep olabilir, düşük tutulmalıdır, fakat daha fazla fayda elde etmek için (sağlanabilecek faydanın çoğu) doz sonradan yükseltilmelidir (**Hedef:** Tolere edilebilen en yüksek doza ulaşmaktır).

NYHA –III KY'de, rölatif daha yüksek doz ACEİ ile düşük doza göre (2.5-5 veya 32.5-35 mg Lisinopril) daha az hastane yatışı gerçekleşmiştir, bununla birlikte daha büyük dozların yaşam beklentisi faydası görülmemiştir (**ATLAS**).

RAAS blokajı doz ile ilişkili olsa da, verilecek doz, ilgili çalışmalardakine benzer olmalıdır (Bölüm 2.1).

Renovasküler hastalığı bulunanlardaki gibi renal fonksiyon yakından izlenmelidir; bilateral renal arter stenozu hastalarda renal fonksiyon RAAS'a bağımlı olduğundan ACEİ renal yetersizliğe neden olabilir ve kontraindikedir.

- ACEİ gebelikte de kontrendikedir, ciddi aort darlığında ve anjiyoödem hikayesi bulunanlarda da yasaklanmalıdır.

ACE İnhibitörlerinin Yan Etkileri

İlk- doz hipotansiyonuna ek olarak ACE inhibitörleri sıklıkla rahatsız edici öksürük ile de ilişkilendirilmiştir, bu etki brakinin uyarması ile yönetilmektedir. Zamanla veya doz düşürülmesinden sonra hafifleyebilir, fakat ilacın kesilmesi de gerekebilir; bu durumda yerine alternatif olarak daha spesifik, anjiyotensin reseptör blokleri verilebilir. Anjiyoödem gelişimini bradikininin yönettiği düşünülmektedir.

ACE inhibisyonu hipokalemiye, serum kreatininin ($\%15$ yükselme kabul edilebilirdir) yükselmesine sebep olabilir; dozun düşürülmesi veya ilacın kesilmesi gerekebilir.

ACE inhibitörleri bir de, ilacın kesilmesinden sonra kaybolan kaşıntılı ürtikeryal döküntülere sebep olabilir.

Tad duyusunun kaybı, bu etki seyrek olup tüm ACE inhibitörleri ile seyrek de olsa görülmüştür. ACEİ'nin çinko'ya bağlanması ile ilişkili görünmektedir. Metalik ve ekşi tad bazı kişilerde olabilir, ağız ülserleri seyrek değildir.

Öksürük; kaptopril, enalapril ve lisinopril ile eşit sıklıkta, bradikinin birikimine bağlı görünmektedir. Sulindak veya diğer NSAİİ'ler ile tedaviye öksürük cevap verebilir (hafifler veya tamamen kaybolur). ARB'ler öksürüğe neden olmazlar, anjiyoödem çok nadir de olsa ARB'ler ile de görülebilir.

Hastaların $\%10$ 'da kaşıntılı döküntüler olabilir; tipik olarak kollar ve gövde de makulopapüler döküntülerdir. Nadiren yüzü de tutabilir, ürtikeryal veya eritematöz döküntüler bazen eozinofili ile birlikte olabilir, çok nadir pemfigus de bildirilmiştir.

Proteinüri, kaptopril ile tedavi edilenlerin %1'den azında meydana gelmiş, özellikle altta yatan renal kollajen vasküler hastalık veya başka bir immunolojik anormalliği olanlarda, kaptopril dozu günde 150 mg'ı aşmışsa. Sebebi; immun mekanizmaların uyarılması ve rölatif hipotansiyon olabilir, diğer ACEİ'ler ile de proteinüri görülmüştür.

Granülositoz, çok nadir olup kollajen vasküler hastalığı ve immunolojik bozukluğu olanlarda görülebilir. Tedavinin ilk 4 ayında ortaya çıkar, tedavi kesildikten 3 hafta sonra kaybolur.

Dispne ve/veya hırıltılı solumak (wheeze), özellikle bazı astmatiklerde tedavinin birinci haftasında gelişebilir.

- Kaptopril ayakta gezinebilen (ambulator) hastalarda, furosemidin diüretik etkisini inhibe edebilir.

Nadir yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, baş dönmesi, diyare, impotans, libido kaybı, miyalji, adale krampları, saç dökülmesi, hepatit, kolestatik sarılık, akut pankreatit ve antinükleer antikorların oluşması.

Aldosteron Kaçağı

Kronik ACE inhibitörü tedavisindeki KY hastalarında daha belirgindir. Anlamı ACE inhibisyonuna rağmen A –II ve aldosteron halen üretilmektedir (*aldosteron kaçağı*). Bunun bir sebebi kötü ilaç kompliyansı, yetersiz doz artırılışı olabilir, veya başka yolların üzerinden- AII ve aldosteron üretimi. Örneğin; A –II enzim- şımaz etkisi ile aldosteron A –I üzerinden meydana getirilebilir, veya aldosteron üretimi adrenokortikotrop hormon tarafından da uyarılabilir.

Devamlı yükselmiş A –II düzeyi, ACE ile inhibe edilmiş KY hastalarının %15-50'nde bildirilmiştir, aldosteron üretimi de benzer olarak bu hastaların yaklaşık %40'da devam eder.

İnkomplet RAAS inhibisyonunun klinik sekeli bilinmemektedir (yükselmiş mortalite ve morbidite ile ilişkili olabilir). Daha etkili RAAS blokajı bazı hastalarda tedavinin faydasını artırabilir (ARB, +AA, / ACEİ kombinasyonu gibi).

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri:

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), anjiyotensin –II'nin etkisini, hipertrofiyi yöneten tip –I reseptörlerinde bloke etmektedir. Öksürük veya anjiyoödeme bağlı olarak ACEİ tolere edemeyen hastalarda önemli rolü vardır, avantajı bradikinin birikimine sebep olmayan daha spesifik etkisidir. ACEİ'lere ek olarak veya ACEİ'lerin yerine geçmesi için ACEİ'lerden daha üstün mortalite veya başka bir faydası (klinik üstünlüğü) bulunup bulunmadığı açık değildir.

Kalp yetersizliğinde 12 hafta Kandesartan tedavisi ile, ilaç iyi tolere edilmiş, egzersiz toleransı ve dispne düzelmiş, göğüs radyogramında kardiyotorasik oran azalmıştır (STRETCH).

Birçok küçük çalışmanın sistematik sonucuna göre NYHA –II, -III hastalarda mortalite Losartan ile plaseboya göre düzelmiştir. Buna karşılık ARB ile KY tedavisi ACEİ'lere daha üstün gösterilememiştir.

KY'li yaşlılarda Kaptopril ile Losartan karşılaştıran güvenlik ve etkinlik çalışmasında, losartan ile ölüm ve/veya KY ile hastaneye yatış azalma eğilimi göstermiştir (ELİTE).

ELİTE-II'de ise, heriki ilaç ile yaşam beklentisi veya hastaneye yatış faydasında fark saptanmamıştır, bununla birlikte Losartan hastalar tarafından kaptoprile göre daha iyi tolere edilmiştir.

NYHA –II, -IV KY hastalarında Valsartanın, standart KY tedavisine (ACEİ, Bb) ilave edilmesi ile hastane yatışına bağlı olarak kombine edilmiş ölüm ve morbidite azalmıştır. Ancak fayda ACE inhibitörü almayan hastalarda daha fazla belirgin olmuştur (**Şekil 28**). İlginç olarak ARB, ACEİ ve Bb kombinasyonu alan hastalarda bu kombinasyon atılmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (**Val-HeFT**; KKY'de valsartan).

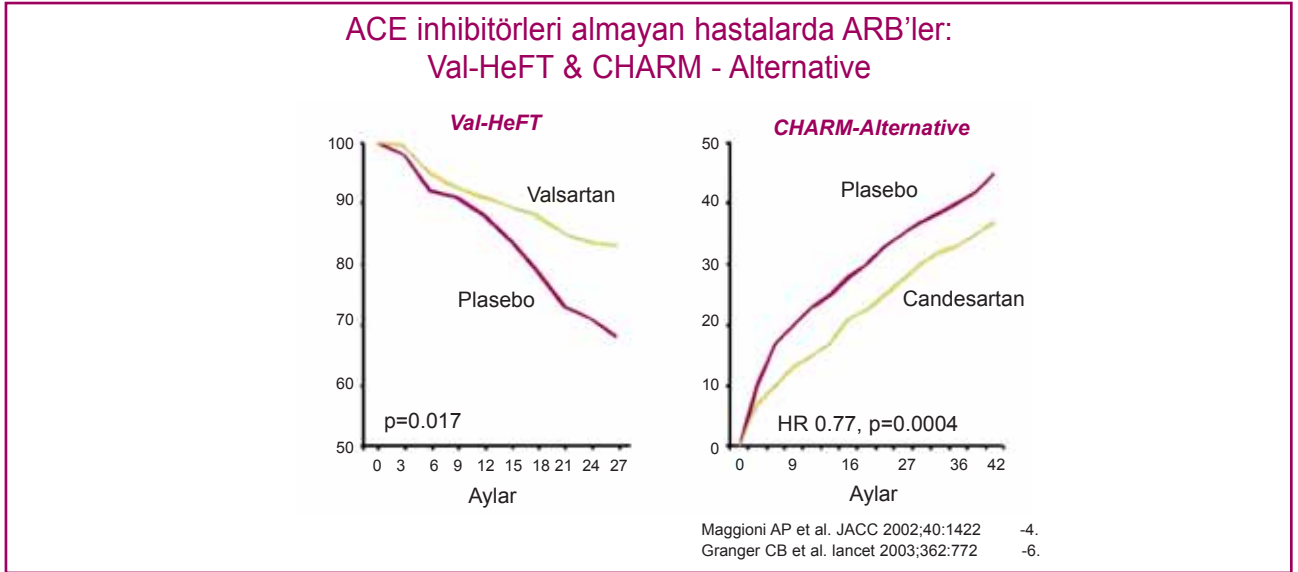
Semptomatik KY'de plasebo ile karşılaştırılan Kandesartan (32 mg günde bir defa) çalışmasında, en az 2 yıl takip edilen hastalarda, median 38 ay takipten sonra mortalite kandesartan ile %23, plasebo ile %25 bulunmuştur (**kombine edilmiş CHARM analizi**; KKY hastalarında kandesartanın mortalite ve morbiditeye etkisi).

Kandesartan grubunda istatistiksel olarak anlamsız çok az kardiyovasküler ölüm (%20'ye karşı, %18) ve anlamlı daha az KY ile hastaneye yatış (%24'ye karşı %20) olmuştur.

Plaseboya göre, daha fazla hastada, renal disfonksiyon, hipotansiyon ve hiperkalemi'ye bağlı olarak olarak özellikle ACEİ veya spironolaktone kandesartan eklenenlerde, kandesartan daha sık bırakılmıştır.

NYHA - fonksiyonel sınıfı II, - IV ve SVEF $\leq$ %40, ACEİ tedavisindeki KY hastalar Kandesartan (hedef doz, 32 mg günde bir defa) ve plasebo tedavisi olarak (ACEİ +ARB ve ACEİ) randomize edilmiştir; medyan 41 ay takip sonrası primer sonlanma noktası (ölüm ve hastaneye KY ile yatış) kandesartan ile %15 anlamlı rölatif risk azalma göstermiştir (%42'ye karşı %38) (**CHARM-Added**; ACEİ de alanda; sistolik disfonksiyona bağlı KKY'de kandesartanın etkisi).

Geçmişteki intoleranstan dolayı ACEİ almayan semptomatik KY ve SVEF $\leq$ %40 hastalar; kandesartan (32 mg günde bir defa) veya plasebo olarak randomize edilmiştir; medyan 33.7 ay takip sırasında kardiyovasküler ölüm veya KY ile hastaneye yatış kandesartan ile %33, plasebo ile %40 olmuştur (**CHARM-Alternative**; sistolik disfonksiyona bağlı KKY'de ACEİ intoleransı olanlarda kandesartanın rolü) (**Şekil 28**).



ŞEKİL 28. KY'de ARB'lerin sağkalım ile kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatışa etkisi: CHARM ve Val-HeFT çalışmasında; valsartan veya plasebo verilerek randomize edilen KY hastalarında Kaplan-Meier analizinde olaysız yaşam beklentisi. **Charm-Alternatif Çalışması:** Kandesartan ile kardiyovasküler ölüm veya KY ile hastaneye yatış.

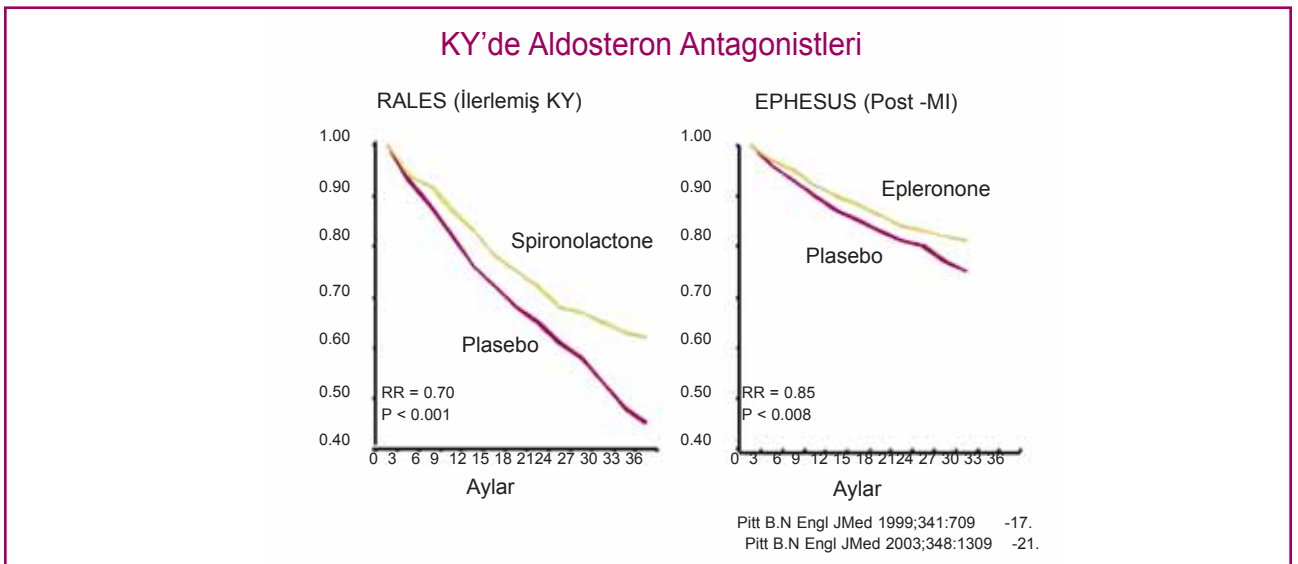
Sistolik fonksiyonu korunmuş KY'de ise 36.6 ay takip sonucunda kandesartan ve plasebo arasında fark bulunmamıştır (CHARM- Preserved; SV fonksiyonun korunmuş KKY'de kandesartanın etkisi). Bununla birlikte, Kandesartan KY ile hastaneye yatışı çok az önlemiştir.

Kaptopril ve Valsartanın etkilerini karşılaştırıldığı SV sistolik disfonksiyonu ile komplike olmuş Mİ hastalarına, AMİ'den 10 gün sonra Valsartan, (valsartan +kaptopril), veya Kaptopril verilmiştir, median 24.7 ay takip sonucunda; gruplar arasında mortalite farkı görülmemiştir. Ancak Kaptopril ve valsartan grubunda ilaç

yan etkisi en fazla olmuştur. Mİ sonrası kardiyovasküler olay riski yüksek hastalarda valsartan en az kaptopril kadar etkili bulunmuştur. Kaptopril ile valsartan kombinasyonu yaşam beklentisini düzeltmeden yan etkileri artırmıştır (VALIANT; KY ile komplike miyokard infarktüsünde valsartan, kaptopril veya herikisinin).

Aldosteron Antagonistleri:

Aldosteronun kalp ve damar sistemi üzerinde spironolakton ile azaltılabilen zararlı etkileri vardır. ACEİ, kulp- diüretikleri ve bazan da digoksin alan ağır KY



ŞEKİL 29. Ephesus (epleronon) ve RALES (spiroolaktan) çalışmalarında, post-Mİ ve ilerlemiş KY hastalarında aldosteron antagonistlerinin etkileri.

hastalarına spironolakton eklenmesinin etkisi; mortalite ve hastaneye yatış belirgin azalmış semptomlarda ise düzelme bildirilmiştir (**Şekil 29**). Bu çalışmada spironolakton ile anlamlı hiperkalemi gelişmemiştir. Bununla birlikte erkeklerin %10'da jinekomasti ve meme ağrısı olmuştur (**EPHESUS**).

- Bu sonuçlar özellikle Bb'leri iyi tolere edemeyenlerde spironolaktonun ağır KY'de yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır.

Yakın geçmişte daha spesifik AA epleronon Mİ sonrası sistolik KY'de değerlendirilmiştir. Post-Mİ hastalarda, ACEİ/ARB ve Bb'ye eklenen epleronon; toplam (her sebepten), kardiyak mortalite ve kombine edilmiş sonlanma noktası (kardiyak ölüm/hastaneye yatış) azalması ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma grubunda ciddi hiperkalemi riski yükseldiği halde hipokalemi oranı düşmüştür (**EPHESUS**) (**Şekil 29**).

BETA-RESEPTÖRLER VE BLOKERLERİ

Beta reseptörler iki alt gruba bölünürler.

Beta-1 reseptörler: Kalp, barsak, böbreğin Renin salgılayan dokusu, gözün aköz sıvısını üreten bölümü, yağ dokusu, ve kısıtlı derecede bronşiyal doku bu reseptörlerin bulunduğu başlıca yerlerdir.

Beta-2 reseptörler: Ağırlıklı olarak bronşiyal ve vasküler düz kaslar, gastrointestinal sistem, uterus, pankreasın insülin salgılayan bölümü ve sınırlı derecede kalp ve büyük koroner arterlerde bulunur. Metabolik reseptörler genellikle beta-2'dir.

Beta-3 reseptörler yağ dokusunda tesbit edilmiştir, bu reseptörler ile iletilen sinyaller kalp yetersizliğinde nitrik oksit oluşumunu artırarak negatif inotropik etkiler gösterir.

Beta Reseptörler ile İlgili Pratik Önemi Olan Notlar:

- Bu dokuların hiçbirisinde sadece bir alt grup reseptör bulunmaz.
- Beta reseptör topluluğu statik değildir, beta-blokerlerin uzun süreli tedavide reseptörlerin sayısı artar.
- Kardiyak beta-2 reseptörlerin sayısı, beta-1 blokajından sonra artar.
- Reseptör topluluğunun yoğunluğu yaşla azalır.

Beta reseptörler hücre membranına yerleşmiştir ve adenil-siklaz sisteminin bir parçasıdır; agonist etki, reseptör bölgesini etkileyen agonist etki adenil-siklazı aktive ederek siklik adenozin-5- monofosfat meydana getirir, bunun beta uyarının intrasellüler habercisi (mes-senger) olduğuna inanılmaktadır.

Kalp beta-1 ve beta-2 reseptörlerini 70:30 oranında ihtiva etmektedir.

Normalde, kardiyak beta-1 adrenerjik reseptörler kalp hızını ve/veya kontraktiliteyi düzenler görünürler, fakat stres durumunda norepinefrin salınımının provakas-

yonu ve kardiyak beta-2 reseptörlerinin uyarılması, kalp hızı ve/veya kontraktilitesine ilave katkı sağlayabilir.

- Kalp yetersizliğinde, kardiyak beta-1 (beta-2 değil) adrenerjik reseptörlerin sayısı ve miktarı azalır (azaltarak- düzenleme; *downregulation*), böylece miyokard beta-1 inotropiklere daha az cevap verir.

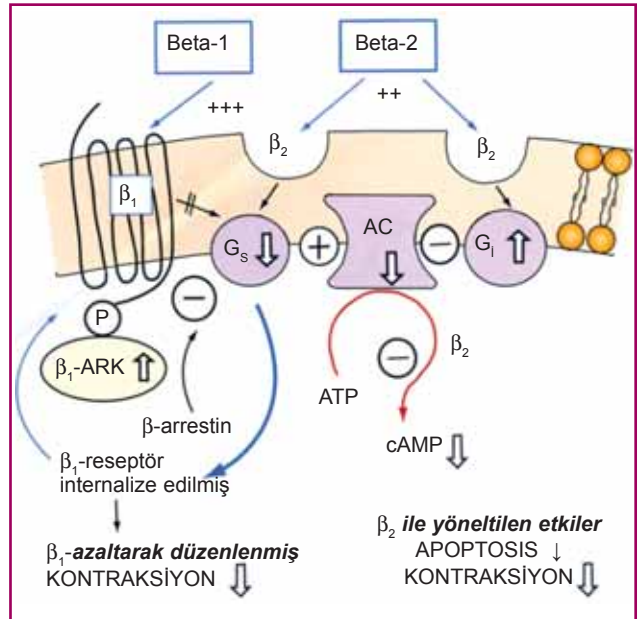
Reseptörlerin Azaltarak Düzenlemesi

(*downregulation; indirgenmesi*):

İnsanda kalp yetersizliğinde, miyokardiyal beta reseptörler uzamış ve fazla beta-adrenerjik uyarmaya "*internalizasyon*" ve azaltarak-düzenleme ile cevap verir. Böylece, beta-adrenerjik cevabı düşer. Bu "endojen antiadrenerjik strateji", kendi-kendini koruyan bir mekanizma olarak görülmelidir (aşırı adrenerjik uyarmanın bilinen uyan etkilerinin ışığında).

Internalizasyonda birinci adım, ilerlemiş KY'deki gibi aşırı beta-1 agonist aktiviteye cevap olarak beta-1 adrenerjik kinaz (*B1ARK*) aktivitesinin yükselmesidir.

B1ARK sonra, beta-1 reseptörlerini fosforile eder ve beta-arrestte Gs (*stimulatory G protein*)'den ayrılır ve internalize olur. Şayet beta-1 uyarma devam ederse, internalize olmuş reseptörler lizozomal yıkım ile hakiki reseptör yoğunluğu kaybı veya azaltarak-düzenlenmeye gidebilir (**Şekil 30**).



ŞEKİL 30. İleri KY'de Beta adrenerjik reseptörler. Beta reseptörlerinin azaltarak düzenlenmesi ve bağlanamama sinyal sistemleri sonucunda siklik AMP düzeyi baskılanır ve kontraktilite azalır, siklik AMP'nin kötü etkilerinden oto-protetif (koruyucu) görünmektedir. (1) Beta-1 azaltarak düzenlenmesi inhibitör β1 ARK-yöneltilen fosforilasyon sonucunda başlar; (2) β-arrestin aktivitesine bağlı, Gs'den β-reseptör bağlanamaması; (3) internalizasyon sonucu β-reseptör azaltarak düzenlenmesi; (4) yükselmiş MRNA aktivitesi sonucunda Gi artışı; (5) β2-reseptörler rölâtif artırılarak düzenlenmiştir ve apoptoza inhibitör etki yapar (yükselmiş Gi ile) (Opie LH. *Drugs for the Heart*. Elsevier Saunders. 2005, p.14).

Bununla birlikte, azaltarak-düzenleme terimi, sıklıkla yakın olarak reseptör cevabının kaybına neden olan herhangi bir adım için de kullanılmaktadır.

Klinik olarak beta reseptörlerin azaltarak-düzenlenmesi, ağır KY'de uzamış beta agonist uyarılma sırasında olur; devam ettirilen dobutamin infüzyonu sırasında, ilacın tedavi edici etkisinin progressif azalması taşiflaksi olarak adlandırılır. Reseptörlerin azaltarak düzenlenmesi için gerekli süre ve olayın şiddeti birçok faktöre bağlıdır, bunlar: İnfüzyonun dozu, hızı, hastanın yaşı ve KKY sonucu önceden varolan azaltarak-düzenlenmiş reseptörlerin derecesi. Örneğin; bu mekanizmaların etkisi ile dobutaminin hemodinamik cevabının 1/3'ü 72 saat sonra kaybolabilir.

KKY'de, dolaşımdaki artmış katekolamin düzeyi ile beta-1 reseptörler azaltarak düzenlenir, buna bağlı beta-1 uyarının hemodinamik etkileri azalır. Kardiyak beta-2 reseptörler ise indirgenmemiştir, bunların rölatif olarak miktarları artsa bile, kavrama mekanizmalarında bazı defektler bulunabilir. Beta-2 reseptör sinyal yolunun faydaları; apoptozisten korunmak gibi etkileri olabilir.

Reseptör artırarak-düzenlemesi (upregulation): Beta-reseptörler, süregelen Bb tedavi sırasında gibi kronik bloke edildiklerinde, sonra beta reseptör sayısı artar. Reseptör yoğunluğundaki bu artış KY'de Bb'lerin kronik KY hastalarında çarpıcı etki ve faydalarını açıklar, (Kısa dönem negatif inotropik etkinin tersine sistolik fonksiyonun düzelmesi).

Bu etki özgün olup diğer ajanlar ile paylaşılmaz (KY mortalitesini düşüren ACEİ'ler gibi).

Beta-Blokerlerin Etki Mekanizması

Beta blokerler (Bb) beta reseptörleri bloke ederler. Katekolaminlere benzerler. Bb'ler rekabetçi (kompetatif) inhibitörlerdir.

Etkileri beta reseptör bölgelerinde beta reseptör konsantrasyonunun oranına bağlıdır.

Kardiyak beta-1 reseptörlerin blokajı, kalp hızı, miyokardiyak kontraktile ve kardiyak kasılma hızında azalmaya sebep olur. Sistolik kan basıncı ile çarpılmış kalp hızı (hız-basınç ürünü), dinlenim ve egzersiz sırasında düşer; bu etkinin yansıması azalmış miyokardiyal oksijen ihtiyacıdır (anginanın kontrol edilmesinde önemli etki).

Bb'lerin in vitro temel antiaritmik etkisi, faz-4 diastolik depolarizasyonun depresyonudur. Bb'ler artmış katekolaminlerin meydana getirdiği aritmilerin durdurulmasında etkilidir. Bb ile AV düğümdeki maksimum impuls trafiği azalır, ve ileti hızı yavaşlar. AV düğümünde re-enterinin (yeniden-giriş) sebep olduğu paroksizmal supraventriküler taşikardi sıklıkla Bb'ler ile durdurulur, aynı zamanda atriyal flutter ve atriyal fibrilasyonu da yavaştlar. Ventriküler aritmilere etkisi

değişkendir; ventrikül aritmisine, miyokardiyal iskemi-de sıklıkla görülen yükselmiş sempatik aktivite neden olmuşsa, aritmeyi durdurulabilir.

Bb'ler, jukstaglomerüler aparatustan Renin salınımı düşürerek Renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesini azaltırlar. Ayrıca, beta blokaj ANP, BNP (atriyal ve beyin natriüretik peptid) düzeylerini artırır.

Bb'ler vazokonstriktör sempatik sinir aktivitesini engeller; bu etki onların antihipertansif etkilerinden sorumludur. Non-intrensek sempatomimetik aktivitesi (non-İSA) olan ajanların kullanılması ile kalp debisi düşer ve normale göre hafifçe düşük seyredir. Sempatik vasküler direnç akut olarak yükselir fakat uzun süreli tedavide normale yakın düzeylere düşer.

Bb'lerin Klinik Olarak Faydalı Diğer Mekanizmaları

Plazma endotelin-1 düzeylerinde karvedilol ile düşme ve buna bağlı endotelinin neden olduğu kardiyak nekrozda inhibisyon (apoptozis) gösterilmiştir.

Nebivolol gibi vazodilatör Bb'ler ile endotelyal- arginin-nitrik oksid yolunun uyarılması bildirilmiştir.

Artmış ANP, BNP beta-1 reseptörlerini artırarak düzenler (upregüle) ve uyarıcı anti-beta-1 reseptör antikörlerini inhibe eder.

- **Kalp Yetersizliğinde Beta Bloker Tedavinin Olası Faydalı Hücrel Etkileri**
- Beta-1 reseptörlerin artarak düzenlenmesi (upregulation).
- Gs (stimulatuar G protein) ve Gi (inhibitör G protein) anormalliklerinin düzeltilmesi.
- Sitolik kalsiyum yüklenmesine karşı korunma.
- Metabolik kaynak kullanımının Yağ asitlerinden glikoza kayması.
- Renin salınımının azalması.
- Miyosit hipertrofinin önlenmesi.
- Antioksidan etkiler.
- Apoptoziste azalma.
- Antiaritmik etkiler.

Bb İlaçların Dozajı için Uyarılar:

Bb'lerin tedavi edici cevabı; ilacın oral dozu veya plazma düzeyleri ile lineer korelasyon göstermez. Absorbsiyon derecesindeki farklılık ve karaciğer metabolizmasındaki değişkenlikler öngörülemez plazma düzeylerine sebep olabilir. Aynı kan düzeyi, kişiye özel sempatik ve vagal tonusa ve beta reseptör miktarına bağlı olarak hastadan hastaya farklı kardiyovasküler cevap ortaya çıkarılabilir.

Doz: Angina, hipertansiyon veya aritmeyi kontrol edebilmek için dozu titre edilmelidir.

- Dozu; kalp hızı dinlenimde 50-60/dk, ve egzersizde <110/dk'ya ulaşana kadar ayarlanmalıdır.

Propranolol dozu çok değişkendir (120-480 mg/gün), sebebi oldukça değişken ilk-geçiş karaciğer metabolizmasıdır. Verilen dozla, plazma düzeyi 20 kat değişkenlik gösterebilir.

Kanıtlanmış kalp-koruyucu (KK) etkisi angina veya hipertansiyonu kontrol etmek için gerekenden farklı olabilir.

Etkili KK dozu (post-Mİ hastalarda kalp ölümünü önlediği gösterilen doz gibi): Timolol için 10-20 mg/gün, ve propranolol içinse 160-240 mg/gün arasındadır. Bb dozu mümkünse KK aralığında tutulmalıdır.

- Angina, hipertansiyon veya aritmileri daha iyi kontrol etmek için kullanılan doz KK dozunun üzerine yükseltilmelidir (Timolol için: >30 mg/gün, propranolol: >240 mg/gün), ancak bu dozların karşılığı yan etkilerinden dolayı hasta kötü olabilir; özellikle dispne, kalp yetersizliği ve aşırı yorgunluk gibi yan etkileri artabilir. Yüksek dozlarda Bb'ler "pozitif zararlı" da olabilir; örneğin, hastaların bazıları semptomlarının %75 kontrol edilmesinden memnun olabilir, gerekiyorsa Bb'lere daha fazla tedavi ajanı eklenebilir. Hasta büyük ölçüde rahatladığından, anginal ağrı veya yüksek kan basıncı yüzünden korku dolu değildir (ölüm korkusu).
- Beta bloker tedavi, kardiyak ölümlü önler, bunu sadece belirli dozlarda yaptığı gösterilmiştir.

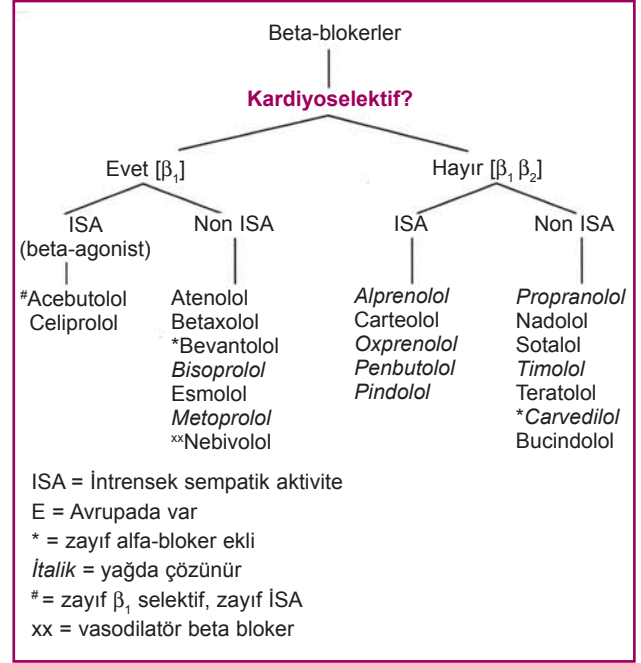
Beta blokerlerin tümü birbirinin aynı değildir; algılanan farklılık önemli olabilir. Sadece bisoprolol, karvedilol, metoprolol, propranolol ve timololun yaşamı uzattığı gösterilmiştir.

- Hastalardaki farklı düzeydeki sempatik tonustan (dolaşımdaki ve aktif beta reseptör bağlanma bölgelerindeki katekolaminler) dolayı, yeterli beta blokaj yapabilmek için hastaya göre farklı ilaç konsantrasyonları gerekebilir. Bb'lerin plazma düzeyleri aktif metabolitlerini göstermez, dolayısı ile ilacın etkisi gösterilen yarılanma ömründen daha uzun sürebilir.

Yaygın karaciğer metabolizmasından dolayı, Propranolol 4-6 hafta alındıktan sonra stabil plazma düzeyi sağlanır.

Timolol ve Pindololun %60'dan azı metabolize olduğundan, sabit plazma konsantrasyonuna daha kolayca erişilir. Propranolol 6 hafta günde 3 defa verilmeli ondan sonra günde iki defa alınmalıdır.

Atenolol, Nadolol ve Sotalol böbrekten hemen hemen hiç değişmeden atılırlar. Renal yetersizlikte aşağıdaki gibi dozlarının değiştirilmesi gerekir: Kreatinin klirensi: 20-40 ml/dk 24 saatte normal dozun yarısı; kreatinin klirensi <20 ml/dk: Her 48 saatte bir normal dozun yarısı verilmeli.



ŞEKİL 31. Beta Blokerlerin Farmakolojik özelliklerine göre sınıflaması. (Khan G. Cardiac Drug Therapy. Saunders, 2003, p-13).

Türkiyede İlaç Piyasasında Bulunan Bb'lerin Oral Dozları (Günlük; Başlama ve İdame Dozlar):

Atenolol: 50, 50-100 mg. Bisoprolol: 5, 5-15 mg. Karvedilol: 12.5, 25-50 mg. Metoprolol: 50-100, 100-300 mg. Propranolol: 40-120, 40-240 mg. Sotalol: 80-160, 160-320 mg. Timolol: 5-10, 20-30 mg.

- İntravenöz dozlar:** Esmolol: 3-6 mg/1 dk, sonra 1-5 mg/dk.
Metoprolol: 5 mg; 1 mg/dk, gerekiyorsa 10-15 mg'a kadar, 5 dakika aralarla tekrarlanır.

Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri ve Klinik Anlamı

Klinikte kullanışlı sınıflama; kardiyoselektifliğe ve beta agonist (İSA; intensek sempatomimetik aktivite) özelliğine göre yapılmıştır (Şekil 31).

Kardiyoselektiflik:

Beta-1 reseptörleri bloke eden ilaçları kapsamaktadır, dolayısı ile akciğerler ve kan damarlarında bulunan beta-2 reseptörler ayrılır.

Akciğerlerde az miktarda beta-1 reseptör bulunur. Yüksek dozlarda tüm Bb'ler, beta-2 reseptörlerini de bloke ederler. Selektiflik küçük dozları kapsamaktadır, anginayı azaltmak ve hipertansiyonu kontrol etmek için gereken dozlarda kaybolabilir.

Atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol ve nebivolol; akciğerlerdeki beta-2 reseptörlerini çok az bloke

ederler; dolayısı ile tam kardiyospesifik değildirler. Duyarlı kişilerde bronkospazmı hızlandırabilirler. Nebi-velol, bisoprolola göre çok daha fazla beta-1 selektiftir. Diğerleri ise hafif- zayıf selektiftir.

- 1. Bronkospazm:** Duyarlı hastalarda kardiyoselektif ajanlar bronkospazmı presipite edebilir ve bu non-selektif ilaçlardan farklı değildir; şayet kardiyoselektif ilaç verilince ile bronkospazm oluşmuşsa, hasta beta-2 stimülana (salbutamol) cevap verecektir. Nonselektif ilaçlar (pindolol gibi) ile bronkospazm meydana gelmişse, spazm beta-stimülanlara daha dirençlidir.
 - Beta blokerler bronşiyal astma, ağır kronik bronşit veya amfizemde verilmemelidir. Bu hastalarda alternatif ilaçların kullanılması daha akıllı bir davranıştır.
 - Hafif kronik bronşitte Bb kullanılabilmesi için gerekli kriterler : (a) Zorlanmış respiratuar volum: >1.5 L. (b) Bronkospastik hastalık için, geçmişte hastane acil- bölümü veya muayenehanede tedavi olmamak.
 - Şayet hasta hafif bronşitse, ve angina tedavisi için beta bloker gerekiyorsa tedaviye bisoprolol veya metoprolol ile başlanmalıdır. Şayet bronkospazm meydana gelirse salbutamol (salbuterol) tedaviye eklenmeli, veya beta bloker kesilmelidir.
 - Bisoprolol, kardiyoselektifitesi en fazla olan Bb'dir ve KOAH'ta metoprololdan daha güvenlidir. İnsanda atenolola göre beta-1 selektifliği iki kat daha yüksektir.
- 2. Periferik vasküler hastalık (PVH):** Şayet PVH'de beta blokerler gerekiyorsa, kardiyoselektiflerin kullanılması daha güvenlidir (metoprolol veya atenolol). Vazodilatasyona da sebep olan karvedilol veya busindololun da PVH'de rolü olabilir.

Bir çalışmada Bb'lerin intermitan topallamayı (kladikasyon) kötüleştirdiği gösterilememiştir. Ancak PVH bulunan hastaların koroner kalp hastalığı (KKH) riski yüksektir, bu hastaların tümünde birinci derecede Bb indikasyonu vardır. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmada atenolol ile PVH kötüleşmemiş, kaptopril alan hastalarda ise istatistiksel anlamsız %48 daha fazla ampütasyon olduğu bildirilmiştir (UKPDS. BMJ 1998;317:703).
- 3. Hipoglisemi:** Hipoglisemi katekolamin salımını uyandırır ve kan şekerini yükseltir. Hipoglisemiden düzelme nonselektif Bb'ler ile gecikir. Nonselektif Bb'ler ile tedavi gören insülin-bağımlı diyabetiklerde hipoglisemi insidensi daha yüksektir, ayrıca nonselektif ve selektif Bb'lerin herikisi de hipogliseminin terleme dışındaki semptomlarını değiştirir.

İskelet kasındaki lipoliz ve glikoliz esas olarak beta-2 reseptörler tarafından yönetilmektedir. Nonselektif Bb'ler ile, egzersizin neden olduğu hipoglisemi görülmesi daha olasıdır. İnsülin sekresyonu-

nu muhtemelen beta-2 reseptörler yönetmektedir. Glikoz-sülfanilüre tarafından uyarılan insülin sekresyonu Bb'ler tarafından inhibe edilir. Nonselektif Bb'ler, kan glikozunu 1.0-1.5 mmol/L artırabilir. Bu nedenle, diyabetik hastalarda kardiyoselektif Bb'ler seçilmelidir.

Önemli tavsiye: KOAH, diyabet ve PVH olanların tedavisinde kardiyoselektif Bb'lerin kullanılması rölafif olarak güvenlidir.

- Beta-2 reseptörler katekolamin uyarılması geçici hipokalemi meydana getirebilir.
- Bundan dolayı, beta-2 reseptörleri ayrı tutan (kapsayan) kardiyoselektif ilaçlar, AMİ sırasında artmış katekolaminlere cevap olarak serum potasyum düzeyini sabit sürdüremezler.
- Nonselektif ilaçlar, çok yüksek derecede kalp-koruyucu etkiye sahiptirler; karvedilol, metoprololun kardiyak ölümü önlediği gösterilmiştir.

İntrensek Sempatomimetik Aktivite

İSA, kısmi agonist aktiviteyi göstermektedir, primer agonistler epinefrin ve isoproteranol'dür. Küçük agonist aktiviteye sahip Bb'ler (beta-reseptörlerini uyarmakta hem de bloke etmektedirler): Alprenolol, asebutolol, celiprolol oksiprenololdür.

İSA'lı Bb'lerin bradikardi insidensi rölafif olarak daha düşüktür. Pratikte Bb seçiminde minor avantaj sağlar.

Anginalı hastalarda İSA'lı Bb ile kalp hızı hafif düşer veya değişmez, daha yavaş kalp hızı fiziksel aktivite sırasında daha az ağrı meydana getirebilir.

Bunlarla hız-basınç ürünü anlamlı düşürülemeyebilir. Dinlenimde miyokardiyal oksijen tüketimi de İSA'lı Bb'ler ile genellikle azalmamıştır.

İSA'lı Bb'ler istirahat anginası ve düşük düzeyli egzersizde oluşan angina da bir avantaj sağlamaz, bunların kalp- koruyucu faydalı etkisi yoktur.

- Bb'lerin İSA'sı ventriküler fibrilasyon eşiğinde de kötü etkiler meydana getirebilir (eşiği düşürerek VF gelişimini kolaylaştırır). Bununla birlikte zayıf İSA'lı Asebutololun kardiyak ölümü önlediği gösterilmiştir.

Egzersiz taşikardisini kısıtladıklarından, dinlenimde kalp hızının rölafif olarak düşük olması (50-60/dk ve fazlası) arzu edilmeyen hastaların tedavisinde bu ilaçlar minör rol oynayabilir. Bu altgrupta hasta sinüs sendromu (HSS) bulunanların ekarte edilmesi önemlidir, HSS'de tüm Bb'ler kontrindikedir.

İSA'lı ajanlarla renin sekresyonu değişmeden kalır veya yükselmiş olabilir. Su ve tuz retansiyonu ödeme sebep olacak kadar artabilir. Kısmi agonist aktivitesi olan Bb'ler ile periferik vasküler komplikasyonların sıklığının daha az olduğu gösterilememiştir.

- Asebutolol (çok zayıf İSA) hariç, İSA'lı ajanlar yukarıda bahsedilen gerekçeler ve kalp-koruyucu olmadıklarından dolayı kalp hastalıklarında (iskemik, kalp yetersizliği, aritmiler) tavsiye edilmemektedir.

Membran Stabilize Eden Aktivite (MSA)

Kinidine- benzer lokal anestetik etkidir, MSA'nın klinik önemi yoktur, yalnız, trombositlere ve glokom tedavisinde etkisi olabilir. Bb'lerin Antianginal, antiaritmik ve kalp koruyucu özellikleri ile ilişkili değildir. Bb'lerin büyük bölümünden farklı olarak, Timolol ve Betaxololun MSA'sı yoktur. Gücünün fazlalığı ve anestetik etkisinin olmamasından dolayı glokomun tedavisinde etkili olan ve yüzyel (damla) kullanılabilen tek güvenli Bb'lerdir.

- MSA tirotoksik krizin tedavisinde önemli görünmektedir (Propranolol en etkili).

Bb'lerin Renin'e Etkisi:

Beta-1 reseptör blokajı ile jukstaklomerüler apparatus hücrelerinden renin salımı baskılanır. Bunun sonucunda renin- anjiyotensin sisteminin aktivitesi düşer.

- Bb'ler KY veya Mİ'de ACE inhibitörlerinin yaşam kurtaran etkilerini artırır.

Lipid Çözünürlüğü

Lipid-çözünürlüğü yüksek Bb'ler; karvedilol, propranolol, timolol ve metoprolol; bunlar beyinde yüksek konsantrasyonda bulunup karaciğerde metabolize edilirler. Atenolol ve sotalol lipid- çözünür değildirler ve karaciğerde metabolize olmazlar, suda çözünürler, böbrekten atılırlar ve yarılanma ömürleri uzundur. Timolol ve pindololun %50'si karaciğerde metabolize olmakta, %50'si böbrekten atılmaktadır.

- Beyin/plazma oranı propranolol ile 15/1, metoprolol ile 3/1, atenolol ile 1/8'dir.

Yağda-çözünmeyen Bb'lerin santral sinir sistemi (SSS) yan etkilerinin sıklığı daha düşüktür (rüyaları, uykuyu etkilemesi, çok süratli/seri mental reaksiyonların bozulması, depresyon, yorgunluk, ve impotans gibi).

Doza bağlı olarak, lipid çözünür olmayan ilaçlar bile, beyinde çok süratli/seri mental reaksiyonları bozacak yeterli konsantrasyona ulaşabilir.

Atenolol, propranolola göre daha az SSS yan etkilerine sebep olur. Timolol ve atenololun, pindolol ve propranolola göre daha az acayip ve tuhaf rüyalara sebep olduğu gösterilmiştir.

- Yağda-çözünür Bb ajanların, yüksek beyin konsantrasyonları, suda-çözünürler göre hipotalamustan sempatik boşalımı daha iyi bloke eder. Dolayısı ile bunlar kardiyak ölümlerin önlenmesinde daha etkilidirler. Bisoprolol, %50 lipofiliktir ve karaciğerden metabolize olur, sitokrom yoluna (P-450 3A4) girmez.

Plazma Volumu

Kalp debisinin düşmesi, genellikle plazma volumunun yükselmesi ile takip edilir. Bb'ler plazma volumunda azalmaya sebep olurlar; fakat bunun kesin sebebi bilinmemektedir. Pindolol ise plazma volumunu artırabilir.

Karaciğer Metabolizması

Propranolol, oxprenolol ve metoprololun karaciğerden ilk-geçiş metabolizması yüksektir. Asebutolol, aktif metaboliti suda-çözünür diasetolola metabolize olur ve böbrekten atılır. Atenolol ve sotalol karaciğerde metabolize olmazlar.

Bb'lerin ilk-geçiş metabolizması hastalar arasında büyük değişiklikler gösterir, buna bağlı olarak ilacın etkili dozu değişebilir (özellikle propranolol).

- Sigara içilmesi, karaciğerde ilacın metabolizmasını engeller, propranolol ve karaciğerde metabolize olan diğer Bb'lerin etkisini azaltır.

Kan Biyokimyası ve Arterlere Etkileri

Trombositler; anjinal hastalarda katekolaminlerin neden olduğu hiperagregasyon propranolol ile normalleşir. Trombosit agregasyonunun adenozin difosfat, katekolaminler, kollagen, veya trombinin neden olduğu ikinci basamağı propranolol ile inhibe edilebilir.

Propranolol trombositlerden serotonin salımını bloke ederek ve trombositlerin kollajene yapışmasını inhibe edebilir.

- Bu faydalı etkiler propranolol ve diğer Bb'lerin mutlak klinik dozlarında saptanabilir.

HDL-C; Bb'lerin HDL-C'yi düşürerek ateroskleroza artırdıkları ima edilmiştir. Propranolol HDL-C düzeyinde hafif düşme meydana getirir (%7), ancak ateroskleroza artırdığı kanıtlanamamıştır (örneğin 55 mg/L'den 50 mg/L'ye düşüşün), ateroskleroz progresyonuna hiçbir etkisi yoktur (bazı çalışmalarda HDL₂ değişmemiştir). Trigliseritlere etkisi ise değişkendir. Asebutolol ile anlamlı lipid değişikliği görülmemiştir. Bisoprolol yüksek derecede beta-1 selektif olup HDL-C'yi anlamlı düşürmez.

Arterler; kardiyak kontraksiyon gücü ve hızı, kalp hızı ve hız-basınç ürünü ve (kalp hızı X zirve hızı)'nı düşürürler; sonuçta arteriyel duvarın hemodinamik stresi azalır (özellikle arter dallarında). Bu etki aterosklerotik süreç ve plak rüptürünü azaltabilir.

Koroner kan akımı; diyastolik koroner pefüzyon zamanını ve koroner kan akımını artırır, çünkü bradikardi diyastolik dolun zamanını uzatır.

Bu ilaçlar iskemik kalp hastalığı ve anginada çok faydalıdır; kan sunumunu artırır, ayrıca miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. **Koroner arterde hidrolik stresin düşmesi, plak rüptürü ve yırtılmasında koruma sağlayabilir.**

Serum potasyum düzeyine etkisi: Bb tedavi sırasında, epinefrin aktivasyonun beta-2 reseptörler ile yönetilen ve potasyumu ekstrasvasküler sıvıdan hücre içerisine taşıyan sodyum-potasyum ATPaz pompasının blokajı sonucunda serum potasyumu hafif yükselir. Stres sırasında, serum potasyumunun 1.0 meq/L'ye kadar düştüğü gözlenmiştir; potasyum konsantrasyonunda bu düşüş, beta-2 reseptör blokajı ile önlenabilir.

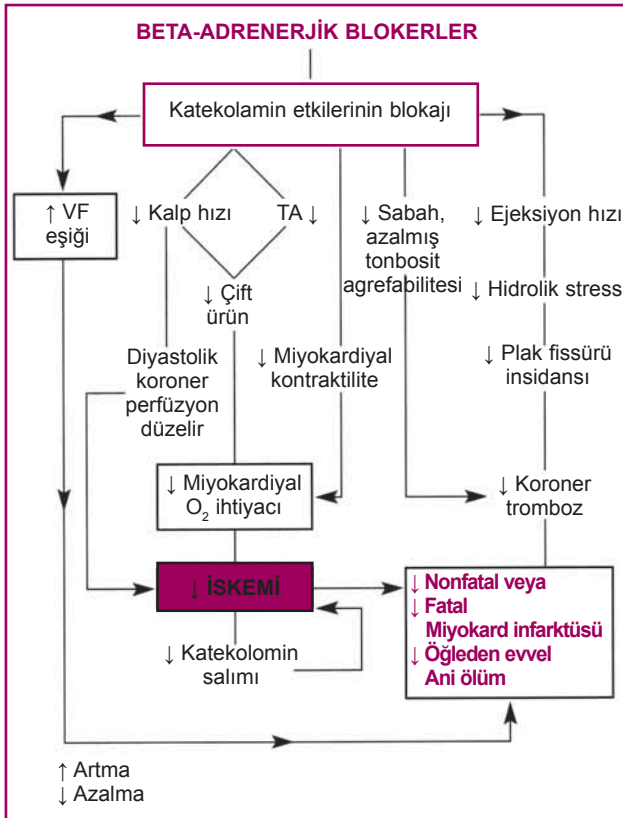
- *Stres ve muhtemelen AMİ sırasında serum potasyum konsantrasyonundaki oynamaların önlenmesinde nonkardiyoselektif ajanlar selektiflerden daha üstün olabilir.*

Beta-Adrenerjik Blokajın Faydalı Etkileri:

Bu faydalı etkilerin dış hatları **Şekil 32'**de gösterilmiştir.

Kalp hızının düşmesi diastolik intervalı uzatır ve koroner arterlerin diastolde daha iyi dolmasına imkan sağlar. Bu etki angina hastasında egzersiz sırasında özellikle önemlidir.

- Hız-basınç ürünü düşmüştür, böylece oksijen isteğinin daha fazla azalması sonucunda iske mi düzelir.
- Ani kalp ölümünü azalttığı gösterilmiştir. Sigara içen veya içmeyenlerde ani kalp ölümü timolol ile %67 düşmüştür (**Timolol Norwegian Study**), ayrıca toplam mortalite de timolol ile %36 azalmıştır.



ŞEKİL 32. Beta adrenerjik blokajın yararlı etkileri (Khan MC, Saunders, 2005, p.3).

Bb'lerin bu faydalı etkileri postinfarkt hastalarda da kanıtlanmıştır propranolol ile mortalite oranı %26 düşmüştür (**BHAT**).

- Fatal aritmilerin azalması ve VF eşiğinin yükselmesi, rahatsız edici benin ventriküler ve supraventriküler aritmilerin iyileşmesi birçok çalışmada tesbit edilmiştir.
- Miyokardiyal kontraksiyon hızı ve gücünün azalması sonucunda miyokardiyal oksijen ihtiyacı düşer, ayrıca aortik disseksiyon tedavisinde önemli olan aortik basıncın yükselme hızı düşer. Beta blokaj aortik dilatasyon hızını yavaşlatır ve Marfan sendromu hastalarında aortik komplikasyonların gelişimini azaltır.
- Ejeksiyon hızının düşmesi arteriyel duvardaki hidrolik stresi azaltır, bu etki ateroskleroz bölgesinde önemlidir. Bu mekanizma ile plak rüptürü insidansı düşer ve böylece hastayı koroner trombus gelişimi ve fatal veya nonfatal infarktüstten koruyabilir.
- Bb'ler, katekolaminlerin neden olduğu sabahın erken saatlerindeki trombosit agregasyonunu önleyerek, AMİ insidansının sabahın erken saatlerinde yaptığı zirveyi düşürebilir.
- Düşük kalp hızı değişkenliği postinfarkt hastalarda mortaliteyi öngörür. Metoprolol ve atenolol koroner kalp hastalarında kalp hızı değişkenliğini artırır.
- Ani kalp ölümünde Bb'lerin olumlu etkisi kalp hızının azalması ile ilgili olup, kalp hızını düşüren Bb'ler ile gösterilmiştir. Pindolol'un (orta derece İSA'lı), istirahatte bradikardik etkisi yoktur, ani ölüm veya mortalite oranlarını düşürmemiştir. Asebutolol (hafif İSA'lı), postinfarkt hastalarda toplam mortalite oranını %48 ve kardiyovasküler mortaliteyi %58 düşürmüştür.

KY'de Kronik Adrenerjik Beta Blokajın Muhtemel Hemodinamik Faydaları:

- Ventriküllerin yüklenme durumlarını (duvar stresi, dolum basınçları) etkiler ve değiştirir.
- Negatif kronotropik etkiler.
- Miyokardiyal kontraktileti düzeltir.
- Lusitropiyi düzeltir.

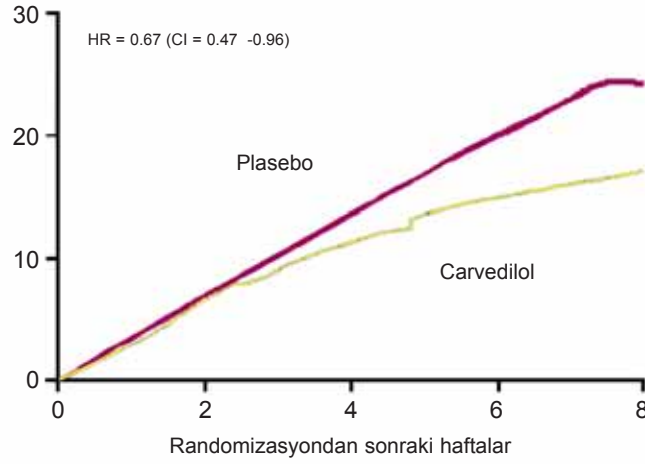
Kalp Yetersizliğinde Beta Bloker İndikasyonu:

Kalp yetersizliğinde, sempatik aşırı aktivasyonunun zararlı etki potansiyeli iyi belirlenmiş ve anlaşılmıştır; ve Bb'ler bu sempatik aşırı-aktivasyonu engeller. Dolayısıyla ile KY'de, yavaşça ve dikkatle titre edilmiş Bb'ler toplam mortaliteyi anlamlı derecede azaltır (bisoprolol, metoprolol, karvedilol).

Karvedilol, NYHA sınıf-II, -III hastalarda mortalite ve tekrarlayan KY ile hastaneye yatış riskini azaltmıştır.

- Bb'lerin, SV disfonksiyonlu NYHA sınıf I-III KY hastalarındaki indikasyonu yeni onaylanmıştır.

KOPERNİKUS: Yüksek Riskli Hastalarda Ölüm, Hastaneye yatış, veya İlacın Kesilmesi



Krom H. et al. JAMA 2003;289:754-6.

ŞEKİL 33. KOPERNİKUS Çalışması.

- Karvedilol, sınıf-IV KY hastalarda ciddi olayları anlamlı azaltmıştır, böylece indikasyonu NYHA sınıf -I'den sınıf -IV kompanse olmuş KY hastalarına kadar genişletilmiştir (**KOPERNİKUS**) (Şekil 33).
- İlginç olarak, düşük- doz Bb'ler verilenlerde, yüksek- doz verilenlere benzer risk azalması sağlanmıştır (**MERİT- HF**).

Özellikle kronik KY hastalarında uzun dönem Bb kullanımı sırasında görülen ve bir bölümü mortalite ve morbiditeyi etkilemeyen, ancak yaşam kalitesini bozan yan etkilerin bulunmasına dikkat edilmelidir (**Tablo 28**).

® **Pratik tavsiyeler:** Uyarılar ve kontrindikasyonlar dikkate alındığında Bb'ler rölatif olarak güvenli ilaçlardır.

Klinik kullanımdan dikkat edilmesi gereken pratik ipuçları aşağıda sunulmuştur:

TABLO 28. Beta blokerlerin yan etkileri

- **Kardiyovasküler:** KY'nin presipitasyonu, hipotansiyon, AV blok, ağır bradikardi, soğuk-ekstremiteler, intermitan-topallama, raynaud fenomeni ve dispne meydana gelebilir.
- **Santral sinir sistemi:** Depresyon olabilir, özellikle propranolol ile psikoze meydana gelebilir. Baş dönmesi, kuvvetsizlik, yorgunluk, etkili rüyalar, insomnia ve nadiren işitme kaybı olabilir, gözyaşı kuruluğu bildirilmiştir.
- **Gastrointestinal:** Bulantı, kusma ve epigastrik sıkıntı gelişmesi muhtemeldir.
- **Deri, Genitoüriner:** Döküntüler ve psoriasisin kötüleşmesi, libidonunun kaybolması, ve impotans (diüretik alanlarda daha sık). Seksüel disfonksiyonunun gerçek insidansı %1-5 arasındadır. Ereksiyon problemi Bb alanlarda %5.5, diüretik kullananlarda ise %19.6 bildirilmiştir. Çok nadiren retroperitoneal fibroz bildirilmiştir (atenolol, metoprolol, sotalol, pindolol, asebutilol ile). Pozitif antinükleer- antikorlar bildirilmiştir. Lupusa-benzer sendrom seyrek. Timolol ve propranolol ile postMI yapılan çalışmalarda iyi seçilmiş hastalarda, 1-2 yılda KY insidansı artmamıştır.

- Dekompanse Sınıf IV KY hastalarında tavsiye edilmezler. AMİ ile bulunan KY'nin birkaç gün içerisinde tedavive kompanse olması kontrindikasyon değildir. Sınıf I-III KY hastalarında hayatlar kurtardığı tesbit edilmiştir.
- **Ciddi kardiyomegali** rölatif kontrindikasyondur.
- **SVEF <%20** hastalarda tavsiye edilmemektedir.
- **İleti defektleri;** ikinci- veya üçüncü derece AV blok ve semptomatik bradikardi kontrindikedir.
- Bronşiyal astma kontrindikasyondur. Kronik bronşit ve amfizem bunların ciddiyetine ve beta blokaj gerekliliğine bağlı olarak rölatif kontrindikasyonlardır.
- Ağır rinit, rölatif kontrindikasyondur.
- **Tedavinin birdenbire kesilmesi önlenmelidir.** Tedavinin akut durdurulması ile anginanın kötüleşmesi veya AMİ'nin presipite olması meydana gelmiştir, seyrek de olsa, hasta uyarılmalıdır. Bu sendromun, İSA'lı pindolol ile seyrek görüldüğü söylenmiştir. Cerrahi öncesi tedaviyi birdenbire kesmeyin. Şayet

Bb'yi kesmek gerekiyorsa, dozu 2-3 haftada tedricen yavaşça azaltılmalıdır. Bu dönemde egzersizin en aza indirilmesi hastaya tavsiye edilmelidir. Nitratlar ve/veya kalsiyum antagonistlerinin kesilme fazı sırasında ilave edilmesi gerekebilir.

- **Hipoglisemiye meyilli insülin- bağımlı diyabet**, rölatif kontrindikasyon gösterilmiştir.
- **Raynaud dahil ağır PVH**, kontrindikasyondur.

Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kanıtlanmış Beta Blokerler:

Karvedilol

Etkisi: Karvedilolun alfa-1/beta blokaj oranı 1/10'dur. İlacın yetersizlik kalbinde azalarak- düzenlenmiş (down-regüle) miyokardiyal beta reseptörlerini artırarak düzenleyerek ventrikül fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir.

İndikasyonları: Sınıf I-III kalp yetersizliğinde indikasyon almıştır (**US Carvedilol heart failure study**). NYHA Sınıf-II hastalarda tedavi sırasında hastaneye yatışı %27 ve mortalite riskini %65 azaltmıştır. NYHA sınıf-IV dekonpanse hastalarda kontrindikedir. Ayrıca; astma, ciddi KOAH, ikinci, üçüncü-derecede AV bloklarda ve hasta sinüs sendromunda da ilaç kontrindikedir.

- Klinik olarak ortaya çıkmış karaciğer harabiyeti bulunan hastalarda karvedilol kullanılması tavsiye edilmemektedir. Karvedilol ile hafif karaciğer hasarı bildirilmiştir. Karaciğer hasarı kanıtları bulunanlarda; ilaç durdurulmalı ve tekrar başlanmamalıdır.
- NHA sınıf -IV hastalar; stabilize olduktan ve sıvı fazlalığından kurtulduktan sonra karvedilol 3.125 mg doz ile başlanabilir ve birkaç haftada yavaşça dozu yukarıya doğru titre edilebilir.

Dozajı: Başlangıçta 3.125 mg; ondan sonra günde iki- defa 6.25 mg; haftalar içerisinde günde iki- defa 25 mg'a kadar titre edilir.

Önemli tavsiyeler: Dozu yükseltilmesi bireyselleştirilmeli. Titrasyon hipotansiyon ve bradikardinin oluşmasına da bağlıdır.

- Karvedilola başlamadan önce digoksin, diüretik ve ACE inhibitörü veya Anjiyotensin-II Reseptör Blokerlerinin dozları stabilize edilmelidir.
- Başlangıç dozunda 2 hafta günde iki defa 3.125 mg, sonra tolere edebiliyorsa günde iki defa 6.25 mg. Dozu daha sonra hastanın tolere debildiği en yüksek doza doğru her 4 haftada iki-katına yükseltilir.

Hastada, her yeni doz başlandıktan bir saat sonra baş dönmesi ve göz kararması ve hipotansiyon kontrol edilmelidir.

- **Maksimum doz:** Vucut ağırlığı 85 kg üzerinde olanlarda: günde iki defa 50 mg, ağırlığı 85 kg'dan az olanlarda: günde iki defa 25 mg'dır.

- Karvedilolun emilim hızını yavaşlatarak ortostatik etkilerinin sıklığını azaltmak için yiyecekler ile birlikte alınmalıdır.
- Şayet vazodilatasyon semptomları olursa (baş dönmesi ve gözkararması gibi) diüretik dozu, sonra ise gerekiyorsa ACE inhibitörünün dozu azaltılmalı, hastanın semptomları halen geçmemişse karvedilol dozu düşürülür. Kalp yetersizliğinin semptomlarının kötüleşmesi (ödem ve hastanın klinik durumunun ağırlaşması, kilo artışı, nefes darlığı), diüretik dozunun artırılması ile tedavi edilmelidir, semptomlar buna rağmen devam ediyorsa karvedilolun dozu düşürülmelidir.

Metoprolol

Metoprolol- hemisüksinat, etki süresi 24 saattir, etkisinin erken- sabahta oluşan şiddetli katekolamin yükselmesi ve artmış fatal Mİ tehlikesini de kapsamı önemlidir.

- Bu ilaç, formüle- edilmiş süreğen-salımlı diğer metoprolollerden (metoprolol-tartarat) daha üstündür, çünkü bu formüllerin etkisi 24 saatlik periyod süresince devam etmeyebilir.

Metoprolol beta-1 kardiyoselektiftir. Bronkospastik hastalığı bulunanlarda dozunun günde 150 mg altına düşürülmesi, nonselektif Bb'lerin eşdeğer dozuna göre göre daha az bronkospazm meydana getirir. Şayet bronkospazm presipite edilmişse; hasta beta-2 uyarınlara cevap verecektir (bronkodilatasyon), oysa nonselektif Bb'ler kullanıldığında cevap kötü olur. Kardiyoselektiflik, labil diyabetiklere verildiğinde avantajlar sunabilir.

AMİ sırasında, metoprololun VT insidensini azalttığı görülmüştür (**Göteborg metoprolol**), buna bağlı olarak miyokard infarktüsünün erken fazında (1-90 gün) metoprololun yaşam beklentisine faydalı etkisi gösterilmiştir. 90 günlük tedavi süresince metoprolol mortalite %36 düşmeye sebep olmuş ve bu fayda bir yıl devam etmiştir.

Metoprolol atenolola göre daha az sedasyon ve uyku haline sebep olur.

İlave olarak, yağda-çözünür olduğundan, suda çözünenlere göre daha fazla kalp-koruyucu görünmektedir, beyinde daha düşük konsantrasyonda bulunur.

- NYHA sınıf- 1 – III kalp yetersizliği hastalarında indike olduğu saptanmıştır (**MÉRIT- HF**).

Dozu: (a) Metoprolol tartarat: Başlama dozu günde iki- defa 25 mg. Hedef dozu; günde iki-defa 50 mg.

(b) Metoprolol hemisüksinat. Başlama dozu günde bir-defa 25 mg. Maksimum günde bir-defa 200 mg.

Bisoprolol

Beta-1 selektifitesi yüksektir, metoprololdan daha kardiyoselektiftir. Atenololdan beta-1 selektifitesi iki-kattan fazladır; 10 mg dozu 100 mg atenolola eşdeğerdir. Yarılanma dozu 12-14 saattir, etki süresi uzun olup, 24 saat ötesine sarkar. Bisoprolol %50 lipofilik (karaciğerden

metabolize olur) ve %50 hidrofilitiktir (böbrekten atılır). Doze edildikten sonra (etkili doza ulaşıldıktan sonra) beyin konsantrasyonu değişmez; beyin konsantrasyonu metoprolol ve propranololdan daha düşük, fakat atenololdan daha yüksektir.

Dozu: Başlama dozu; günde bir-defa 1.35 mg. Hedef dozu; günde bir-defa 10 mg.

SV disfonksiyonunda, bisoprolol toplam mortaliteyi %32, ani ölümü %45 anlamlı düşürmüştür, KY kötüleşmesi ile hastaneye yatış ise %30 azalmıştır (**CIBIS -II**).

Özetlenmiş Beta Blokerler

İskemik kalp hastalığı, aritmiler ve hipertansiyonda rolleri iyi tesbit edilmiştir. Beta blokerler (Bb) kalp hızını, kontraktileti ve buna bağlı miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır; kalp hızındaki azalma diyastol sırasında koroner akımın artmasını sağlar, bu miyokardın oksijen sunumunu artırır (Bb'lerin iskemik kalp hastalığı tedavisindeki katkılarından biri). Bundan başka Bb'lerin Mİ sonrası iskemiyin tekrarlamasını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Santral etki ile kan basıncı düşürmektedir, bu etkinin bir bölümünden düşmüş kalp debisi sorumludur.

Beta blokaj KY'de mantıklı bir tedavi görünmektedir, sempatik sinir sisteminin kronik aktivasyonuna sebep olan durumlarda verilir.

- Bb'ler kullanımının KY'nin tüm evrelerinde mortalite ve morbidite sonuçlarına olumlu etkisi gösterilmiştir.

Etki mekanizması: Normal miyokard üzerinde negatif inotropik etki gösterir, yetersizlik miyokardının ise fonksiyonunu düzeltir.

Devamlı hiperadrenerjik durum KY gelişmesinin merkezindeki faktördür. Kronik KY'de beta-1 adreno-reseptör duyarlılığının azaldığı, beta blokaj ile bunun yükseldiği gösterilmiştir. Aşırı sempatik uyarılma beta-blokaj ile iyileşen miyosit apoptozisine neden olabilir. İlave diğer mekanizmalar; daha iyi kalsiyum yüklenmesi (yoğun yükü önlemek) veya miyosit içerisinde gen ekspresyonunu değiştirmek.

Kalp Yetersizliğinde Beta Bloker: İlk çalışmalar-da(1970), semptomatik konjestif kardiyomiyopatide klinik ve hemodinamik düzelme bildirilmiştir. Özellikle, tedavi öncesinde SV fonksiyonu kötü olan hastalarda Mİ sonrası propranolol verilmesi faydalı bulunmuştur (**BHAT**).

Dilate kardiyomiyopatide metoprolol tedavisi ile fonksiyonel ve yaşam kalitesinde düzelme sağlanmıştır (**MDC**).

Post-Mİ hastalarda ACEİ'lerin yaşam beklentisi ve SV genişlemesi; birlikte ACEİ ve Bb alanlarda yaşam beklentisinde düzelme ile SV remodelinginde azalma

saptanmıştır, (**SAVE**; postMİ EF<%40 hastalarda, 42 ay takipte mortalite Bb hastalarında plasebo ve ACEİ'den bağımsız daha düşük. Bb ve ACEİ kombinasyonu ile maksimal fayda sağlamıştır).

Büyük çalışmaların çoğunda ACE inhibitörlerine Bb ilave edilmesi, yaşam beklentisi ve semptomatik düzelmede anlamlı fayda sağlamıştır.

Ağırlıklı hafif- orta KY'de karvedilol ile mortalite ve hastaneye yatışlarda anlamlı düzelmiştir (**US karvedilol çalışması**).

Hafif- orta KY'de Bisoprolol, ve ağır KY'de kontrollu salınlı metoprolol ile mortalite ve hastaneye yatışta benzer azalma bildirilmiştir (**CIBIS- II, MERİT- HF**).

- Tüm Bb'lerin KY'de klinik sonuçları benzer şekilde düzelttiği sanılmamaktadır. Özellikle busindolol (intrensek sempatik aktivite ve vazodilator edici özellikli) orta- ciddi KY'de mortalite azalması ile ilişkili bulunmamıştır (**BEST**).

Beta bloker seçmek: Metoprolol ve bisoprolol kar-diyo-selektif Bb'lere örnektir, ve beta-1 adreno-reseptörleri rölaf olarak beta-2 alttıpe göre daha fazla bloke etmektedir. Bu ilaçların nonselektiflere göre havayolu obstrüksiyonuna etkileri daha az belirgindir, bunlar bir de alfa-1 reseptörleri bloke ederek vazodilatör kapasiteyi artırıp periferik damar hastalarında faydalı olabilir. Kronik kalp yetersizliği tedavisinde Karvedilolun (Hedef doz: Günde iki defa 25 mg) mortalite faydasının metoprololdan (metoprolol tartarat; 50 mg günde iki) anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir; 54 ay tedavi süresinde toplam (her sebepten) mortalite karvedilol ile %34, metoprolol ile %40 bulunmuştur (**COMET**).

Pratikte Kullanımı: KY hastasının Bb tedavi başlama-ndan önce ve sonrasında dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kontrindikasyonlar: Klinik olarak anstabil KY hastaları (kanıtları; artmış vucut ağırlığı veya KY semptomlarının kötüleşmesi, tedavi stratejisinde İV diüretik veya inotropikler gerekmesi); reversibl havayolu hastalığının kanıtı, hipotansiyon (SKB <85 mmHg), veya yüksek-derece AV blok bulunanlar.

Bb'ler semptomların kötüleşmesine sebep olabilir, bundan dolayı başlama dozu küçük olmalıdır, hasta olası semptomlardan haberdar edilmelidir. Başlanan tedavi ile semptomların birkaç hafta geçmeden düzelmeyeceği hastaya söylenmelidir. Özellikle yaşlı ve ağır derece (NY-HA-II, -IV) KY hastalarının Bb'lerin maksimum dozlarını iyi tolere edemediği bildirilmiştir, herşeye rağmen bu hastalar submaksimal dozlardan fayda görmektedirler, submaksimal doz kesilmesi ise mortaliteyi artırmıştır (**CIBIS -II**). Bb'ler ACEİ ve digoksin tedavisine eklenebilir, özellikle ACEİ dozu düşük toleranstan dolayı submaksimal ise.

KY'DE FAYDASI KANITLANMIŞ TEDAVİLERİN YORUMU VE KAYNAKLARI

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

RAAS, tuz ve su retansiyonunun düzenlenmesinde işleyen en önemli mekanizmadır. ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliği hastalarında çok faktörlü faydaları vardır; RAAS antagonizmi ve dengeli arteriyel ve venöz vazodilatasyon. Daha ötesi, ACE inhibitörleri kininaz II'yi de bloke eder; bu enzim bradikininin parçalamakta ve anjiyotensin I'i II'ye çevirmektedir (yukarıdaki bölüme bakınız). Direkt ACE inhibitör etkisi, ve/veya artmış bradikinin düzeyi, faydalı pleitropik ve anti-inflamatuar etkileri yöneten nitrik oksit ve prostasiklin salımına neden olur.

Ağır derece hasta kalp yetersizliği hastalarında (NYHA sınıf -IV), enalapril kullanılması ile mutlak mortalite riskinde diğer tedavilere göre %18'lik emsalsiz düşüş sağlanmıştır (**CONSENSUS**).

- Mortalite azalması ile yansıyan klinik fayda genel görüşe göre, norohormonal kompensatuar sistemlerin bloke edilmesi sonucunda elde edilmiştir (özellikle RAAS zinciri). Norohormonal blokajın hemodinamik etkilerin ötesindeki faydalarını gösteren ve "hormonal hipotezi" daha fazla destekleyen kanıt; enalapril ile karşılaştırılan hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonuna göre (direkt etkili vazodilatörler); enalapril ile, NYHA sınıf-II, -III hastalarda mortalitede daha büyük düşme sağlanmıştır (**V-HeFT-II**).

Enalaprilin değerlendirildiği çalışmada: Asemptomatik veya minimal semptomatik NYHA sınıf-I,-II hastalarda (-*Korunma*); ve de SVEF <%35 hafif- orta derecede konjestif kalp yetersizliğinde, NYHA sınıf-II, -III (-*Tedavi*) hastalarda; bazal ilaçlara (genellikle diüretikler ve digoksin) Enalapril dahil edilmiştir (**SOLVD**). Bu iki bacaklı çalışmada mortalite ve morbidite anlamlı derecede enalapril ile düşmüştür (önemli olarak: AMİ gibi major iskemik olaylar veya anstabil angina ile hastaneye yatış). Major iskemik olaylarda azalma, kalp yetersizliği ile hastaneye yatış dahil diğer morbid olayların herbirinin azalmasına göre daha vurgulayıcıdır.

Asemptomatik KY hastalarında, ACE inhibisyonunun KY'nin ilerlemesinin yavaşlatmasında rolü olduğu-nun kanıtı: Konjestif kalp yetersizliği morbiditesi (KY ile hastaneye kabul) ve mortalitesi ile kombine edilmiş sonlanma noktası ACE ile anlamlı azalma göstermiştir (**SOLVD- Korunma bacağı**).

Klinik kullanımda hafif-orta kalp yetersizliğinde ACEİ'ler nefes darlığını ve hastaneye yatış sıklığını azaltmıştır, ancak egzersiz toleransında düzelmedeki rolleri iyi tanımlanamamıştır.

ACE inhibitörlerinin faydalı etkileri "sınıf" etkisi ile ilişkilidir.

ACE inhibitörleri kalp yetersizliğinde uzun dönemde diüretiklerden daha önemlidir. Bundan dolayı, konjestif durumlar azaltıldığı zaman, diüretik tedavinin ikinci plana alınması daha uygundur; bu durumda yüksek doz diüretiğe devam edilmesi veya sadece diüretik verilmesi yerine; almayanlarda ACE inhibitörlerine başlanmalı ve almakta olanlarda ise ACEİ tedavi diüretikler ile birlikte sürdürülmelidir.

İlerlemiş KY ile ilişkili olan kardiyorenal disfonksiyondan dolayı (azotemi, elektrolit bozukluğu), prognozu da kötü olan bu hastaların ACE inhibitörü titrasyonuna engel olabilir. Oysa ki, yüksek doz ACE inhibitörünün düşük hedef doza kıyasla potansiyel daha fazla morbidite faydası gösterilmiştir.

Klinik pratikte, ACEİ'lerin özellikle KY hastalarında kan basıncı düşürmesinden ve böbrek fonksiyonunu kötüleştirmesinden korkulduğundan ACE inhibitörlerinin düşük dozlarda (kanıtlanmış hedef dozun altında) kullanımı siktir ("Kabul edilemez hata"). Bunun önlenilmesi için; SV disfonksiyonu ve kalp yetersizliği bulunan hastada optimal kan basıncı tanımlanmalıdır. Tartışmalı konu; doğru olarak hedef basınç kolayca tanımlanamamaktadır: Anlamlı ortostatik semptomlar veya renal disfonksiyon olmadan hastanın tolere edebildiği en düşük kan basıncı (her spesifik tabloda en iyisi).

- Kaptopril akut olarak kullanılabilir, agresif diüretik tedavisi sırasında bazen verilmeyebilir. Ancak, önce düşük dozlar kullanılmalı, sonra yavaşça daha yüksek dozlar hedeflenmelidir. Hasta etki süresi kısa olan bu ilacı alabildikten sonra ilaç kompliyansını düzeltmek için uzun etkili ACEİ'lere geçilmesi mantıklıdır. (lisinopril, enalapril, perindopril gibi).
- ACE inhibitöründen sonra ortostatik hipotansiyon gelişme riski olanlar; hiponatremi, azotemi, agresif diürece bağlı volem kaybı ve ortostatik baş dönmesi ve senkop hikayesi olan hastalardır.

Bu hastalarda mantıklı tedavi stratejisi: İlaça düşük dozlarda başlayıp sonra yavaşça yüksek dozlara doğru titre etmektir.

- ACE inhibitörü tedavisinde elektrolit düzeyleri ve renal fonksiyon için hedefler:

Serum magnezyum: >1.8 mg/dL; potasyum: 4.0-5.5 mEq/L; sodyum: 135 mEq/L veya daha fazla; kreatinin: <3.0 mg/dL. Magnezyum verilmesi hipokaleminin kontrolüne da yardım edebilir.

ACEİ'ler ile tedavide, ilacın yan etkilerinin sonucunda ilaç %9 ve 15 sıklıkta kesilmiştir; enalapril ile ortostatik hipotansiyon %15, renal fonksiyonun kötüleşmesi ve azotemi %4, %5 ve hipokalemi %2 saptanmıştır (**SOLVD**).

Diğer yan etkileri; döküntüler, anemi (eritropoetin supresyonu). Anjiyonörotik ödem %0.4 sıklıktadır.

Konjesyon olmadan kuru, kesik kesik öksürük %5 sıklıktadır (bradikinin etkisi). Öksürüğe bağlı olarak ilaç kesilmeden önce dikkat edilmeli ve öksürük sebebinden emin olunmalıdır (kalp yetersizliği sonucunda pulmoner hipertansiyon ve pulmoner konjesyonu veya birlikteki KOAH bu hastalarda önemli öksürük sebepleridir).

- ACE inhibitörü intoleransında alternatif olarak Valsartan veya Kandesartan gibi ARB verilmesi desteklenmektedir.

Anjiyotensin-II Reseptör Blokerleri

Spesifik ARB'ler, ACE inhibitörlerine alternatiftir. Kalp yetersizliğinde zamanla ACE inhibitörleri ile inkomplet RAAS blokajın sağlanması veya yan etkilerinden olayı hastalar tarafından iyi tolere edilememelerinden dolayı alternatif olarak kullanılan ARB'ler klinikte en az ACE inhibitörleri kadar faydalı olabilir.

- Alternatif non-ACE veya doku şimaz- bağımlı yollar anjiyotensin-II oluşturabilir; dolayısı ile ACE inhibitörü ile uzun süre tedavi gören KY hastalarında dolaşımda anjiyotensin- II ve aldosteron düzeylerinde yükselme meydana gelebilir ("*kaçış fenomeni*").
- ARB'ler, ACE inhibitörleri ile aktive edilen siklooksigenaz yollarında veya bradikinin üretiminde etkili olmadığından, bunların ACEİ'lere göre daha iyi tolere edilebilecekleri (bradikinin olumsuz etkileri) ve daha komplet RAAS blokajı sağlayabilecekleri umulabilir (Bradikininin olumlu etkileri gözardı edilirse).

Öncü ARB'lerden Losartan ACE inhibitörlerine benzeyen kısa- dönem hemodinamik etkiler meydana getirmiştir (preload ve afterload'ta düşme ve kalp debisinde artma). Bundan öte, hipertansif hastalarda SV hipertrofini Atenolol'a göre daha fazla geriletmiştir (**LİFE**).

Yaşlı, hafif-orta (NYHA- II, -III) sistolik kalp yetersizliği (yaklaşık EF %30) hastalarda Losartan ve kaptoprile bağlı sürekli renal disfonksiyon sıklığı 48 haftalık takipte benzer (%10.5) bulunmuştur; KY'li yaşlı hastalarda beklenen yaşam beklentisi faydası karşılaştırıldığında her sebepten (toplam) mortalite veya ani ölüm ve resüsite olmuş arrest iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (**ELİTE**). Kronik kalp yetersizliği ve postinfarktüs kardiyak disfonksiyonda ARB ve ACE inhibitörlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (**ELİTE-II**, **OPTİMAL**). Buna karşılık, bu çalışmalarda Losartan kaptoprile göre hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir.

Günümüzde, ACE inhibitörü intoleransı olan kalp yetersizliği hastalarında Kandesartan ve Valsartan, bu amaçlı kullanımda faydalı olduğundan indikasyon almıştır (*N Engl J Med* 2001;345:1667-75, *Lancet* 2003;362: 759-766).

- ARB'lerin diğer tedavilere eklenmiş faydalı etkilerini açıklamak için; %35'i Bb'de alan hasta grubunda Valsartan ACE inhibitörüne ilave edilmiştir. Valsartan kombine edilmesi sonlanma noktasını (mortalite ve morbidite) anlamlı olarak düşürmüş, KY ile hastaneye yatışı azaltmıştır. ACE inhibitörü tedavi zemininde Valsartan ilave edilmesi ile kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları da düzelmiştir. Esasen, yaşam beklentisinde düzelme özellikle zeminde Bb kullananlarda görülmüştür (**Val-HeFT**).
- Kandesartan ile de benzer sonuçlar alınmıştır; yüksek oranda zeminde Bb kullanan EF'si düşük ($\leq$ %40) semptomatik KY hastalarında, Kandesartan tümüyle (her sebepten) mortaliteyi ve hastaneye KY ile yatışı rölatif olarak anlamlı düşürmüştür (**CHARM**) (**Şekil 28**).

ARB kullanan SV disfonksiyonlu hastalarda ACE inhibitörüne göre; egzersiz toleransı, fonksiyonel kapasite sınıfı, veya yaşam kalitesi faydasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (**RESOLVD**).

- ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonu ile tekbaşına ACEİ tedavisine göre SV volumları ve nörohormonal düzeyler daha fazla azalmıştır (*JACC* 2002; 40:970-5).

ARB'lerin yan etkileri ACE inhibitörlerinkine benzerdir; heriki ilaç da anjiyonörotik ödem ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

- SV sistolik fonksiyonun düzelmesine sağladığı katkı ve zararlı remodelinginin önlenmesinin mekanizması; ACEİ- ARB kombinasyonuna ilave edilmiş metoprolol ile anjiyotensin- II ve renin düzeylerinde daha fazla düşme sağlanabilmesidir (Daha tam RAS blokajı).

Beta Blokerler:

Beta-bloker (Bb) kullanımını ilk desteleyen veriler, propranolol ve timolol'un miyokard infarktüsü sonrası saptanan pozitif etkileri olup; yaşam beklentisi ve major iskemik olaylarda düzelme ile ilişkilidir.

Dilate kardiyomiyopatide Beta-1 selektif Bb Metoprolol tartarat ile plasebo karşılaştırılmış; Bb'ler ile semptomlar düzelmiş, kombine sonlanma noktası ise (yaşam beklentisi ve transplantasyon ihtiyacı) az miktarda düşürülmüştür (**MDC**).

Kapsamlı anti adrenerjik (beta-1 ve alfa-1 adrenerjik bloker) Karvedilol ile yapılan, plasebo- kontrollu randomize edilmiş çok merkezli çalışmaların toplanmış sonuçlarının analizinde; her sebepten mortalitede %33 risk azalması gösterilmiştir (*N Engl J Med* 1996;334:1349-55).

Karvedilolun hastanın semptomları üzerine etkisi değişkendir; bazı çalışmalarda egzersiz toleransının düzeldiği gösterilememiştir. Buna karşılık diğer çalışmalarda kardiyak performansı, konjestif yetersizlik sempo-

tomları ve NYHA fonksiyonel sınıflamasının düzeldiği ima edilmiştir, hastanın genel olarak kendini daha iyi hissetmesi karvedilol ile artmıştır.

- Post-infarkt SVEF ≤ 40 bulunan hastalara başlanan ACEİ'ye karvedilol ilave edilmesi ek fayda sağlamıştır, özellikle; karvedilol tekrarlayan infarktüsü %41, her sebepten mortaliteyi %23 azaltmıştır, bunlara SV remodelinginde gerileme de eşlik etmiştir (**CAPRICORN**). Bu çalışmadaki hastaların durumları, kritik olsa bile, ilaç dikkatle titre edildiğinde hastalar Bb'leri tolere edebilmiştir, özellikle, mortalite riski karvedilol ile %35, ölüm veya hastane yatışının kombin edilmiş riski %34 azalmıştır.

Nebivolol ise her sebepten mortalite ve kardiyovasküler hastane yatışların rölatif riskini yaş, cinsiyet ve SVEF'sinden bağımsız %14 düşürmüştür (**SENIOR**). Ancak Busindolol ile ise mortalite azalması busindololdan yana olsa dahi, istatistiksel anlamlı düzeye ulaşamamıştır (**BEST**).

- Günümüz stratejilerinde KY'de; hasta klinik olarak stabil ve konjesyonlu değilse Bb başlanmalıdır. Vazodilatör etkili nonselektif Karvedilolun tercih edilmesi, ima edilmektedir. Beta-1 selektif Bb metoprolol hemisüksinat, sıklıkla kalp yetersizliği tablosunda kullanılır. Ancak, Atenolol ve kısa etkili Metoprolol-tartarat fazla tavsiye edilmemektedir (**COMET**).
- Bb tedavi ilacın düşük dozda başlanmalı: Karvedilol; 3.125 mg günde 2 defa. Metoprolol süksinat; günde bir defa 25 mg; titrasyon süresi 4-6 haftadır; bazı hastalarda dozu artırmak için daha fazla zamana ihtiyaç olabilir.
- “Sonucu-görerek doz titrasyonu” faydalı olabilir; sabah- akşam dozlarının herikisini de artırmadan önce, ilacın akşam verilen dozunu artırmak daha mantıklıdır. İlerlemiş KY hastalarında kan basıncı sınırda olduğundan; bunlarda Bb başlamadan önce diüretiklerin ihtiyaç duyulan en düşük dozuna inilmelidir. KY hastalarının yaklaşık %70'i (≤ 80) Bb'leri iyi tolere edebilir. Birlikte kronik akciğer hastalığı olanlarda (KOA); obstrüktif hastalığın ciddiyetinin tayin edilmesi ve bu ilaçların kullanılmasını belirleyebilmek için akciğer fonksiyon testlerinin istenmesi faydalı olabilir.

Aldosteron Reseptör Antagonistleri:

Aldosteron, su ve tuz retansiyonu ile ilişkili olup kardiyovasküler sistemde kollajenin depolanmasına neden olabilir. Bununla birlikte geçmişte spironolakton gibi ilaçlar potasyum- kaybettirmeyen diüretikler olarak düşünülmüş, daha sonra bu sınıf ilaçlar nörohormonal antagonistler arasında yerini almıştır.

Aldosteron antagonistlerinin (AA) etkilerinden sorumlu bazı mekanizmalar; miyokardiyal ve vasküler remodelingin inhibisyonu, kan basıncının düşürülmesi, kollajen depolanmasının ve miyokardiyal sertliğin azaltılması, hipokalemi ve aritmilerin önlenmesi, nitrik oksit sentezinin düzenlenmesi ve immuno-modulasyondur.

- Kılavuzlara uygun olarak, Aldosteron reseptör antagonistlerinin indikasyonu ilerlemiş kalp yetersizliği hastalarına saklanmıştır. Bu tavsiyede esas alınan **RALES** çalışmasının (NYHA-IV ve geçmişte-IV ve halen NYHA-III semptomları olan ilerlemiş KY hastalarındaki aldakton) sonuçlarıdır. Bu çalışmada, kulp- diüretikleri, ACEİ ve digoksin almakta olan SVEF ≤ 35 hastalara spironolakton veya plasebo verilmiştir; spironolakton grubunda mortalite riski %30 civarında düşmüş (**Şekil 29**), ayrıca ani ölüm, progressif kalp yetersizliği, hastaneye yatış, kollajen miktarı ve esasen hastaların semptom yükü azalmıştır (**RALES**).

- Daha selektif aldosteron antagonisti eplerenon, akut miyokard infarktüsünden 3-14 gün sonra semptomatik kalp yetersizliği gelişen hastalarda kullanılmış, %75'i Bb'li optimal tedavi almakta olan hastalara ilave edilmiştir; her sebepten mortalite %15, kardiyovasküler ilişkili ölüm ve hastaneye yatış %13 anlamlı olarak azalmıştır. Halihazırda optimal tedavi almakta olan (ACEİ/ ARB ve Bb, statin, aspirin ve reperfüzyon) hastalarda her sebepten mortalitede %26 azalma olmuştur (**EPHESUS**).

Heriki çalışmada da AA ile hiperkalemi riski plaseboya göre anlamlı artmıştır.

Sonuç olarak: AA kullanımında hasta seçimi ve monitörizasyonu için temel prensipler:

- a. Şayet başlangıçta serum potasyum konsantrasyonu 5.5 mEq/L'den yüksek, veya kreatinin klirensi <30 mL/dk ise Aldosteron reseptör antagonistleri kon-trindikedir.
- b. Yaşlılar ve diyabetik hastalarda renal fonksiyonun kötüleşme riski yüksek olduğundan; bu hastalar AA'nın yan etkilerine daha hassastır.
- c. Birlikte kullanılan NSAİİ veya SOX-2 inhibitörleri, potasyum desteği kesilmeli ve ACE inhibitörlerinin dozu ayarlanmalıdır (AA başlamadan önce veya başlarken). Bu uyarıları dikkate almadan AA kullanılması ve izleme döneminde önerilere ve takip protokoluna tam uyulmaması, klinik pratikte AA'ların ciddi yan etkilerine sebep olabilir (renal yetersizliğin kötüleşmesi, hiperkalemi gibi).

Diğer RAAS blokerleri gibi, AA'da hiperkalemi ve renal disfonksiyona neden olabilir (hatta ACEİ ve/veya ARB'lerden daha fazla). Serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilmektedir.

2006-AMERİKA KALP YETERSİZLİĞİ CEMİYETİNİN (HFSA) KALP YETERSİZLİĞİ KILAVUZUNUN TEDAVİ ÖNERİLERİ:

2006 HFSA Comprehensive Heart failure practice Guidline. Journal of Cardiac Failure 2006;1q2: e2- e122

ACE İnhibitörleri (ACEİ)

- SV sistolik disfonksiyonuna bağlı Tüm kalp yetersizliği hastalarında, semptomatik olsun olmasın renin-anjiyotensin sistemini inhibe etmek için ACE inhibitörlerinin kullanılması için zorlayıcı kanıtlar vardır (verilmelidir).
- Kronik veya posMİ SV disfonksiyonunun herikisinde de mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.
- SVEF $\leq$ %40 olan semptomatik ve asemptomatik tüm hastalarda rutin kullanımı önerilmiştir.
- ACE inhibitörleri klinik çalışmalardaki gibi titre edilmelidir, tolere edilebiliyorsa Bb (beta blokerler)'in dozunun yükseltilmesi sırasında birlikte titre edilmeli.
- Aşağıdaki koşullarda diğer tedavilerin ACE inhibitörlerinin yerine geçmesi önerilmiştir:
 - ACE inhibitörleri öksürük nedeni ile tolere edilemiyorsa ARB'ler önerilir.
 - ARB tolere edemeyen hastalarda hidralazin ve oral nitrat kombinasyonu düşünülebilir.
 - Hiperkalemi veya renal yetersizlik nedeniyle hastada ACE inhibitörleri intoleransı varsa, benzer yan etkilerin ARB'ler ile de yaşanması olasıdır; bu olgularda hidralazin ve oral nitrat kombinasyonu düşünülmelidir.

Adrenerjik Reseptör Blokerleri (Bb)

ACE inhibitörleri ile birlikte bu sınıf ilaçlar, SV sistolik disfonksiyonun günümüzdeki rutin tedavisidir.

Bu tedavi KY hastalarının büyük bölümünde iyi tolere edilmiştir (diyabet, KOAH ve periferik damar hastalığı gibi komorbid durumlar olsa dahi).

- SVEF $\leq$ %40 KY'de önerilir.
- Bb ve ACE inhibitörleri kombinasyonu, SVEF $\leq$ %40 asemptomatik hastalarda rutin tedavi olarak önerilir.
- Kalp yetersizliği yakın zamanda dekompanse olmuş hastalarda, volum durumu optimal hale getirildikten ve İV diüretikler ve inotropik ilaçlar dahil vazoaktif ilaçlar sorunsuz olarak kesildikten sonra, bunlara Bb tedavi başlanması önerilir. Mümkün olduğunda Bb tedavi, stabil hastalarda düşük dozlarda, çıkıştan önce ve/veya hastanede başlanmalıdır.
- SV diyastolik disfonksiyonu bulunanların büyük bölümüne Bb tedavi önerilir (birlikte diyabet, KOAH veya periferik damar hastalığı olsa bile).
- Bb tedavi tekrarlayan hiperglisemi, astma, veya dinlenimde bacak iskemisi bulunan diyabetik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Belirgin bradikardide (<55 /dk) veya belirgin hipotansiyonda (SKB <80 mmHg) Bb başlanmıyorsa daha büyük dikkat gösterilmeli ve hasta yakından izlenmelidir.

- Aktif bronkospazm bulunan astmada Bb önerilmemelidir.
- Bb'lerin düşük dozda başlanması ve dozunun yavaşça yükseltilmesi önerilir; tipik olarak 2 haftadan önce artırılmamalı.
- KY'de etkili dozu 8-12 haftada sağlanır.
- Doz yükseltilmesi sırasında, KY semptomlarının kötüleşmesi veya diğer yan etkilerinin gelişmesi durumunda; birlikte kullanılan diüretik tedavi veya vazoaktif ilaçların dozlarının ayarlanması gerekir. Şayet yan etkiler ilaçların ayarlanması ile çözülmüşse, daha sonra Bb dozu, hastanın tolere edebildiği veya önerilmiş maksimum dozlara doğru yükseltilir; yükseltme sırasında; daha uzun aralıklara ihtiyaç olabilir, bu sırada Bb dozunda geçici düşürme, nadiren tedavinin kesilmesi gerekebilir.
- Kronik idame tedavisi sırasında KY'de gelişen semptomatik kötüleşmede, hastaların çoğunda Bb tedaviye devam edilmesi önerilir.
- Bu durumda geçici doz azaltılması düşünülebilir.
- Semptomatik kötüleşen hastalarda tedavinin birdenbire kesilmesi yasaklanmalıdır. Şayet kesilmiş veya azaltılmışsa, hasta hastaneden çıkmadan önce Bb tekrar yerine konmalı ve dozu tedricen artırılmalıdır.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

ACE inhibitörleri ve ARB'ler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini farklı mekanizmalar ile inhibe ederler. ACEİ'ler, anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye (A-II) çevrilmesinden sorumlu ve değişik kininlerle de ilgili olan enzimi bloke eder, kronik tedavi sırasında anjiyotensin-II düzeyi ACE inhibitörleri ile tamamen bloke edilemez. ARB'ler ise, A-II'nin üretiminin kaynağından bağımsız A-II'nin AT1 reseptörleri üzerindeki etkisini bloke eder.

Kronik KY hastalarında ACEİ'ye ARB eklenmesi renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde ilave blokaj sağlar; eklenmiş fayda gösterilmiştir. ARB'ler ACEİ'yi tolere edemeyenler tarafından iyi tolere edilmiştir (intoleransın primer nedenleri; öksürük, deri döküntüleri, ve anjiyoödem).

Heriki ilacın da kan basıncı, renal fonksiyon ve potasyum üzerinde benzer etkileri vardır.

- ACEİ'lere, hiperkalemi, renal yetersizlik ve diğer sebeplerden dolayı intoleransı olan, SVEF $\leq$ %40 semptomatik ve asemptomatik hastalarda ARB'lerin rutin olarak verilmesi tavsiye edilir.
- Aşağıdaki durumlarda ACEİ'lerden ziyade başlama tedavisinde ARB'ler düşünülebilir:

- Post Mİ KY.
- Kronik KY ve sistolik disfonksiyon.

- ACEİ'ler ile anjiyoödem deneyimi olan hastalarda, ARB düşünülmelidir.
- Yakında geçirilmiş AMİ ve SV disfonksiyonunda ACEİ ve Bb tedavisine, ARB'lerin rutin olarak ilave edilmesi tavsiye edilmemelidir.

Aldosteron Antagonistleri (AA)

KY patofizyolojisinde, aldosteronun sürekli aktivasyonu önemli rol oynayabilir. Bununla birlikte ACE inhibisyonu geçici olarak aldosteron sekresyonunu düşürür, burada hormonun üretimi için A-II'den farklı uyarı da söz konusudur (inkomplet aldosteron inhibisyonu, aldosteron kaçağı gibi). Aldosteronun ACE inhibisyonu öncesi düzeyine hızlı dönüşü AA ile gösterilmiştir.

Standart tedavi almakta olan post Mİ KY hastalarının AA'lar etkili görülmüştür.

AA'ların, spironolakton ile görülen bazı yan etkileri epleronon ile önlenmiştir, fakat yine de kreatinin klirensi ve potasyum düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

- SV disfonksiyonuna bağlı (SVEF $\leq$ %35) KY'de, NYHA sınıf-III, önceden sınıf-IV olan hastalara, diüretikler dahil standart tedavi alınmakta iken birlikte AA verilmesi önerilir.
- AMİ'den sonra, klinik KY bulguları ve SVEF $<$ %40 hastalarda AA düşünülmelidir. Hasta standart tedavi altında olmalıdır (ACEİ veya ARB, ve Bb dahil).
- Kreatinin $>$ 2.5 mg/dL, (kreatinin klirensi $<$ 30 mL/dk) veya potasyum $>$ 5.0 mmol/L'de ölçülenlerde veya potasyum-tutucu diğer diüretikler alanlarda birlikte AA verilmesi önerilmemektedir.
- AA başladıktan veya dozu değiştirildikten sonra, serum potasyum konsantrasyonunun sıkça izlenmesi önerilir.
- İnatçı hipokalemi bulunması hariç ($<$ 4.0 mmol/L), AA alan hastalarda potasyum desteği önerilmemiştir.

Polifarmasi

SV disfonksiyonlu hastalarda pronozu düzeltmek ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmak için optimal tedavide Polifarmasi gereklidir.

- (ACEİ + Bb), standart zemin tedavisidir. İndike ise (ACEİ intoleransında) veya arzulanıyorsa ACEİ yerine ARB geçebilir.
- Bb kontrindike veya tolere edilemiyorsa, bu kişilerde ARB ACEİ'ye ilave edilebilir.
- İlave ilaç tedavisinin optimal seçimi; tam olarak saptanmamış olsa bile, bu ilaçların 3 tanesinden ikisi ile tedavi edilmekte olanlarda, prognoz daha fazla düzelmesini; hastanın yaşı, renal fonksiyonu, serum potasyumu, klinik sendromun ciddiyeti ve ilaç seçimi etkileyebilir. Belirli kombinasyonların dikkatle izlenmesi gerekir.

1. *Sistolik disfonksiyona bağlı KY'de, inatçı semptomları olanlar veya ACEİ ve Bb ile optimize edilen tedaviye*

rağmen semptomları progressif olarak kötüleşenlerde ilave farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Spesifik ajanın seçimi klinik faktörlerden etkilenebilir (renal fonksiyonun durumu, kronik serum potasyum konsantrasyonu, kan basıncı ve volum durumu gibi). Hiperkalemi riski yüksek olduğundan, ACEİ, ARB ve AA üçlü kombinasyonu önerilmemektedir.

- ARB'nin ilave edilmesi (kanıt A).
 - AA'nın ilave edilmesi:
 - a. Ağır KY'de (kanıt A)
 - b. Orta derecedeki KY için (kanıt C).
2. *Sistolik disfonksiyona bağlı KY'de, Bb'ler tolere edilemiyorsa ve ACEİ ile optimal tedaviye rağmen semptomlar inatçı veya progressif olarak kötüleşiyorsa ilave farmakolojik tedavi düşünülmelidir.* Klinik faktörler spesifik ajanın seçimini etkileyecektir (renal fonksiyonunun durumu, kronik serum potasyum konsantrasyonu, kan basıncı ve volum durumu gibi). Yüksek hiperkalemi riskine bağlı olarak üçlü kombinasyon önerilmemektedir (ACEİ, ARB ve AA).
 - ARB ilavesi (kanıt C).
 - AA ilave edilmesi:
 - a. Ağır KY için (kanıt C).
 - b. Orta derecede KY için (kanıt C).

Diüretik Tedavi

Semptomları sodyum ve su retansiyonuna bağlı KY'de kulp ve distal tubuler diüretiklerinin medikal tedaviye ilave edilmesi gereklidir.

Diüretikler, konjestif semptom ve bulguları azaltır; vövolemiyi yeniden sağlamak ve hastanın hesaplanmış "kuru ağırlık" hedefine ulaşması için dozları titre edilmelidir.

Semptom ve bulguların azalması, semptomatik hipotansiyon veya renal fonksiyonunun kötüleşmesi gibi yan etkilere neden olmadan sağlanmalıdır.

Renal medullar henle- kulpunun çıkan bacağına etki eden kulp- diüretikleri, KY tedavisinde seçilmesi düşünülecek diüretik sınıfıdır (bakınız Bölüm 2.1).

- Sıvı yüklenmesinin genellikle konjestif semptomları (ortopne, ödem, nefes darlığı) ve bulguları (yükselmiş dolum basıncının; juguler venöz şişkinlik, periferik ödem, pulsatil hepatomegali ve daha az sık raller) ile ortaya çıkan hastalarda; normal volum durumunu idame ettirebilmek veya yeniden sağlamak için diüretik tedavi önerilir.
- Kulp- diüretikler tiyazid- tipi diüretiklerine göre, KY hastalarında normal volum durumunu sağlamak için tipik olarak daha gereklidir.
- Diüretiklerin başlama dozu, konjesyonu azaltmak için gerekirse artırılabilir. Masif ödem veya asit gibi ciddi volum yüklenmesinin kanıları bulunanlarda, normal volum durumunun sağlanabilmesi için günler ve bazanda haftalar içerisinde dozun birçok kez

ayarlanması gerekebilir. Kısa etkili kulp-diüretikleri ile diüretik etki sağlandıktan sonra, daha fazla diürez elde etmek için diüretiğin sıklığı günde iki veya üç defaya çıkarılmalıdır (tek doza göre daha az fizyolojik rahatsızlık verebilir).

- Özellikle sağ taraf KY'sinde, kulp- diüretiklerinin yüksek dozuna rağmen sıvı retansiyonu inatçıdır, oral ilaçların emilimleri kötü olduğundan oral verilen diüretiklerin etkileri dengesiz ve istikrarsızdır. Bu hastalarda oral Torsemid düşünülebilir.

Konjesyonu azaltmak için intravenöz diüretik gerekebilir.

- **Diüretik refrakterliği;** hastanın tedaviye uyumsuzluğunu (nonkompliyans), diüretiğin böbreklerdeki direkt etkisini ve altta yatan kardiyak disfonksiyonun progresyonunu gösterir (bakınız Bölüm 1.2).
- Kulp- diüretiklerine, klorotiyazid veya metolazonun günde bir veya iki defa ilave edilmesi, yüksek-doz diüretik tedavisine rağmen inatçı sıvı retansiyonu bulunan hastalarda düşünülmelidir. Özellikle metolazonun kronik günlük kullanımı ilaca bağlı, potansiyel elektrolit değişimleri ve volum kaybından dolayı mümkünse önlenmelidir. Bu ilaçlar sıvı volumunu optimize etmek için periyodik olarak kullanılabilir (günaşırı veya haftalık). Bu tabloda ve kronik renal yetersizliği olan hastalarda Metolazon daha güçlü ve daha uzun etkilidir, kullanılması buna göre ayarlanmalıdır. Birkaç diüretik birlikte kullanıldığında, volum durumu ve elektrolitler yakından izlenmelidir.
- Özellikle yüksek doz veya kombinasyon şeklinde diüretik kullanımında, elektrolit anormallikleri, semptomatik hipotansiyon, ve renal disfonksiyon gibi yan etkilerin gelişimi dikkatle gözlenmelidir.
- Klinik cevabı belirleyebilmek için, hastalar rutin olarak periyodik laboratuvar tetkikine ve klinik muayeneye gönderilmelidir.

KY ile ilişkilendirilmiş sıvı retansiyonunu tedavi etmek için diüretik gerekir, genellikle kronik diüretik tedavisine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, kronik diüretik tedavisinde, başlangıçta diürezi sağlayan dozdan daha azı gerekebilir.

Diüretik tedavi ile klinik durumu ve kardiyak fonksiyonu anlamlı düzelen ve diyetdeki sodyum kısıtlanmasını uygulamayı başaran hastalarda diüretik dozunun düşürülmesi ve hatta kesilmesi bile düşünülebilir. Bu hastalarda; sıvı retansiyonunun tekrarlama olasılığı dikkatle takip edilerek diüretik dozu ve sıklığında tedricen kesilmeye gidilebilir.

- Seçilmiş hastalarda, diüretik cevabına göre günlük doz ayarlaması öğretilmelidir (volum fazlalığında günlük ağırlık artışına karşılık günlük diüretik dozunun ayarlanması; özellikle kısa sürede 1-2 kg ağırlık artışında).

Digoksin

Semptomatik SV sistolik disfonksiyonu ile birlikte bulunan atriyal fibrilasyonda digoksinin faydası genel olarak fikir birliği ile kabul edilmektedir. Normal sinüs ritmindeki hastalardaki kullanımı üzerindeki tartışma ise sürmektedir.

- ACEİ ve Bb'ler ile standart tedavi almasına rağmen, KY semptom ve bulguları bulunan SV sistolik disfonksiyonlu ($SVEF \leq \%40$) hastalarda düşünülmelidir:
 - a. NYHA sınıf –II, -III KY'de (Kanıt A).
 - b. NYHA sınıf –IV KY'de (Kanıt B).
- Digoksin dozunun, yağsız vücut kitlesi, renal fonksiyon ve birlikteki ilaçlara göre ayarlanması önerilir; hastaların çoğunluğunda oral doz günde 0.125 mg, ve serum digoksin düzeyi <1.0 ng/mL etkili ve güvenlidir.
- AF'li KY'de ventrikül hızının yeterli derecede kontrol edilmesi önerilmektedir.
- Hız kontrolü amacı ile yüksek dozlarda (>0.25 mg) verilmesi önerilmemektedir.

Antikoagulanlar ve Antitrombositler

KY hastalarında, arteriyel ve venöz tromboembolizm riskinin arttığı saptanmıştır. Klinik tabloya ilave olan ve atriyal fibrilasyon ve kötü ventrikül fonksiyonu stazı ve trombus oluşma riskini artırır.

KY hastasında ayrıca hiperkoagülabilitenin diğer manifestasyonları da vardır: Birçok hastada yükselmiş trombosit aktivasyonunun kanıtları, artmış trombosit viskozitesi, ve fibrinopeptid A, beta- trombogloblin, D-dimer, ve von Willebrand faktörü düzeyi yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, tromboembolik riski bulunan KY hastalarının tedavisinde warfarin, aspirin ve klopido- relin rolleri için veriler ve kanıtlar yetersiz ve ihtilaflıdır.

1. Kronik veya gösterilmiş paroksizmal AF, inme veya geçici iskemik atak dahil sistemik veya pulmoner emboli hikayesi olan tüm hastalara kontrindike olmadıkça Warfarin tedavisi önerilmektedir (İNR 2.0- 3.0).
2. (a) Semptomatik veya asemptomatik iskemik kardiyomiyopati, (b) yakında geçirilmiş büyük anteryör Mİ veya yakında geçirilmiş Mİ ile gösterilmiş SV trombusunda, kontrindike olmadıkça Mİ'den sonra ilk 3 ay warfarin ile tedavi edilmesi önerilmektedir (hedef İNR 2.0- 3.0).

- İskemik veya noniskemik kardiyomiyopati ve SV trombuslu diğer hastalarda; trombusun büyüklüğü, mobilite ve kalsifikasyon derecesi gibi karakteristiklerine bağlı olarak kronik antikoagülasyon için düşünülmelidir.
- Yukarıdaki iki indikasyonun olmaması (1, 2) durumunda, dilate kardiyomiyopati ve $SVEF \leq \%35$ has-

talarda warfarinle antikoagülasyon düşünülebilir. Bireyselleştirilmiş risk ve fayda potansiyeli dikkate alınmalıdır.

- ACE inhibitörü alsın almasın iskemik kardiyomiopatiye bağlı KY hastalarında, antitrombotik ajanlar ile uzun süreli tedavi önerilmektedir.
- Antikoagülasyonun spesifik olarak indike olmadığı hastaların çoğunda aspirin önerilmektedir (KY olmayan iskemik hastalarda kanıtlanmış etkisinden dolayı). Düşük doz aspirin tercih edilmektedir (75 ve 81 mg), çünkü yüksek dozla KY'nin kötüleşmesi daha sık gösterilmiştir (ACEİ-ASA etileşimine bağlı). Warfarin (INR 2.0-3.5) ve klopidoğrel (75 mg) de post Mİ hastalarda kardiyovasküler olayları önlemiş olup, Aspirine alternatif olarak düşünülebilir. İskemik kardiyomiopati olmayan, ve aterosklerotik kanıtı bulunmayan KY hastalarında, rutin aspirin kullanımı önerilmemektedir.
- Heriki ilacın indikasyonu bulunan KY'li hastalarda aspirin (tercihen düşük dozda) ve ACEİ kombinasyonu düşünülebilir.

Antiaritmik İlaçlar

KY hastalarında ventriküler aritmiler sıktır, bu sendromun mortalitesinin anlamlı bölümünden ani kalp ölümleri sorumlu olmaya devam etmektedir. Antiaritmik ilaç tedavisine açıkça ihtiyaç duyulmasına rağmen, bu tedaviler KY mortalitesini azaltmada etkisiz kalmıştır. Daha ötesi, neredeyse tüm antiaritmiklerin KY hastalarında prognozu (morbidity ve mortality) negatif etkileyebilecek kadar kötü hemodinamik etkileri gösterilmiştir.

- Amiyodaron dahil antiaritmik ajanlar, KY'de ani ölümün primer korunması için önerilmemektedir.
- KY ve İCD'li hastalarda İCD'nin tekrarlayan elektrikli şokların sıklığını azaltmak için amiyodaron kullanılması düşünülebilir.
- Amiyodaron alan hastalarda birlikte sık kullanılan birçok ilacın idame dozlarının düzenlenmesi önerilmektedir; özellikle digoksin, warfarin, statinlerin dozu amiyodaron başlandığında, ilaç etkileşimi olasılığından dolayı dikkatle izlenmeli ve dozları ayarlanmalıdır (ilaç aktivitesi veya serum konsantrasyonu değerlendirilerek).

HFSA-2006: NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

A- Elektrofizyolojik Testler ve KY'de Cihaz Kullanımı

Son yıllarda KY tedavisinde, amaçlı implante edilebilen cihazlarla tedaviden daha fazla başka hiçbir alan değişmemiştir. Bu konunun kritik noktası; bu cihazların uyarlanacağı hastaların durumunun ciddiyeti ve altta yatan medikal tedavinin durumudur.

Genel Düşünceler: Elektrofizyolojik girişime (EFG) yönelmek; fonksiyonel durumun derecesi (NYHA) ve altta yatan kalp hastalığının ciddiyeti ve komorbid durumlar (yaş, renal fonksiyon malinite varlığı gibi) esas alınarak tayin edilen prognoz ışığında olmalıdır. EFG önerilmesine sebep SV disfonksiyonu ise, SV fonksiyonu yeniden değerlendirilmelidir (ideal olarak optimal medikal tedaviden 3-6 ay sonra).

Elektrofizyolojik Test ve Senkopun Değerlendirilmesi

- Senkop bulunan hastanın derhal değerlendirilmesi önerilmektedir. Açıkça tanınabilen nonkardiyak sebebinin olmaması durumunda, hastalar elektrofizyolojik değerlendirmeye gönderilmelidir.
- Hikayesinde geçmişte Mİ bulunmayan hastalarda, asemptomatik süregen-olmayan VT'de, rutin elektrofizyolojik test önerilmemektedir.

Proflaktik İCD Yerleştirilmesi

- Birlikte koroner arter hastalığı olmayan hastalarda (>1 ay önce geçirilmiş Mİ dahil):
 - a. Proflaktik İCD yerleştirilmesi SVEF $\leq$ %30 hastalarda düşünülmelidir ve SVEF $\leq$ %35 olanlarda ise düşünülebilir; hafif-orta KY semptomları (NYHA II, III) bulunanlar için, yukarıdaki "1. nolu" kritere ilave olarak önerilir.
 - b. Biventriküler kalp-piline giden hastalarda (aşağıdaki Biventriküler resenkronizasyon indikasyonları ile ilişkili olarak) birlikte İCD implantasyonu düşünülmelidir (yukarıdaki kriter ilave olarak önerilir).
- İCD implantasyonu anlamlı düzelme beklenmeyen kronik ciddi refrakter KY'de önerilmez.
- AMİ kanıtı olmayan hemodinamik olarak anstabil VT veya VF'ye bağlı kardiyak arrestten kurtulanlara veya akut Mİ başladıktan 48 saat sonra meydana gelmişse ve tekrarlayan iskemik olay bulunmuyorsa İCD implantasyonu önerilir (Bölüm 1.7).

Biventriküler Resenkronizasyon Pacing

- OMT'ye (optimal medikal tedavi) rağmen, inatçı, orta- ağır (NYHA-III) KY'de; sinüs ritmindeki, QRS intervali $\geq$ 120 ms ve ağır sistolik disfonksiyonu (SVEF $\leq$ %35 ile SV dilatasyonu >5.5 cm) bulunan hastalarda biventriküler uyarı verme (pacing) düşünülmelidir.
- Seçilmiş, hareketli NYHA-IV hastalarda biventriküler uyarı verme (pacing) tedavisi düşünülebilir.
- Asemptomatik veya hafif KY semptomları olan hastalarda biventriküler uyarı verme önerilmemektedir (Bölüm 1.7).

İki-Odacıklı Kalp Pilleri

- Semptomatik bradikardi veya yüksek derece AV-bloklu KY hastalarında, rutin iki-odacıklı (atriyo-ventriküler) kalp pilleri önerilmemektedir.

B- Kalp Yetersizliği Tedavisine Cerrahi Yaklaşım

KY'nin medikal tedavisine rağmen, cerrahi girişimlerin en iyi tedavi seçeneği olduğu koşullar vardır (Bölüm 1.8). Bunlar, kalp transplantasyonu dahil uzun süreden beri kabul edilen cerrahi tedavi girişimleridir: (1) Kalbi onaran, (2) Yeniden şekillendiren, veya (3) Kalbin tamamının veya bir bölümünün yerini alan metodlardır.

- Ağır KY'de cerrahi tedaviye yönelmeye, altta yatan KY ve komorbid durumların ciddiyeti esas alınarak belirlenen, prognoz ve fonksiyonel kapasitenin ışığında karar verilmelidir.
- KY'yi kötüleştiren refrakter anginası, veya ilaç tedavisine ve cihaz, veya alternatif cerrahi tedavilere rağmen kontrol edilemeyen ventriküler aritmisi bulunan seçilmiş ağır KY'li hastaların kalp transplantasyonu için değerlendirilmeleri önerilmektedir.
- Ağır SV sistolik disfonksiyonunun bulunması durumunda, ventrikül dilatasyonuna sekonder ağır mitral regürjitasyonunda izole edilmiş kapak tamiri veya değişimi genellikle önerilmektedir.
- Kısmi ventriküler rezeksiyon ("*Batista metodu*"), non-niskemik kardiyomiyopatide önerilmemektedir.
- Kalp transplantasyonu bekleyen hastalardan medikal dolaşım destek tedavilerine her anlamda refrakter duruma gelenlerde transplanta köprü olması için mekanik destek cihazı düşünülmelidir.
- İmplant edilebilen yardımcı cihazlar ile kalıcı mekanik yardımcılar; geleneksel tedaviye refrakter ve kalp transplantasyonuna aday olmayan, özellikle İV inotropik destek tedavileri kesilemeyen titizlikle seçilmiş ağır KY hastalarında düşünülebilir (Bölüm 1.8).

Diyet ve Beslenme

Primer olarak vücut ağırlığının kontrol edilmesine ilave olarak; KKY'de diyet tuz ve sıvı alımı kısıtlanmalıdır.

- Tüm KY hastalarına diyetle sodyum kısıtlanması önerilmektedir. Diyabet, dislipidemi, veya obezitede, karbonhidrat veya kalori alımını engelleyen düzenlenmiş spesifik diyet programı verilmelidir.
- Klinik KY sendromu ve korunmuş veya düşmüş SVEF'li hastalarda, diyetle sodyum kısıtlanması (günde 2- 3 gr) önerilmektedir. Daha fazla kısıtlama (<2g/gün) Orta- ağır KY'de düşünülebilir.
- Ağır hiponatremide (serum sodyum <130 mEq/L) günlük sıvı alımının <2L'ye kadar kısıtlanması önerilmektedir ve yüksek doz diüretik tedavisi ve tuz kısıtlanmasına rağmen sıvı retansiyonu güçlüklerle kontrol edilen tüm hastalarda sıvı kısıtlaması düşünülebilir.
- İlerlemiş KY ve isteyerek yapılmayan zayıflama veya adale kaybında (*kardiyağ kaçeksi*), hastalarda beslenme

tedavisine özel olarak dikkat edilmesi önerilmektedir. Nitrojen dengesi, kalori alımı ve albumin ölçümü uygun beslenme desteğinin belirlenmesinde faydalı olabilir. Kalorik destek önerilmektedir. Bu hastalara anabolik steroidler önerilmemektedir (Bölüm 3.9).

- Özellikle, diüretik tedavisi ve kısıtlanmış diyetteki KY'li hastalarda, tavsiye edilen (özellikle esansiyel besinler; mikro-besincikler gibi; eser elementler, antioksidanlar gibi) günlük değerlerin alındığından emin olmak için günlük multi-vitamin desteği düşünülmelidir. Spesifik vitamin veya besin yetersizliğinin değerlendirilmesi nadiren gereklidir.
- KY hastaların kullandığı besinsel- ürünlerin tipi ve dozlarının belgelenmesi önerilmektedir.
- Semptomatik KY'yi rahatlatmak veya kardiyovasküler olaylardan korunmak için özel besinsel- ürünlerin kullanılması önerilmemektedir. Efedrin veya metabolitlerini (ephedra, ma huang gibi) ihtiva eden doğal veya sentetik ürünlerin kullanımını önlemek için hastalar eğitilmelidir (bunlar mortalite ve morbidite riskini artırır). Digoksin, Bb, vazodilatörler, antiaritmikler ve antikoagulanlar ile önemli ilaç etkileşimine sebep olan ürünlerin kullanımı yasaklanmalıdır.

Diğer Tedaviler

- CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı), KY ve belgelenmiş obstrüktif uyku-apnesinde (polisomnografi metodu ile onaylanmış) günlük fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini artırdığından önerilmektedir (bakınız Bölüm 2.2).
- Altta yatan pulmoner hastalığa bağlı indikasyonu olmaması durumunda kronik KY'de hem gece hemde egzersiz sırasında oksijen desteği önerilmemektedir. Dinlenimde hipoksemi veya egzersiz sırasında oksijen desatürasyonunda; hastada sıvı yüklenmesi veya beraberinde dispne bulunması olası pulmoner hastalık açısından değerlendirilmelidir.
- KKY ve kronik insomia'da; uyku bozukluğu, nörolojik bozukluklar, "*rahatsız-bacak sendromu*" ve depresyon gibi tedavi edilebilir durumlar düşünülmelidir. Uyku için fiziksel bağımlılık yapmayan ajanlar ile farmakolojik yardım gerekebilir (bakınız Bölüm 3.10, 3.3).

AKUT KALP YETERSİZLİĞİ

Önemi: Kalp yetersizliği özellikle yaşlıları ve toplumun büyük bir kesimini etkileyen kronik progressif bir hastalıktır (yaklaşık toplumun %2.2'si).

ABD (Amerika birleşik devletleri)'de 5.5 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmakta ve buna her yıl 550,000 yeni hasta eklenmektedir.

≥65 yaşındaki hastaların önde gelen hastaneye yatış sebebidir (insidensi: % 01, yani 1,000'de 10).

Koroner arter hastalığının risk faktörleri prevalansının artışı ve toplumun yaşlanması, kalp yetersizliğinin önde gelen kardiyovasküler hastalık olarak ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır. Bu eğilimin bir parçası; geçmiş dekadlarda kalp hastalıklarının tedavisinde sağlanan önemli başarılarıdır; bunun en tipik örneği STEMI’de reperfüzyon tedavileri ile geçmiş 25 yıla göre hastane mortalitesinin yaklaşık %30-50’ye varan düşmesi, ancak karşılığında hastane sonrası tekrarlayan infarktlar (re-infarkt) ve semptomatik/aseptomatik KY sıklığının artmasıdır; daha spesifik olarak Mİ sonrası akut fazdan kurtulan hastaların yaşam beklentisinin (sağ kalım) düzelmesidir. “....KY, AMİ’de reperfüzyon tedavileri ile sağlanan erken kazancın geç ödenen bedelidir”...(Enar R. Temel Kardiyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri. 2005. s. 979).

Kalp yetersizliği artmış mortalite ve morbidite ile birliktedir.

Gelişmiş tedavilere rağmen yıllık mortalitesi yüksektir, KY teşhisi konan hastaların yaklaşık %50’si sonraki 5 yıl içerisinde ölmektedir.

Kalp yetersizliği dekompanseasyon ile tekrarlayan hastane yatışları ile karakterize kronik bir durumdur (hastalığın sosyo-ekonomik boyutu).

Bunun önemli kanıtı, primer olarak hastalığa ve onun sekonder korunmasına yönelik farmakolojik tedavi stratejilerindeki etkin gelişmelere rağmen; ABD’de 1979’dan 2001 yılına kadar kalp yetersizliğine bağlı ölümler %155, hastane ödemeleri ise %164 artmıştır (American heart association, 2003;22- 23./ Am J Cardiol 2005;96:867- 71).

İndeks yatıştan sonra ilk 6 ayda yeniden hastaneye yatış yaklaşık %50’dir (yaşlılar arasında daha büyüktür).

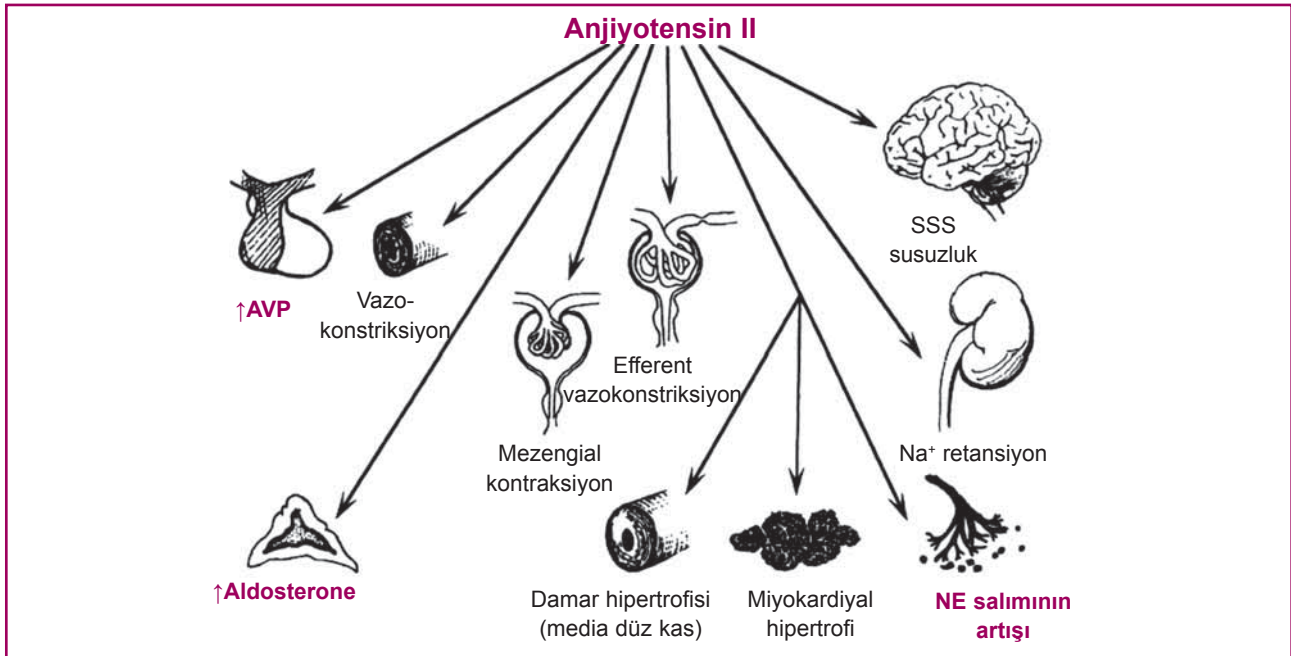
Patofizyoloji; Kalp Yetersizliğinde Nörohormonlar

Nörohormonal model temel alındığında; KY indeks olay ile ilişkilidir (Mİ, valvular kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon gibi). Tüm bu sebepler KY’ye giden yol nörohormonal yolun aktivasyonu ile meydana getirilmiştir; spesifik olarak renin- anjiyotensin- aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) ve birçok diğer nörohormonun üretimine kılavuzluk etmektedir (Bölüm-1.4).

Bu nörohormonların SV miyokardı ve sistemik damar yatağı üzerinde hem biyolojik hemde hemodinamik etkileri olmaktadır. Bu etkiler eninde sonunda klinik KY sendromu ile sonuçlanır ve SV disfonksiyonunun gelişmesi ve progresyonuna yardım eder.

Bu sürecin bir parçası da karşı-düzenleyici vazodilatör nörohormonlardır, bunlar RAAS ve SSS’nin vazokonstriktör etkilerine karşılık olarak konstriksiyonu sınırlayıcıdır.

RAAS, Mİ’de miyokard doku kaybı ile kontraktıl rezervin azalması, veya hipertansiyonda sistemik vazokonstriktör etkilerle gelişen düşük kalp debisi sendromları sonucu renal arter perfüzyonunun azalması ile aktive olur. Böbrekten salınan Renin dolaşımdaki anjiyotensinojen’e etki ederek anjiyotensin- I oluşturur. Dolaşımdaki anjiyotensin konverting enzimler (ACE) damar endotelinden salınmakta ve anjiyotensin- I’i anjiyotensin- II’ye (A- II) çevirir. A- II; güçlü vazokonstriktör olup böbrekte su ve tuz reabsorbsiyonunu artırır, bir de KY progresyonunda kritik role sahip olan bir seri proinflatuar sitokinleri salar. Sistemikten ayrı ve bağımsız



ŞEKİL 34. Anjiyotensin II’nin oldukça geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri. Ön hipofizden Arginin vazopressini (AVP) salar; direkt periferik vazokonstriksiyon; adrenal korteksten aldosteronu salar; sempatik noronlardan norepinefrin salımına yardımcı olur; mezenjial kontraksiyon, efferent glomerul arteriollerde vazokonstriksiyon gibi (Am Heart J 1989; 118: 642-48).

RAAS (Lokal-RAAS) miyokardiyum, böbrekler ve kan damarları gibi birçok lokal dokularda da bulunmaktadır.

- a. A-II ve aldosteron; miyokardiyal hipertrofiye, fibrozun artmasına ve vasküler damar kompliyansında zararlı değişikliklere ve ventriküler disfonksiyonun ilerlemesinin indüklenmesi ile sonuçlanan endotelial nitrik oksitin azalmasına sebep olur (**Şekil 34**).
- b. Sempatik adrenerjik sistemin (SSS) RAAS'takine benzer faktörler ile aktivasyonu sonucunda norepinefrin salınır. Norepinefrinin etkileri; periferik vazokonstriksiyon, direk miyokardiyal toksisite, apoptozisin ve malin aritmilerin indüklenmesi ve RAAS aktivasyonudur.

Kalp yetersizliğinin başlaması ve progresyonuna katan diğer nöro hormonal sistemler; endotelin, vazopressin, ve tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerdir (Bölüm 1.4).

- Natriüretik peptidler, atriyal ve B-tip natriüretik peptidleri (ANP, BNP) iktiva eden major karşı-düzenleyici sistemdir. B-tip miyokardiyumda, C-tip peptid esas olarak damar endotelinde üretilmektedir. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve BNP'nin herikiside miyokardiyal duvar stresine cevap olarak salınır, fakat BNP miyokardiyal duvar stresi için daha spesifiktir. KY hastalarında BNP'nin anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bu peptidler, natriürez ve diürezi artırır, RAAS'ı inhibe eder ve sempatik vasküler tonusu da azaltır; böylece damar endotel fonksiyonu artarak kan basıncını düşer.

ADKY'de karşı düzenleyici vazodilatörler, RAAS ile ilişkili olan sıvı retansiyonu altında ezilmiş ve yenik düşmüştür (bahsedilen faydalı etkileri ortaya çıkamamış, belirginleşmemiştir).

ADKY'de bulunan ve kut KY (KY) ile birleşmiş fasit-çember; birçok faktör ile progressif SV disfonksiyonuna götürür veya süreci sürdürür, kan volumu ve SV dolum basıncının artmasına rağmen kalp debisi düşer ve renal hipoperfüzyon gelişir. Aynı zamanda, vasküler ve interstiyel boşluklar arasındaki sıvı dengesi değişiklikleri de meydana gelir. SV dolum basıncı yükselince, hidrostatik basınç artarak vasküler bölümlerden sıvı transüstasyonuna sebep olur. Normalde, interstiyel boşluktaki sıvı toplanması lenfatik sistem tarafından temizlenmektedir. Ancak, AKY'de interstiyel boşlukta sıvı toplanması lenfatik drenaj sisteminin kapasitesini aşar (lenfatik drenaj kapasitesinin üstüne çıkmıştır), sonucunda pulmoner ödem gelişir.

Dekompanasyon ventriküler fonksiyon kötüleşmeden de olabilir, örneğin; ilaçlara ve diyetle kötü uyum gösterilmesi gibi faktörler, veya komorbid durumların klinik kötüleşmesi.

Akut Dekompanse KY Teşhisi

ADKY'nin klinik tablosu sıvı yüklenmesinin derecesine bağlı olarak büyük çeşitlilik gösterir. Volum yüklenme-

sinin yansımaları; dolum basınçlarında yükselme ve ADKY'nin ana semptomu dispnedir.

- ADKY'yi ima eden semptomları bulunan hastanın başlangıçtaki değerlendirmesine hastanın anamnezi, hikaye ve fizik muayenesi dahil edilmelidir. Göğüs radyografisi ve EKG acil bölümdeki rutin incelemelerdir. Ancak, acil bölümde sadece bu parametreler ile kesin teşhise varmak güç olabilir, çünkü dispnenin ana şikayet olduğu başka durumlar da vardır.

Ortopne ve paroksizmal dispne gibi semptomların (yükselmiş dolum basıncının yansımaları), KY için sensitivite düşük olsa dahi spesifite yüksektir.

ADKY teşhisine fizik muayene bulguları da yardımcıdır, bunlardan; yükselmiş dolum basınçları ile uyum gösteren şişmiş internal juguler venler (bulunması, tüm fizik bulgular içerisinde KY teşhisi için en iyi öngörendir, spesifitesi %96).

ADKY teşhisini destekleyen diğer önemli bulgular; S₃ veya S₄ galo, pulmoner raller, istirahatatta taşikardi, periferik ödem ve yer değiştirmiş apikal vuru (apeks sola aşağı kaymış ve daha geniş alanda palpe edilir, diskinezi olabilir).

- Hikaye veya fizik muayene bulgularından hiçbirisi SV fonksiyonu veya ejeksiyon fraksiyonu için iyi bir prediktör değildir.

Fakat bu gerçek kritik olmayabilir, çünkü ADKY sistolik fonksiyonu korunmuş hastalarda da sıkça meydana gelebilir.

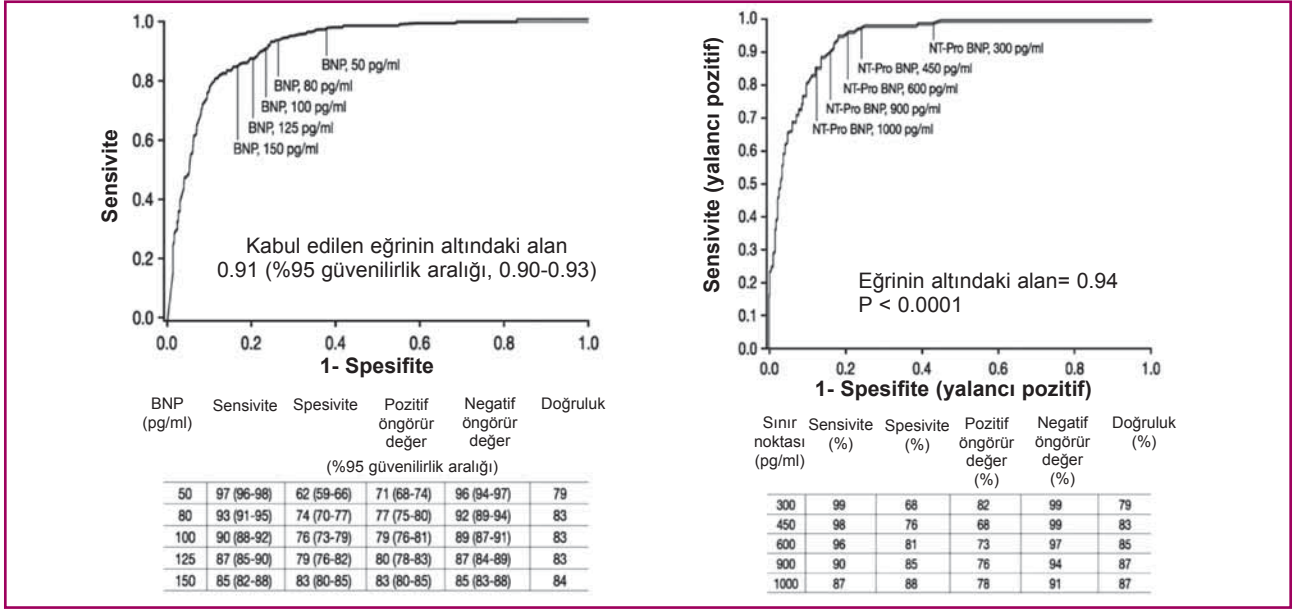
EKG, KY'nin dekompanasyonunu tetikleyen, KAH veya kardiyak disritmi gibi altta yatan kardiyak hastalığın teşhisine yardımcıdır.

Göğüs radyografisi, fizik muayene bulgularının kanıtlanmasına yardım edebilir, ancak radyografik bulgular ADKY için iyi öngörendir değildir.

Bu nedenle, klinik değerlendirme ile ADKY'nin kesin teşhisi başlangıçta kolayca konamayabilir, ve hatalı teşhis edilmesi sonucunda ADKY hastası yanlış teşhistedavi sürecine ve doğru olmayan, (belkide zararlı) tedavi stratejisine gidebilir.

- Natriüretik peptidlerin yakın zamanda değerlerinin anlaşılması ile; BNP ve N-terminal pro-BNP, acil bölümde teşhiste dispnenin KY ve non-KY sebeplerinin ayırt edilmesine katkı sağlamış, tanusal hatayı ve yanlış yaklaşımı azaltmıştır.

- Tanusal olarak korunmuş veya azalmış SV disfonksiyonun herikisinde de kullanılmaktadır. Fakat yaşlılar ve özellikle kadınlarda, sınır değeri 100 pg/ml KY teşhisi için diğer hastalardaki gibi aynı öngörme doğruluğunu sağlamamıştır (*N Engl J Med* 2002;347:161-7).



ŞEKİL 35. Akut dispne ile acildeki hastalarda BNP (solda) ve proBNP (sağda) düzeyleri. Tanısal değeri BNP ve proBNP'nin benzer görülmektedir. Sol: Konjestif KY ve diğer sebeplere bağlı dispnenin ayırt edildiği BNP'nin değişik sınır düzeylerinde Alıcının etkilediği-karakteristik eğri. **Sağ:** NT-proBNP Akut KKY teşhisi için oldukça duyarlı ve spesifiktir, eğrinin altında oldukça spesifik bölgede. <50 ve ≥ 50 yaş'a göre ayrılan hastaların stratejisi (sınır noktası sırasıyla 450 ve 900 pg/ml, 0.98 ve 0.93'ün altındaki bölgededir), iki kategoride p<0.0001 (Archives of cardiovascular disease 2009;102:319-26).

- **2008-ESC KY kılavuzu: KY'yi düşündüren semptomları bulunan ve tedavi uygulanmamış hastalardan atriüretik peptidlerle KY tanısı için önerilen BNP ve NT-proBNP düzeyleri (sırası ile): (i) KY olasılığı düşük: <100 / <400 pg / mL; (ii) Tanıda belirsizlik: 100-400 / 400-2000 pg / mL; (iii) KY olasılığı yüksek: >400 / >2000 pg / mL.**

- N- terminal pro-BNP, Akut konjestif kalp yetersizliği teşhisinde faydalı bir başka peptittir.

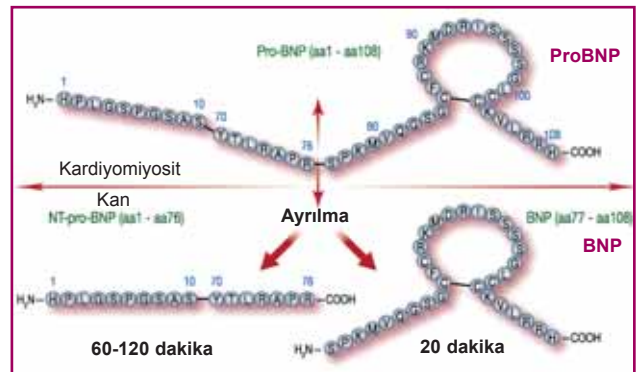
Kalp yetersizliğinde, konjesyon ile N-terminal proBNP korele bulunmuştur. < 50 yaş hastalar için sınır değeri 450 pg / ml, ≥50 yaş hastalar için sınır değeri ≥900 pg / ml düzeyinin sensitivite ve spesifitesi yüksektir (Am J Cardiol 2005;95: 948- 954).

- KY teşhisinde yardımcı olarak bu markerlerin en iyi ve verimli kullanımı; dispne semptomları bulunan KY hastalarında gözlenmiştir. KY teşhis spektrumunun sınırında olan hastalarda BNP ve N-terminal proBNP düzeyleri nadiren teşhisi değiştirir. BNP / proBNP, hemodinamik bir marker olup, artmış SV dolum basınç ve volumunu yansıtır. Hastanın acil birime gelişinde semptomlarının ayırıcı tanısında, hastanedeki tedavisinin yönlendirilmesinde ve çıkış sonrası prognozunun öngörülmesinde anlamlı katkı sağlamaktadır (Şekil 35, Şekil 36). Dolayısı dekompanse KY ile hastaneye yatırılanlarda yatışta ve hastaneden çıkmadan önce BNP düzeylerinin tayin edilmesi önerilmektedir (bakınız Bölüm -2.1).

- **Bu biyomarker tanısal yardımcıdır ve ölçülmüş değerleri, her zaman sağlanabilen klinik verilerin ışığında yorumlanmalıdır!....** Bu tavsiye birçok sebepten dolayı dikkate

alınmalıdır; (a) önemli bir gerçek, KY olan ve olmayan hastalarda ölçülen BNP değerlerinin alt- üst sınır aralığının dar olmasından dolayı heriki olasılığın değerleri üst üste binebilir, (b) ayrıca, BNP ve N-terminal pro-BNP pulmoner hastalıkta yükselmiş olabilir (pulmoner embolizm veya kor pulmonale gibi) ve bu durumlar ölçülen değerlerin yorumlanmasını güçleştirebilir.

- Yükselmiş plazma BNP düzeyi düşük EF, SV hipertrofisi, yükselmiş SV dolum basınçları ve akut Mİ ve iskemi ile ilişkili bulunmuştur.
- Pulmoner embolizm ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da BNP düzeyinde yükselme meydana gelebilir.
- Natriüretik peptidler biyolojik faktörlere de duyarlıdır (cinsiyet, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonu).



ŞEKİL 36. Pro-BNP'de ayrılması. Bu mekanizmanın KY'de değişikliği görülmüştür. (Archives of cardiovascular disease 2009;102:319-26).

- **Akut KY hastasında düşük BNP düzeyi bulunabilir.** BNP belirlenmesi, her zaman KY'nin tanınmasına yardımcı olmayabilir, tekbaşına yorumlanmamalıdır!...
- Yükselmiş düzeyi anormal ventrikül fonksiyonunu veya semptomatik KY'nin hemodinamik sebebinin destekler.
 - BNP düzeyi korunmuş EF'li KY'de düşük EF'li KY'ye göre daha az yükselir. Anlamli olarak kadınlar ve >60 yaşındakilerde daha yüksektir.

Akut Dekompanse KY'nin Tedavisi

Akut pulmoner ödem öldürücüdür. Bu KY'nin doğal hikayesi olup; görülmesi ölüm riskini önemli derecede artırır ve varolan kalp hastalığının prognozunu anlamli değiştirir.

Kalp yetersizliği ile ilk kez hastaneye yatırılanlarda mortalite 30 gün ve 1 yılda %2.3 ve %7.6 arasında seyretmiştir, sırası ile minimal komorbidleri bulunan genç grupta %3.8 ve anlamli komorbidleri olan yaşlı grupta ise %60.7 olduğu bildirilmiştir (*Arch Intern Med* 2002;162:1689-1694).

Yaşlı hastaların %50'si hastaneden çıktıktan sonra 6 ay içerisinde tekrar yatırılmış, bu yeniden yatışların %18'i KY ile açıklanmıştır (*Arch Intern Med* 1997;157: 99-104).

ADKY hastalarının yaklaşık yarısında sistolik SV fonksiyonu korunmuştur (ADHERE).

- ADKY ile gelen hastalarda acil tedavinin hedefi konjestif semptomları rahatlatmak ve kardiyak fonksiyonu optimize etmeye çalışmaktır.
- Daha ileri tedavi hedefleri; övolemik durumun sağlanması ve akut dekompanseasyonun altta yatan sebepleri ve presipte eden faktörlerinin tanınmasıdır.

ADKY'de başlangıç tedavisinin seçimi, aşağıdaki **Tablo 29'**da gösterilen fizik muaye bulguları ile sağlanabilen hemodinamik algoritmdeki gibi olabilir.

- **"Nemli ve soğuk"** veya **"nemli ve sıcak"** hastaların herikisinde de tedavi intravenöz vazodilatör ve diüretikler ile edilir.
- **"Nemli ve soğuk"** hastalara inotropik ilavesi gerekebilir, yeterli dolum basıncına rağmen **hipotansiyon** oluşması; yetersiz kalp debisini gösterir. ADKY'de hastaların büyük bölümü "nemli ve sıcak" hastalardır. Buna karşılık "kuru ve soğuk" hastalar çok azdır; bunların prognozu çok kötüdür.

- Başlangıç tedavisi acil bölümde gözlem sırasında sağlanmalı ve klinik cevaba göre hastaneye yatışa karar verilmelidir. ADKY'de başlangıç tedavisi, nerede kullanılırsa kullanılsın (acil bölüm veya yoğun bakım), hastalığın kısa ve uzun dönem klinik sonuçları (prognoz) için önemlidir. ADKY'de esasen semptomlar ve hemodinamik bozuklukları düzeltmek için kısa dönem kullanılan intravenöz inotropiklerin zararlı etkileri olabilir.

Dobutamin, nörohormonal aktivasyona sebep olarak, miyokardiyal oksijen tüketimini, ventriküler ekto-piyi artırır ve troponin salımına da sebep olabilir (*Circulation* 1986;73/Suppl-III:111-68). ADKY'de troponin salımı, ayrıca miyositlerin artmış nekroz ve apoptozis duyarlılığından dolayı da meydana gelebilir (Bölüm 1.3).

Milrinon, fosfodiesteraz inhibitörü kullanımı dobutamine benzer hemodinamik etkiler sağlamıştır; kon-

TABLO 29. ADKY'nin klinik tabakalandırma ve tedavisi

İstirahatte Düşük Perfüzyon	İstirahatte Konjesyon: Yok	İstirahatte Konjesyon: Var	Tedavi
YOK	Sıcak ve Kuru: PKUB normal, Kİ normal. (Kompanse)	Sıcak ve Nemli: PKUB yükselmiş, Kİ normal.	Natriüretik peptidler (Nesiritid) DİÜRETİKLER veya Nitrodilatörler
VAR	Soğuk ve Kuru: PKUB Düşük/normal, Kİ düşmüş	Soğuk ve Nemli: PKUB yükselmiş, Kİ düşmüş Diüretikler SKB'ye göre: DP, DBT, NE ve kombinasyonlar	
TEDAVİ	Inotropikler: • Dobutamin • Levosimendan • Milrinon • Sıvı replasmanı		

(Am J Cardiol; 99/Suppl:25D-30D'den, modifiye edilmiştir)

Kısaltmalar: Kİ: Kardiyak indeks, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DP: Dopamin, DBT: Dobutamin, NE: Norepinefrin

traktilite artması ve sistemik ve pulmoner vazodilatasyon, ancak kalp hızı artışı dobutaminden daha azdır. Etkisini beta-reseptörleri direk olarak uyarak etkisini gösteren Dobutaminden farklı olarak, milrinonun etkisi birlikte B-blokerin kullanılması ile aynı derecede baskılanamaz. Milrinon tedavisinde, standart tedaviye kıyasla istenmeyen olaylarda artma (morbidity, komplikasyonlar) ile ilişkili bulunmuştur (**OPTIME- HF**).

ADKY'de kullanılan intravenöz vazodilatörler; nitro-dilatörler (nitroprussid, nitroglicerine) ve nesiritid. Bu ilaçlar pulmoner konjesyon, afterload, preloadu düşürür.

İntravenöz nitroglicerinin yan etkileri; hipotansiyon, nöro hormonal sistemin aktivasyonu ve taşiflaksi gelişmesidir. Bu ilaçların herhangi birisi ile gelişen hipotansiyon, ilacın dozunun düzenlenmesi veya geçici kesilmesi ile düzeltilebilir. Volum eksikliğinde (ADKY'ye öncesinde diüretik kullanımı durumunda veya aşırı terlemeye bağlı), hipotansiyon riski daha büyüktür; Nesiritid yarılanma ömrü daha uzun olduğundan etkisi Nitroglicerine göre daha uzun sürer.

- Nitroprussid güçlü bir vazodilatör olduğundan, güçlü hemodinamik profiline rağmen ADKY hastalarında sıkça kullanılmamaktadır. Bunun birinci sebebi infüzyonu sırasında hemodinamik monitörizasyon istenmesinden öte intravenöz infüzyonun hazırlanması için harcanan süre önemlidir (ilaç ışığa duyarlı olduğundan infüzyonun kanülünün bile ışığa teması önlenmelidir).

Ayrıca altta KAH bulunan hastalarda mortaliteyi yükseltme olasılığı vardır (Akut iskemi, infarktüs sırasında gelişen ADKY hastalarında kullanıldığında). Yan etkisi rölatif olarak seyrek olsa dahi tiyosiyanat zehirlenmesidir.

Kötüleşmiş KY ile gelen hastalarda nesiritid ile kombine edilmiş standart tedavi, tek başına standart tedaviye kıyasla PKUB (pulmoner kapiller uç basınç) ve dispne skorunu 3 saatte anlamlı düşürmüştür (**VMAC**).

Ayrıca nesiritid PKUB'yi nitroglicerine göre daha fazla düşürmüştür, fakat dispne skorunu nitroglicerine kıyasla fazla düzeltmemiştir. 24 saatte elde edilen benzer sonuçlar nesiritid lehine bulunmuştur.

Ancak ilk bildirilen bu faydalı etkilerin yanında, nesiritid ADKY'nin kötü prognoz markeri olarak bilinen yükselmiş serum kreatinin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur; 30 gündeki mortalitenin nesiritid ile arttığını ima eden veriler bulunmaktadır. (*JAMA*2005;293:1900-1905).

- Bu sonuçlara göre nesiritid kullanımı için varılan fikirbirliği; nesiritid ADKY'de konjesyonu olan fakat hipotansiyonu bulunmayan hastalarda indikedir; nesiritid infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşma-

sı doza bağımlı olup, özellikle diüretikler ile birlikte kullanıldığında görülmüştür (*J Card Fail* 2006;12:30-8).

ADKY tedavisinde halen değerlendirilmekte olan yeni bir vazoaktif ajan da Levosimendan'dır; kalsiyum-sensitizeri (duyarlaştıran) olup miyofilamentlerin kalsiyuma duyarlılığını yükselterek miyokardiyal kontraktileti artırır. Levosimendanın ayrıca koroner ve sistemik vazodilatör etkileri de vardır; miyokardın oksijen talebini artırmadan ve aritmiye sebep olmadan olumlu hemodinamik etkilere sahiptir.

Düşük debili KY hastalarında, 24 saat levosimendan infüzyonunun, 24 saat dobutamin infüzyonuna göre hemodinamik performansı (olumlu hemodinamik etkileri: PKUB'de düşüş, kalp debisinde artış) daha üstün, 6 aylık mortalitesi ise daha düşük bulunmuştur (**LİDO**).

İntravenöz diüretikler, ADKY tedavisinin standart bölümüdür; akut dekompanse olmuş hastalarda hatta "kuru" denilenlerde bile, halihazırda önemli volum genişlemesi ve sıvı retansiyonu bulunabilir (konjesyon, hipervolemik). Diüretikler, özellikle yüksek dozda kullanıldıklarında, ADKY hastalarında çeşitli zararlı sonuçlara sebep olabilen nöro hormonal sistemi aktive ederler. Bundan başka, yüksek doz diüretik kullanımı KY'de yükselmiş hastane mortalitesinin markeridir. Bu negatif sonuçun bir bölümü altta yatan hastalığın ciddiyetindendir.

İntravenöz kulp- diüretik kullanımı konjestif semptomları birdenbire rahatlatır, fakat övolemik durumun sağlanabilmesi için tedavi birkaç gün sürdürülmelidir. Bu hastalarda elektrolit anormalliklerini ve herhangi bir renal fonksiyon kötüleşmesini önleyebilmek için elektrolitler ve renal fonksiyonunun seri olarak izlenmesi gerekir.

Akut KY tedavisi sırasında birlikte renal fonksiyonda azalma olabilir, konjesyonun semptom ve bulguları bir müddet daha sürer. Bu hastalarda diüretik tedavi; birçok klinisyen tarafından volum fazlalığının devam etmesi gerekçe gösterilerek, kreatin düzeyindeki orta derecede artışa rağmen devam ettirilir.

- Diüretik tedavisi sırasındaki kreatinin artışında önerilen yaklaşım!..... *Hastanın ilaçları gözden geçirilmeli ve gerekli değişiklikler yapılmalı, renal fonksiyon ve sistemik perfüzyon optimize edilmelidir.* Örneğin, geçici olarak diüretiklerin kesilmesi veya inotropik tedavi eklenmesi, aşırı volum fazlalığı bulunan uç olgular da diyaliz (veya ultrafiltrasyon) gerekebilir veya her şeye rağmen agresif ve yoğun diüretik tedavisi de sürdürülebilir.

Geleneksel diyaliz veya hemofiltrasyon kullanılabilir..... Övolemik duruma ulaşmada ultrafiltrasyon, agresif intravenöz diürezden daha üstündür.

ADKY: Tanımı, Sebepleri Hemodinamik Karakteristikleri ve Tipleri

Akut kalp yetersizliği (AKY), çok faktörlü ve heterojen bir sendromdur: Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları birdenbire veya yavaş yavaş başlamakta ve hasta acilen planlanmadık şekilde doktora veya hastanenin acil- bölümüne gider veya hastaneye yatırılır.

- Bu fonksiyonel tanımlamanın çok önemli üç elementi vardır:

- 1) **Zamana ait** bulgular veya semptomlar rölatif hızlı gelişir. Ancak gerçek bozulma daha uzun periyotta olabilir.
- 2) **Kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularına** konjesyon ve sıvı retansiyonunun semptomları hakimdir.
- 3) **Klinik durumun ciddiyeti** hastanın semptom ve bulgularının ciddiyeti sonuçta acil girişim ihtiyacı doğacak kadar anlamlı ve ileri derecede “kritik” olabilir.

Hastalarda AKY’nin semptom ve bulguları, diğer hastalık tablolarının içerisinde bulunabilir, gizlenebilir (miyokard infarktüsü, akut valvular regürjitasyon veya renal yetersizlik gibi).

Hastaları sınıflayabilmek için, hasta hikayesinde kalp yetersizliği veya kardiyak disfonksiyonunun bulunup bulunmaması ve geliştirilmiş tamamlayıcı şemaya göre:

(a) Hikayesinde KY olmayan hasta akut yeni (“de novo”) kalp yetersizliği olarak düşünülür (**Tablo 30**), (b) bilinen hastalığı bulunanlar ise, kronik kalp yetersizliğinin akut dekompansementasyonudur (**Tablo 31**).

Kronik KY’nin dekompansementasyonundaki hastalarda daha az dramatik klinik tablo vardır. Nedenleri; hastalığının doğası (kronik ve progressif seyri), kompansementuar mekanizmalar ve SV remodelingi ile düşük atım hacmi ve artmış sistol sonu/diastol başı volumuna bağlıdır;

TABLO 30. Akut kalp yetersizliğinin (“de novo”) sebepleri

• Miyokardiyal iskemi veya infarktüs. Miyokard infarktüsünün komplikasyonları: • Mitral regürjitasyonu (papiller adale rüptürü). • Ventriküler septal rüptür. • Kardiyak serbest duvar rüptürü ve tamponad • Akut valvular olaylar (İE’ye bağlı mitral, aortik kapakların rüptürü). • Ciddi, kötü kontrol edilmiş hipertansiyon. • Miyokardit. • Süreğen kardiyak aritmiler (SVT, hızlı ventrikül cevaplı AF). • Pulmoner embolizm. • Aort disseksiyonu ile miyokardiyal iskemi veya infarktüs. • KKY ve kardiyomiyopatinin dekompansementasyonu. İE: İnfektif endokardit, AF: Atriyal fibrilasyon

TABLO 31. Kronik kalp yetersizliğinde akut dekompansementasyonun sebepleri

- İskemik hastalığın kötüleşmesi.
- Valvular fonksiyonun kötüleşmesi.
- Hipertansif kriz.
- Aritmiler.
- İnfeksiyonlar.
- Kötü diyet/veya sıvı kontrolü.
- İlaçlara uyumsuzluk.
- Toksinler (nonsteroidal antiinflatuarlar gibi).

başta SV olmak üzere, kalp ve akciğer gibi sistemik organlar, volum artışının kompanse edilebilmesi için harekete geçerek buna imkan sağlar; hipervolemeye karşı; artmış lenfatik drenaj, hepatomegali, sistemik ve pulmoner venöz şişme, sol atriyum büyümesi ile rezervuar (intravasküler sıvı volumu) kapasitenin artırılması gibi.

- Yeni akut kalp yetersizliğinde, sempatik aktivasyon daha şiddetlenmiştir, klinik tablo intravasküler sıvıda yeniden dağılım (ekstravasküler ve ekstrasellüler-interstisyel volum artmış) ve belirginleşmiş sistemik vazokonstriksiyon ile komplikedir. Bu sendrom, STEMİ dahil akut koroner sendromlar için karakteristiktir (bakınız Bölüm 3.4).
- **ESC KY kılavuzu (2005)**, tipik klinik ve hemodinamik karakteristiklerine göre 6 tip hasta tarif etmiştir (**Tablo 32**).

İlk 3 grup, akut kalp yetersizliği tablosunun %90’dan fazlasını oluşturmaktadır. (akut dekompanse kalp yetersizliği, hipertansif AKY, ve AKY ile pulmoner ödem).

- **ADekompanse KY hastalarında**, diğer grupların kriterleri ile rastlaşmayan konjesyonun hafif ve orta derecede tipik semptom ve bulguları bulunur.
- **Hipertansif Akut KY olgularında**, SV sistolik fonksiyonu rölatif olarak korunmuş, kan basıncı belirgin yükselmiş, ve akut pulmoner ödemin semptom ve bulguları vardır. Semptomlara yüksek KB (kan basıncı) eşlik eder, çoğunlukla sistolik fonksiyon korunmuştur. Taşikardi ve vazokonstriksiyon ile sempatik tonus artışının kanıtları vardır. Hasta övolemiktir veya yalnızca hafif hipervolemik olabilir, çoğu zaman sistemik konjesyon bulguları olmadan pulmoner konjesyon ile doktora başvururlar. Tedaviye cevabı iyi olup, hastane mortalitesi düşüktür.
- **Kronik KY’nin ağırlaşması ya da dekompansementasyonu** (periferik ödem/pulmoner konjesyon): Genellikle tedavi edilmekte olan bilinen kronik KY’nin giderek ağırlaşması öyküsü ve sistemik ve pulmoner konjesyon kanıtları vardır. Hastane yatışı sırasında KB’nin düşük olması kötü prognozla bağlantılıdır

TABLO 32. Akut kalp yetersizliği sendromları

Klinik Sınıflama	Semptom Başlaması	Semptom ve Bulgular	Hemodinamikler	Diğer Tanı Kriterleri
I. ADKY	Genellikle yavaşça	Periferik ödem (sıklıkla anlamlı), dispne, genellikle iyi perfüze ekstremiteler K-II konjesyon	SKB: Düşük normal/yüksek PKUB: Hafifçe yükselmiş	GRg: Normal veya hafif interstisyel ödem, olası plevral efüzyon
II. AKY ile HTA/hipertansif kriz	Sıklıkla çok hızlı	Dispne, mental durumun bozulması, olası oligüri/anüri K-II,-IV	SKB: Yüksek (>180/100 mmHg) PKUB: >18 mmHg	G-x: Normal veya interstisyel ödem
III. Pulmoner ödem ile AKY	Hızlı veya yavaşça	Ağır dispne, taşipne, taşikardi K-III	SKB: Düşük normal	SaO ₂ : <%90 G-x: Alveolar ödem
IVa. Kardiyojenik şok/düşük debi sendromu	Genellikle yavaşça	Hipoperfüzyon kanıtları; oligüri K-III-IV konjesyon	SKB: Düşük normal Ki: <2.2 litre/dk/m ² PKUB: >16 mmHg	
IVb. Ağır kardiyojenik şok	Sıklıkla hızlı	Belirgin hipoperfüzyon; oligüri/anüri K-IV konjesyon	SKB: <90 mmHg Ki: Çok düşük, 1.8 litre/dk/m ² PKUB: >18 mmHg	Genellikle ağır SV sistolik disfonksiyonunda bulunur
V. Yüksek debili KY	Hızlı veya yavaşça	İyi perfüze olan ekstremiteler; sıklıkla taşikardik K-II konjesyon	SKB: Değişken Ki: Yükselmiş PKUB: Normal ve yükselmiş	
VI. Sağ tarafın AKY'si	Hızlı veya yavaşça	Ödem, belirgin şişmiş boyun venleri, sıklıkla kötü perfüzyon, temiz akciğerler	SKB: Düşük Ki: Düşük PKUB: Düşük	GRg: Sıklıkla temiz akciğer alanları ile PH kanıtları; PH PE'de yükselebilir

PE: Pulmoner emboli, PH: Pulmoner hipertansiyon, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, G-X: Göğüs rayografisi, Ki: Kardiyak indeks, SKB: Sistolik kan basıncı, K: Killip sınıflaması (Eur Heart J 2005;26:384-416).

- **Üçüncü grup hastalar AKY ile pulmoner ödemdir**, klinik tabloya ağır solunum distressi, ortopne, pulmoner ödemin bulguları (muayenede rallerin duyulması ve göğüs radyografisi bulguları ile belgelenen), ve hipoksemi (tedaviden önce oda havasında <%90) hakimdir.
- **AKY hastalarında düşük debi sendromu**, yeterli preloada rağmen doku hipoperfüzyonunun kanıtları bulunan kalp yetersizliğidir. Oluşumunda; kalp yetersizliğinin düşük debi durumundan kardiyojenik şok ve ağır kardiyojenik şoka kadar aralıksız uzanan geniş bir spektrum rol oynar.
Bu olgularda dominant faktör global hipoperfüzyonunun derecesi ve düşmüş kardiyak debiye bağlı olması yakın son- organ hasarının riskleridir.
- **Yüksek debili yetersizlik**, AKY'nin seyrek sebeplerindendir ve genel olarak sıcak periferik ekstremiteler, pulmoner konjesyon, ve aynı zamanda düşük kalp debisi (sepsis gibi) ile yüksek kalp debisi ve genellikle yükselmiş kalp hızı belirtileri gösterir. Altta

yatan durumlar; aritmiler, anemi, tirotoksikoz ve Paget hastalığıdır.

- **Sağ tarafın AKY'si**, kor pulmonale gelişmiş KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun prevalansının atması ile gittikçe daha sık tanınmaktadır. Hastada artmış juguler venöz basınç, sağ kalbin konjesyon belirtileri (hepatomegali, ödem) ve hipotansiyon ile düşük debi sendromunun bulguları bulunur.

Bu sınıflama sistemi, spesifik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için faydalı kaynaklar sağlar.

Klinik olarak yararlı ve daha yaygın kullanılan diğer sınıflama (Nohria ATsang SW. JACC 2003;41: 1797- 1804); Bu sistemde (**Şekil-37**) hasta, hipoperfüzyon (soğuk, sıcak) ve konjesyonun (nemli, kuru) bulunup bulunmaması temel alınarak değerlendirilmektedir (**Şekil 37**).

Klinik profil -A'da (kuru ve sıcak), 6 aylık mortalite profil C'ye (nemli ve soğuk) göre daha düşüktür (sırası ile %11 ve %40).

TABLO 33. Dekompanse kalp yetersizliğinin sık semptom ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
VOLUM YÜKLENMESİ İLE İLİŞKİLİ AĞIRLIKTAKİ OLANLAR Dispne (Egzersiz, paroksizmal nokturnal dispne, ortopne veya istirahat ve dispne); öksürük; wheezing Ayak ve bacak rahatsızlığı Abdominal rahatsızlık/şişkinlik; erken doyma veya anoreksi	Raller ve plevral effüzyon Periferik ödem: Bacaklarda (pretibial, ayak bileği), sakral Asit/artmış karın ve bel çevresi; Sağ üst kadranda ağrı veya rahatsızlık; Hepatomegali/splenomegali; Skleralarda ikter Kilo artışı, yükselmiş JVB, pozitif AJR (abdominojuguler reflü)
HİPOPERFÜZYON İLE İLİŞKİLİ AĞIRLIKTAKİ OLANLAR Yorgunluk, değişmiş mental durum, gündüz uyuşukluk, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü. Başdönmesi, presenkop, senkop.	Soğuk ekstremiteler Soluk, koyu renk cilt. Renk bozukluğu, hipotansiyon. Dar nabız basıncı/orantılı düşük nabız basıncı (SKB ile uyumlu). Pulsus alternans
AKY'NIN DİĞER BULGU VE SEMPTOMLARI Depresyon, Uyku bozukluğu, Palpitasyon	Ortostatik hipotansiyon, (hipovolemi); S ₄ , Sistolik ve diyastolik kardiyak üfürüm

(Braunwald E. Heart Disease. Saunders 2007. p. 591)

JVB: Juguler ven basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı.

hissinin sebebi spesifik olarak ortaya çıkarılmalıdır; masum sinüs taşikardisi, ekstrasistoller veya daha malin aritmiler olabilir. Teşhisi saptamak için bu semptomların hiçbirisi spesifik olarak yeterli değildir. Atriyal fibrilasyon (özellikle hızlı ventrikül cevabı olan) akut dekompanse kalp yetersizliğinin iyi bilinen presipite edicisidir, kalp yetersizliği hastalarında prevalansı yüksektir.

TABLO 34. KY'de konjesyonun semptom ve bulguları**Pulmoner konjesyon semptomları:**

Dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, öksürük, hemoptizi

Bulgular:

Raller,
Wheezing,
Plevral efüzyon,
Hipoksemi,
Sol kalbin üçüncü sesi,
Mitral regürjitasyonun kötüleşmesi.

Sistemik konjesyon semptomları:

Ödem, abdominal veya hepatik şişme, ağrı

Bulgular:

Ödem,
Yükselmiş JVB,
Karaciğer büyümesi ve hassasiyeti,
Asit
Sağ kalbin üçüncü sesi,
Kötüleşmiş triküspit regürjitasyonu,
HJR (Hepato juguler reflü)

Akut Kalp Yetersizliği Hastasının Fizik Muayenesi

Fizik muayenede (FM) genel inspeksiyon ile başlanmalı. Kronik KY zemininde gelişen akut dekompanse kalp FM'de genellikle KY'nin düşük debi sendromunun sistemik bulguları hakimdir.

Bitemporal erime, kronik kalp yetersizliğinde birlikte gerçek vücut ağırlığının (kuru ağırlık) kaybolmasına sebep olan kardiyak kaşeksiyi işaret etmektedir (Bölüm 3.9). Kronik KY'nin tipik bulgusudur

Belirgin trunkal obezite, pulmoner hipertansiyon ve akut sağ kalp kalp yetersizliği ile ilişkilendirilmiş obstrüktif uyku apnesi varlığını işaret edebilir (Bölüm 3.3).

Anazarka ve skleral sarılık, sistemik konjesyona ilave artmış hepatik konjesyonun kolay görülebilen diğer kanıtlarıdır.

Birçok hastada, istirahat dispnesi ve yatar pozisyon-daki muayenede hızla gelişen ortopneden dolayı fizik muayene güçlükle tamamlanabilmektedir. Ortopneik hasta özellikle pozisyonunun değiştirilmesi sonucunda kötüleşmekten endişe duyar.

Koyu esmer cilt rengi, kritik derecede azalmış kalp debisi ve kardiyojenik şokun göstergesidir (*terminal-bulgu*).

Düşük dereceli ateş (≥ 38 derece santigrat), cilt vazokonstriksiyonunun belirgin olduğu tabloda veya miyokardiyal infarktüsünde (postMI 2-4 günde) bulunabilir. Bu ateşin kalp yetersizliği tedavisinden sonra devam etmesi veya artması (≥ 38.5 derece santigrat) durumunda, hasta ileri tetkik edilmelidir.

Arteriyel kan basıncı; AKY'de hipotansiyon kötü

prognozun en güçlü öngörenlerinden birisidir. AKY ile görülen hastalarda SKB normal veya yükselmiştir; hastaların yaklaşık %50'sinde sistolik kan basıncı (SKB) >140 mmHg bulunmuştur. Altta yatan hipertansiyon ve akut epizod sırasında yükselmiş sempatik aktivasyon bu yükselişten sorumlu olabilir; gelişte hastaların %12'sinde SKB >180 mmHg olup hipertansif aciliyet oluşturabilir, çok düşük kan basıncı (SKB <90 mmHg) ise seyrektir (%2).

Diyastolik kan basıncı (DKB), anlamlı nörohormonal ve sempatik stimülasyonun bir göstergesidir. Ayırıcı tanısı: Sepsis, ve vazodilatörlerin oluşturduğu "*psödosepsis tablosu*" ve aort regürjitasyonunda DKB (Diastolik kan basıncı) düşebilir ("sıcak-kuru hipotansiyon").

- **Nabız basıncı (sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki fark) ve orantısal nabız basıncı (nabız basıncının SKB'ye bölünmesi):**

(a) nabız basıncı düşük kalp debisinin markeridir, AKY ile yatırılan hastaların rölatif ölüm riskinin 2.5 olduğunu gösterir (olmayanlara kıyasla 2.5 kat artmış).

(b) Orantısal nabız basıncı ise kardiyak indeks ile iyi korelasyon gösterir; <%25 hesaplanması, kardiyak indeksin <2.2 litre/dak/m² olduğu anlamına gelir (spesifite ve sensifitesi yüksektir).

Yüksek nabız basıncı ise; yüksek debi durumlarının varlığı için klinisyeni uyarmalıdır (tirotoksikoz, anemi gibi).

Ortostatik hipotansiyon (kan basıncının postüre bağlı olarak >10 mmHg düşmesi), volum kaybının işaretidir, fakat diyabet ve amiloidoz hastalarında otonom nöropati düşünülmelidir.

- Valsalva manevrası sırasında kan basıncı ölçümü; dispnenin pulmoner kökenli veya sol kalbin yükselmiş dolum basınçları ile ilgili olup olmadığını göstermesi açısından önemlidir; kalp yetersizliğinde Valsalvanın faz- 2'sinde nabız basıncı çok az düşmekte ve faz- 4'de ise düşüş aşırı olmaktadır.

SKB'de normal inspiryum sırasında şiddetli azalma (>10 mmHg), akut KY'yi taklit edebilen kardiyak tamponadı akla getirmelidir (*pulsus paradoksus*).

- **Juguler venöz basınç (JVB)**, hem volum yüklenmesinin hem de venöz konstriksiyonun, veya herikisinin, kısacası sistemik venöz hipertansiyonun "*barometresidir*".

Akut KY'nin değerlendirmesinde belkide en faydalı fizik muayenedir, bununla birlikte yorumlanması muayene edenin tecrübesine çok fazla bağlıdır. JVB sağ atriyal basıncı yansıtır.

Kronik kalp yetersizliğinde, PKUB ile ölçülen sol kalbin yükselmiş dolum basınçları ile JVB ilişkili bulunmuştur.

Yoğun tedavi sırasında (diüretikler, nitrodilatörler ile) meydana gelen PKUB değişiklikleri, sağ atriyum basıncındaki değişiklikler ile de korelasyon gösterir.

Şiddetli triküspit regürjitasyonu (TR) belirgin v- dalgaları ve y- inişi'nin saptanması ile tanınabilir.

Ağır triküspit regürjitasyonunun bulunması JVB ve PKUB ilişkisini etkileyebilir; sağ atriyum basıncının fazla hesaplanmasına neden olabilir, ilerlemiş KY'de sol kalbin yükselmiş dolum basınçları ağır TR ile birliktedir.

- İzole sağ kalp yetersizliğinde (sol kalbe bağlı olmayan) JVB, PKUB'nin güvenilir bir indikatörü değildir.
- JVB'nin, PKUB'nin noninvazif ölçümü için kullanılması önerisine birkaç uyarı: (1) obezite ve akciğer hastalığı gibi komorbidler sağ ventrikül fonksiyonunu etkileyebilir, sağ kalp ve sol kalp dolum basınçları arasındaki ilişkinin anlamını saptırır.

(2) Transplantasyona gönderilen hastalarda JVB ve PKUB arasında diskordan bulunmuştur. Dolayısı ile, JVB ile yönlendirilen tedaviye beklenmeyen klinik cevap geliştiğinde (devamlı yüksek JVB'de diüretikler ile hipotansiyon gelişimi ve renal yetersizlik gibi); JVB'nin PKUB'yi tyansıtmadığı hatırlanmalıdır.

(3) Kronik kalp yetersizliğinde JVB ve PKUB genellikle birlikte seyretmektedir, ancak Mİ tablosunda bu ilişki sıklıkla bu böyle değildir.

- SVEF'si korunmuş kalp yetersizliğinde, JVB PKUB'yi yansıttığından (diyastolik kalp yetersizliği). Abdomino-juguler refluks veya hepato-juguler refluks, veya abdominal basınç uygulamasına JVB cevabı bilgilendiricidir; yükselmiş sol kalp basınçları ile korelasyon gösterir.

Kalbin muayenesi; prekordiyumunun görerek inspeksiyonu ve palpasyonu sonrasında dikkatli oskültasyon yapılmalıdır. Kardiyak disfonksiyonda duyulan önemli kanıtlar; S₃ galo veya üçüncü kalp sesi (AKY kabul edilenlerin %11- 34'de).

S₃, SV, sistolik disfonksiyonunun oldukça spesifik bir indikatörüdür ve BNP düzeyi ile korelasyon gösterir. Semptomatik kalp yetersizliğinde kötü prognozun (kalp yetersizliği ile hastaneye yatışın veya pompa yetersizliğinden ölümün) bağımsız öngörenidir. Diğer oskültasyon bulguları AKY'nin etyolojisi için ipuçları verebilir (S₄ galo veya dördüncü kalp sesi, P₂ şiddetlenmesi ve sistolik ve diyastolik üfürümler gibi).

Fizik Muayene Bulguları

Raller ve inspiratuar çıtırtılar, en sık fizik muayene bulgularındandır (AKY ile gelenlerin %66-87'de).

Ancak raller artmış lenfatik drenajdan dolayı kronik KY ve pulmoner venöz hipertansiyonda sık duyulmazlar, **dikkat edilmelidir!**; rallerin olmaması her zaman normal SV dolum basıncını işaret etmesi gerekmez.

Kaba raller (inspiratuar ve ekspiratuar çıtırtılar), hırıltı (wheez), plevral efüzyon veya hidrotoraks bulguları diğer pulmoner belirtilerdir. Sonrakiler genellikle dekompanse olmuş kronik KY'de pulmoner veya sistemik venöz basıncın (veya herikisinin) subakut veya kronik yüksekliği ile birliktedir.

- Kalp yetersizliğinin sebep olduğu efüzyon olguların >%85’de bilateraldir, unilateral efüzyonun ise büyük bölümü sağ taraftadır.

Soğuk ekstremiteler, bacakların diz altında; dorsalis pedis ve tibialis posteriyor arterlerinin nabızlarının palpe edilebilmesi periferik damar hastalıklarını dışlar. Çok azalmış kardiyak indeks, şiddetli vazokonstriksiyon sonucunda azalmış periferik perfüzyonu gösterir.

® **Not!:** Sıcaklık ayakların aksine bacağın alt bölümünde (tibia distali), muayene edenin elinin (elin sırtı) ısısı ile kıyaslanarak rölatif olarak değerlendirilmelidir.

Ödem, dekompanse kronik KY’nin klasik bir bulgusudur.

Birçok semptom ve bulgusu örtüşebilen akut ve kronik KY’nin hasta hikayesi ve fizik muayene bulguları ile ayırt edilebilmesi için aşağıdaki tablo sunulmuştur (**Tablo 35**).

Akut KY hastalarının %65’de periferik ödem bulunur. Düşük debi ağırlıklı kalp yetersizliği ve kardiyojenik şokta daha az sıklıkla. Periferik ödem olmaması Akut dekompanse KY tanısını ekarte etmez. Akut KY’nin sebep olduğu ödem genellikle yerçekimine bağımlı ve gode bırakır, hastada klinik olarak ödemin saptanabilmesi için maksimum 4 litre sıvı birikmesi gerekir.

Hepatomegali ve splenomegali, Akut KY’de santral venöz basınç yükseldiğinden akut olarak meydana ge-

lir, bu olgularda karaciğer sıklıkla çok hassastır, fakat kronik sistemik venöz hipertansiyonda daha sıktır.

Ağır TR sonucunda muayenede karaciğer pulsatildir, akut KY’de çok ağırlı ve yumuşak olup, kenarı da künttür. Diüretik tedavi ile hepatomegali sirütle küçülür (“*Akordeon karaciğer*”).

Kronik KY’ye bağlı konjestif sirozda (iskemik konjestif hepatit, kardiyak siroz/fibroz) yükselmiş santral venöz basınç peritoneal ve hepatik venlerin boşalmasını engellediğinden asit de olabilir. Asit, ağır triküspit hastalığında konstriktif perikardit gibi, periferik ödeme göre klinik tabloda daha ağırlıktadır.

Viseral konjesyon, asitten bağımsız olarak meydana gelir ve rutin fizik muayenede saptanması imkansızdır.

Sebebi olduğu şikayetler; karında şişkinlik, erken doyma ve furosemid, ACEİ gibi oral KY ilaçların intestinal emilimi etkilenebilir (azalır).

Laboratuvar Testleri

Kalp yetersizliği teşhisi, dikkatle değerlendirilen semptomlar ve bulguların tanısal testler ile tamamlanmasına dayanır.

Serum elektrolitleri: Serum elektrolitlerindeki değişiklikler kronik KY’de bulunanlara benzer.

Hiponatremi, en sık bulgu olup hastaların yaklaşık %25- 30’da serum sodyum düzeyi <135 mEq/L bulunur, ağır hiponatremi (<130 mEq/L) ise <%5 sıklıktadır.

Serum potasyum düzeyi AKY’de tipik olarak normal sınırlardadır (ortalama yaklaşık 4.3-4.6 mEq/L). Geliş-

TABLO 35. Akut ve kronik KY’nin fizik muayenedeki ayırtıcı özellikleri

Klinik Özellikleri	Yeni Başlayan KY	ADKY	Stabil Kronik KY
Semptom ciddiyeti	Belirgin	Belirgin	Hafif- Belirgin
Pulmoner ödem	Sık	Sık	Seyrek
Periferik ödem	Seyrek	Sık	Sık
Ağırlık artışı	Yok- hafif	Belirgin	Sık
Total vucut volumu	Değişme yok veya hafifçe artmış	Belirgin yükselmiş	Artmış
Kardiyomegali	Sık değil	Olağan	Sık
Sol ventrikül sistolik fonksiyonu	Hipokontraktıl, normokontraktıl, veya hiperkontraktıl	Azalmış	Belirgin azalmış
Duvar stresi	Artmış	Belirgin artmış	Artmış
Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu	Belirgin	Belirgin	Hafif- Belirgin
RAAS aktivasyonu	Akut olarak anormal	Belirgin	Hafif- Belirgin
Akut iskemi	Sık	Nadiren	Seyrek
Hipertansif kriz	Sık	Nadiren	Seyrek
Tamir edilebilir, düzeltilebilir KY’ye sebep lezyonlar	Sık	Nadiren	Nadiren

ADKY, akut dekompanse kalp yetersizliği; KY, kalp yetersizliği; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone sistemi. (Leier CV. *Unstable heart failure*. In: Colucci WS, ed. *Heart Failure: cardiac function and dysfunction*, St. Louis. Mosby, 1995:9.2–9.15. Braunwald E, ed. *Atlas of heart disease*, vol 4.)

saptanan Hipokalemi (<3.6 mEq/L) %3, hiperkalemi (>5.5 mEq/L) ise %8 sıklıktadır (Eur Heart J 2006;127: 1207-1215).

Renal fonksiyon: BUN, kreatinine göre akut KY'nin ciddiyeti ile daha fazla ilişkilidir, tipik olarak gelişte yükselir. Serum BUN ve kreatinin düzeylerinin yükselmesinin nedeni azalmış GFR ve artmış sodyum reabsorpsiyonudur. Serum BUN, akut KY'de hemodinamik bozukluğa ve nörohumoral aktivasyona bağlı artmış vazokonstriksiyon ile kabaca orantılıdır.

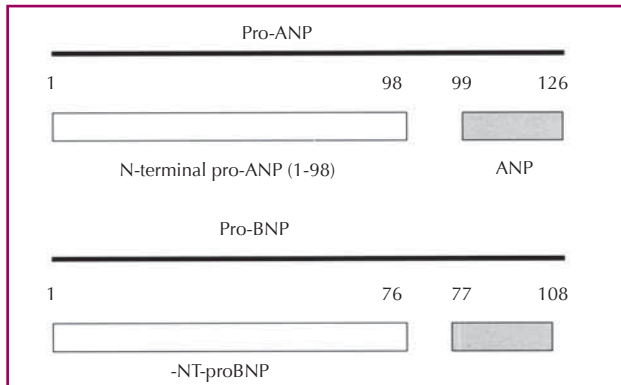
Ortalama değerleri orta- belirgin dereceler arasında (30-81 mg/dl) artmıştır. Bu yükseliş genellikle düşmüş GFR'yi daha iyi yansıtan artmış kreatinin ile birliktedir. Gelişte ortalama kreatinin düzeyi yaklaşık 1.7 mg/dl olup, hastaların %20'sinde >2.0 mg/dl'dir (ADHERE). Gelişte GFR hesaplanmalıdır, çünkü serum kreatinin düzeyi renal disfonksiyonu daha az tahmin edebilir (yaşlı ve iskelet adalesi azalmış çelimsiz hastalarda, duyarlılığı düşük).

Karaciğer fonksiyon testleri: Yoğun bakıma alınan AKY hastalarının, %61'de karaciğer disfonksiyonunun kanıtları bulunur, bunun saptanabilmesi bazı ilaçların dozlarının düzenlenebilmesi için gerekli olabilir (Eur Heart J 2006;8: 697-705).

Hematolojik çalışmalar: AKY ile gelen hastaların yarısından fazlasında anemi saptanmıştır, hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dl'nin altına düşmüş, %8- 16'sında hemoglobin <10 g/dl'dir. Prevelansı kronik KY hastalarında daha büyük görünmektedir, anemi sebebi, olarak AKY hastalarında artmış plazma volumu daha olasıdır. Artmış proinflatuar sitokinlerin sebep olduğu kemik iliği supresyonu ve kötüleşmiş renal fonksiyon eritrosit kitlesinin azalmasında rol alan ek fizyopatolojik faktörler olabilir (JACC 2004;44:959- 966).

Natriüretik Peptidler (BNP, nt-pro-BNP, ANP)

Pleiotropik etkileri olan karşı- hormonlardır. Bu peptid- ler, daha büyük haberci (prekürsör) prohormonlarından üretilirler; bu Prekürsörler bölünerek dolaşımdaki ak-



ŞEKİL 38. BNP, ANP ve ön molekülleri. (Pfeffer MA, McMurray JJV, Heart Failure Updates. Martin Dunitz. 2003, p-20).

tif peptid şekillerini (ANP, BNP) ve büyük N-terminal (NT) bölümlerini (NT-proANP/N-ANP) ve proBNP'nin NT bölümünü (NT-proBNP) meydana getirirler (**Şekil 38**).

Bu NT bölümleri biyolojik olarak inaktiftirler, fakat yarılanma ömürleri daha uzundur ve dolaşımdan ya- vaşca temizlenirler, ayrıca daha kolay ölçülürler. ANP ve BNP dolaşımında bulunur, etkilerini natriüretik reseptörler üzerinden gösterirler (NP-A ve NP-B). Bu etkile- rinin çoğu KY'de faydalıdır, KY'de karşı- düzenleyici hormonlardandır (özellikle RAAS ve SSS'in etkilerine karşı):

- **Natriüretiklerin etkileri:** Natriürez, vazodilatasyon, antiproliferatif, ve SSS ve RAAS'ı antogonize etmek- tir.

B-tip natriüretik peptid (BNP); prekürsörü (habercisi) inaktif büyük natriüretik peptid prohormon proBNP, N- terminalinin (NT) ayrılması ile küçük 32 aminoasitli molekül aktif BNP'ye dönüşür; proBNP ve diğer ilişkili büyük moleküllerin fizyolojik aktiviteleri, çok az veya hiç yoktur; volum veya basınç yüküne cevap olarak ventrikül miyokardında sentezlenir ve salgılanır ve röl- latif olarak buradaki granüllerde düşük konsantras- yonda depolanır.

BNP, C-tip natriüretik peptid reseptörlerin yönettiği endositoz ve vasküler endotel hücreleri ve renal tubu- luslardaki çinko ihtiva eden endopeptidazlar ile dola- şımdan temizlenir.

- N-terminal (NT)-proBNP'nin yarılanma ömrü uzun- dur ve renal yolla temizlenir, bundan dolayı renal fonksiyondaki anlamlı değişikliklere duyarlıdır.
- **BNP veya NT -ProBNP'nin kullanılmaları niçin yay- gın olarak kabul edilen indikasyonlar:**
- Akut nefesdarlığı olan hastalarda tanısal zorluklar- da. Yüksek BNP'nin, kalp yetersizliği için yüksek pozitif öngörme değeri vardır.
- Klinik bulguları olmayan hastada kalp yetersizliğini dışlamak için: Düşük BNP'nin yüksek negatif öngör- me değeri vardır.
- Hastaneden çıkış öncesi ölçülen BNP düzeyi (iBNP; immunoreaktif BNP): Sonraki (1-6 ayda) ölüm ve yeniden hastaneye yatışın en iyi öngörenidir. BNP- düzeyi 350 ng/ml, 6 ayda ölüm ve yeniden yatışın sensitife ve spesifik öngörüllüğü ile iyi uyudur.

Günümüz analiz yöntemlerine göre BNP ve proBNP ara- sındaki yaklaşık uyum: BNP X4 = ~ proBNP düzeyi

BNP ölçümünün kalp yetersizliğinde klinik değ- erlendirmeye ilave edilmesi faydalıdır (2005 ESC, AKY kı- lavuzu).

- Dispne ile gelen hastalarda BNP düzeyi kalp yeter- sizliğinin mükemmel öngörenidir (**ESC'ye göre KY**

teşhisi için mınır düzeyleri: BNP :>400, proBNP: >2000 pg/mL).

BNP, dispne sebebi kalp yetersizliğini pulmoner hastalıktan ayırt edebilir. “Normal BNP sınırı 100 pg/dl’dir” (Circulation 2002;106:416- 422./N Engl J Med2002;347:161- 167).

KY’de tekbaşına BNP’nin tanısallı kesinliği %81.2, tekbaşına klinik değeriendirmenin doğruluğu ise %74.0’dır.

- Sonuç olarak, BNP ölçümünün klinik değeriendirmeye (fizik muayene ve hasta hikayesi) ilave edilmesi ile KY’nin tanısallı kesinliği düzeltilebilir (%81.5).
- Dolayısı ile KY’nin bu süreçte standart teşhisi, yine klinik değeriendirmeye kalmaktadır.
- Hastane Acil bölümüne dispne ile gelenlerde; kalp yetersizliği etyolojisi için BNP düzeyinin <100 pg/ml ölçülmesinin negatif öngörüllüğü yüksek, >400 pg/ml bulunmasının ise pozitif öngörüllüğü yüksektir (BNP X4 yaklaşık proBNP düzeyi).

NT-ProBNP analizleri geliştirilmiştir, böylece bunun da katkısı ile dispneli hastalarda kalp yetersizliğinin teşhisi düzelmiştir.

- Yaştan- bağımsız NT-pro-BNP sınırı: < 300 pg/ml.
- Yaşla- ilişkili sınırı: <50, 50-75, >75 yaş için; sırası ile: 450, 900 ve 1800 pg/ml bildirilmiştir.

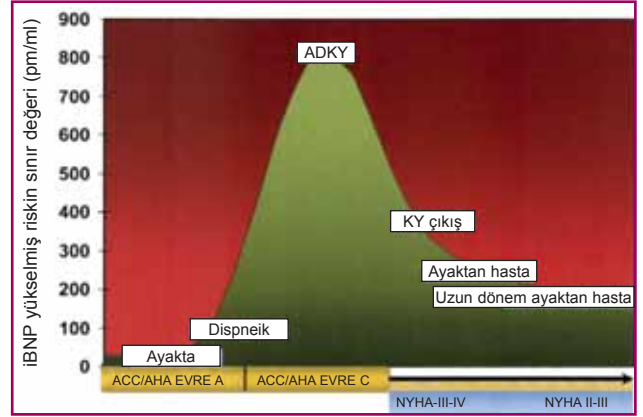
AKY’de sensitivitesi %90, spesifite %84’dür

(N Engl J Med 2004;350:647- 654).

BNP analizinin önemli kısıtlamaları bulunmaktadır. Testin tanısallı kesinliği, spesifik altgruplarda ilgili sınır değeriendirmesindeki düzeltme ile korunabilir.

- Yükselmiş BNP primer SV yetersizliğinden başka diğeri durumlarda da yükselmiş bulunabilir. Bunlar; akut koroner sendromlar ve miyokard infarktüsü, sağ kalp yetersizliği, dekompanse olmuş kor pulmonale veya akut pulmoner emboli ve ağır sepsis ve septik şok, yaşlılar ve böbrek disfonksiyonu olan hastalar. Bu teşhislerin yükselmiş BNP yorumlanırken gözden kaçırılmaması önemlidir.
- Sistolik kalp yetersizliğine bağılı AKY’de BNP düzeyi, diastolik kalp yetersizliğine göre daha yüksektir.
- AKY’nin erken saatlerinde (<1 saatte), akut mitral regürjitasyonu sağ ventrikül yetersizliği gelişmemiş mitral stenozunda, SVEF’si düşmüş stabil NYHA sınıf- I hastalarda BNP düzeyi düşük bulunabilir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP), ağırlıklı olarak at- riyumlarda üretilir ve atriyal gerilme sonucu hızla depo edildiği granüllerden salınır, bu mekanizmaya bağılı olarak ANP düzeyi dinamiktir, egzersizdeki gibi atriyal gerilme ile fizyolojik olsa dahi ANP yükselebilir, ancak



ŞEKİL 39. Kalp yetersizliğinde ACC/AHA evrelerine ve NYHA'ya göre biyomarker (BNP) verileri. İmmünreaktif B-tip natriüretik peptid (iBNP) düzeyleri ile ilişkilendirilmiş yükselmiş risk: Asemptomatik kişilerden, dispneik hastalara kadar, yatışa kadar ve çıkıştan sonra 1 ve 6 ayda. (JACC 2008;51: 2336-2338).

ADHF: Akut dekompanse kalp yetersizliği. **NYHA:** New yor kalp cemiyeti fonksiyonel kapasite sınıflaması. **ACC/AHA:** Amerikan kardiyoloji koleji/amerikan kalp cemiyeti klinikopatolojik evrelendirmesi.

belirgin yükselmiş atriyal basınçta anlamlı olarak daha fazla yükselir. Klinik değeriendirmeye için pratikte kullanılmamaktadır.

- Meydana çıkarılmış yukarıdaki figürde gösterilen ana hatlar: “yüksek- risk BNP” için “sınır düzeyleri”; genel popülasyonda, kalp yetersizliği riski olanlarda veya teşhis edilmiş, bilinen KY hastalarında (klinik bağlamda oldukça geniş spektrumda görülür).

iBNP (immünreaktif BNP) kullanımının amaçları : (a) Uzun dönemde risk değeriendirmesi, (b) acil teşhis, (c) kısa-dönem ve uzun-dönem prognoz tayini, (d) tedaviye objektif kılavuzluk etmesi için iBNP verilerinin kullanılması faydalıdır (Şekil 39).

Miyokardiyal hasarın markerleri: AKY’yi presipite eden akut koroner sendromlar veya miyokard infarktüsü olasılığını teşhis etmek için kardiyak biyomarkerlerin seri şekilde ölçülmesi önemlidir; çünkü bu teşhislerin daha farklı ve spesifik tedavi stratejilerine ihtiyacı vardır, bu markerlerin AKY’de yükselmesinin anlamlı prognostik değeri vardır (Bölüm 1.3).

- Dolayısı Troponinler ve/veya CK/CK-MB’nin rutin olarak seri şekilde ölçülmesi tavsiye edilir.

Diğeri laboratuvar testleri: C-reaktif protein (CRP), alta yatan infeksiyöz sürecin saptanabilmesi için tavsiye edilmektedir (2005-ESC KY kılavuzu). AKY’de inflamasyonun diğeri markerleri de yükselmiştir. Ancak bunların rutin kullanımı kısıtlıdır.

D- dimer, pulmoner embolizm teşhisine katkı sağlamakta, ağır AKY’de arteriyel kan gazlarına da bakılması önerilmektedir (kritik hastalarda).

Genel Tanısal Testler

Göğüs radyografisi: AKY'de hastaların >%80'de konjesyonun belirtileri bulunmuştur (Bölüm-3.2).

Elektrokardiyogram; AKY hastasının değerlendirilmesinde temel tanı yöntemidir. Bir çalışmada (EFICA), AKY hastalarının %13'de normal, %29 iskemik bulgular ve %25'de atriyal fibrilasyon saptanmıştır.

® **Önemli not!:** Nonkardiyojenik ödem; dev, diffüz, simetrik T dalga inversiyonları ve QT uzaması ile ilişkilendirilmiş; ancak bu bulgular pulmoner embolizm ve hiperkatekolaminerjik durumlarda da bildirilmiştir.

AKY etyolojisinin tayin edilmesinde en faydalı testtir; global sistolik ve diastolik fonksiyon, bölgesel duvar hareket bozukluğu, valvular fonksiyon anormallikleri, hemodinamik ve perikardiyal hastalığı değerlendirebilir.

EHFS- II çalışmasında, ADKY olguların %66'da orta veya ağır sistolik disfonksiyon, %36'sında diastolik disfonksiyon görülmüş, mitral regürjitasyon %43, triküspit regürjitasyonu %30 sıklıkta saptanmıştır.

Doku Dopplerde, erken transmitral kan akımı hızı (velosite) zirvesinin (E) erken diastolik mitral anular doku hızı zirvesine (Ea) oranı (E/Ea); dispneli hastada, AKY teşhisinde BNP ölçümüne ilave edilmelidir (Bölüm-1.9).

Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, yakın zamanlarda AKY'de kullanılmaya başlanmıştır; koroner arter hastalığının varlığı ve dekompanseasyonunun etyolojisinde azalmış miyokardiyal akım rezervinin rolünü tayin edebilir.

Pulmoner arter kateteri (PAK): Seçilmiş hastalarda klinik ile ilgili önemli hemodinamik veriler sağlar (özellikle; şok, oligüri veya anürinin eşlik ettiği diğer hemodinamik bozukluklarda veya hemodinamik durumu belirsiz ve tedaviye kötü cevap veren hastalarda deneyimli kişiler tarafından takılması tavsiye edildiğinden hastaneye yatırılan AKY hastalarının ancak %5'de PAK

TABLO 36. Akut kalp yetersizliğinde pulmoner arter kateterizasyonu ve hemodinamik monitorizasyon indikasyonları

- Akut pulmoner ödem.
- Başlangıç tedavisine kötü cevap alınan hastalar.
- Nonkardiyojenik ödemi ekarte etmek.
- Başlangıçtaki sıvı tedavisine cevap vermeyen Kardiyojenik şok veya Preşok sendromu.
- Kronik KY'de, akut dekompanseasyonda tedaviyi biçimlendirmek.
- Volum durumu değerlendirilemeyen, şüpheli hastalar.

(Topol E. Textbook of Cardiovascular Medicine Williams & Wilkins. 2007. p. 1366)

TABLO 37. Konjesyon tedavisi sırasında invazif hemodinamik monitorizasyon indikasyonunu işaret eden parametreler

Konjesyon ile hipoperfüzyonu akla getiren durumlar:

- Mental bulanıklık.
- Nabız basıncı <%25.
- Renal fonksiyonunun düşmesi.
- ACEİ'lere hemodinamik intolerans (SKB: <90 mmg, serum sodyum: <133 mEq/L).

Konjesyon ile aşağıdaki klinik patolojilerin birlikte bulunması:

- Aktif iskemi.
- Semptomatik ventriküler aritmiler.
- Pulmoner hastalık.
- Bazal renal fonksiyonunun bozulması.

Aşağıdaki tedaviye rağmen devam eden veya tekrarlayan konjesyonda:

- ACEİ ile tolere edilebiliyorsa yüksek doz diüretikler ile kombinasyon.
- Su ve sodyum kısıtlaması.

(Poole-Wilson PA. Heart Failure. Churchill Livingstone. 1997. p.813)

uygulanır (%25'i kardiyojenik şok). Durumu kritik hastalarda pulmoner ödemin sebebinin ayırt etmek için (kardiyojenik veya nonkardiyojenik), tecrübeli klinisyenler tarafından takılabilir.

PAK invaziv bir yöntem olduğundan girişimin riskleri bulunur; bunlar kanama, infeksiyon, aritmiler ve nadiren pulmoner arter rüptürü veya pulmoner infarktüs gibi öldürücü olaylardır. AKY'den ziyade ilerlemiş kronik KY hastalarında kullanılan PAK 6 ayda mortaliteyi anlamlı derece de etkilemiştir (%43 ve %38; ESCAPE).

Akut KY'de pulmoner arter kateteri (PAK) ile hemodinamik monitorizasyon çoğunlukla uygulanan tedavilerin etkinliğini takip etmek, ilaçların doz ve kombinasyonlarını düzenlemek için kullanılmaktadır (Tablo 36, Tablo 37).

Geleceğin tanı yöntemleri: "Eksternal İmpedance kardiografi (ICG)"; torasik impedansı boyun ve toraksa uygulanan algılayıcılar ile ölçmektedir (Şekil 10). Bu yöntemle bulunan kalp debisinin, termodilüsyon ile ölçülen kadar kesin ve doğru olduğu gösterilmiştir, hastanın klinik değerlendirilmesinde ilave katkılar sağlayabilir.

ICG, implante edilebilen diğer cihazlara kombine edilebilir (Kalp pilleri, CRT gibi).

BNP, dispneli hastada AKY teşhisini ve ayrıca kısa dönem sonra dekompanseasyonun gelişme riskini öngörür.

AKUT KALP YETERSİZLİĞİNİN TEDAVİSİ

ADKY Farmakolojik Tedavi

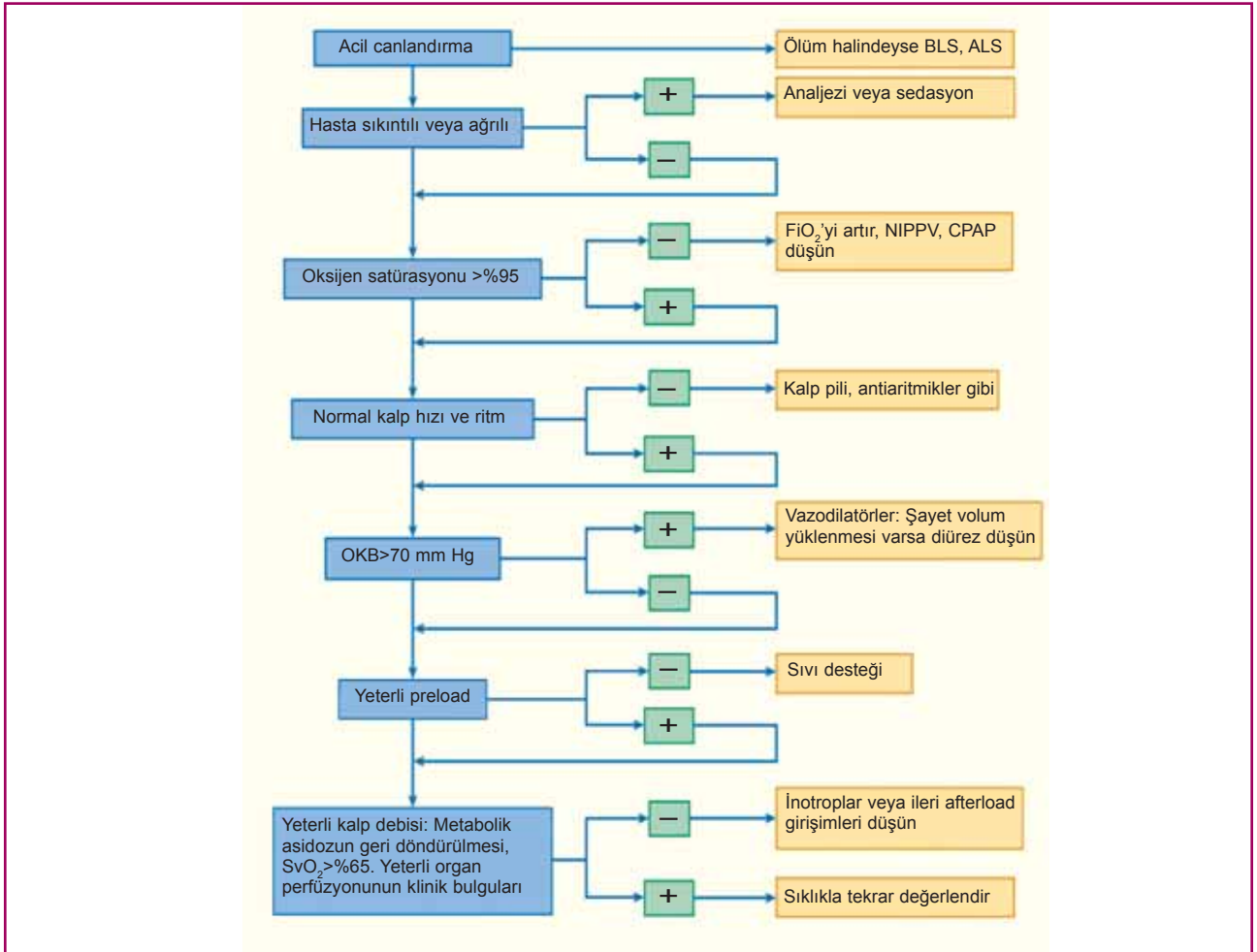
ADKY’de farmakolojik tedavinin amacı: (1) Hastanın normal yaşamını engelleyen semptomlar ve rahatsızlığı azaltılmak, mevcut hemodinamik bozukluğun hızla geriye döndürülmesi, (2) son- organ disfonksiyonunu önlemek, miyokardın kan akımı ve fonksiyonunun korunması, (3) İleri tetkik ve tedavileri sürdürerek hastanın stabilize edilmesi (Şekil 40).

Hastaneye yatış sırasında hastayı canlı tutmak çok önemlidir. Hastaların çoğu nonakut hastane ortamında

KY’ye yenik düşer (ölüm). İntravenöz tedaviler tamamıyla ventriküler performansı düzeltmeye yöneltilmelidir (ventrikül fonksiyonun major belirleyicileri; ventriküler preload, afterload ve miyokardiyal kontraktilitedir).

Akut durumda SV dolum basıncın, sonra da diastol-sonu basınç ve pulmoner basıncının düşürülmesi, prognostik önemli etki olarak pulmoner konjesyonu azaltır (“ADKY tedavisinin hedefi”).

Bu hedefe ulaşmak için sıklıkla intravenöz (İV) kullanılan ilaçların ortak farmakokinetik özellikleri: Hemodinamik etkilerinin hızla titre edilebilmesi ve rölatif plazma yarılanma sürelerinin kısa olmasıdır, dolayısı ile istenmeyen herhangi bir etki kolayca kontrol edilebilir ve gerektiğinde süratle tedavi sonlandırılabilir.



ŞEKİL 40. Akut kalp yetersizliği hastasında acil yaklaşım algoritmi: AKY hastasında acil tedavi hedefleri. Koroner kalp hastasında ortalama kan basıncı (OKB) koroner ve sistemik perfüzyonu sağlayacak kadar yüksek olmalıdır (OKB >70 mmHg, SKB>90 mmHg). BLS: Temel yaşam desteği, ALS: İleri yaşam desteği, NIPPV: Noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon (Eur Heart J 2005;26: 384-416).

AKUT VAZODİLATÖR TEDAVİ

Nitrogliserin

“Sıcak – Nemli” hemodinamik profili saptanan hastanın (profil- B) akut tedavisinde kullanılmaktadır.

Major hemodinamik etkileri: Venodilatasyon ile venöz kapasiteyi artırarak yükselmiş ventriküler volum ve basıncı ve böylece pulmoner venöz konjesyonu düşürerek, ADKY’de yükselmiş ventrikül dolum basınçlarına bağlı olarak oluşan dispne semptomunu düzeltir.

Vazodilatasyon etkisi vasküler düz kasların relaksasyonu sonucudur; primer olarak nitratların sebep olduğu Nitrosofiyollerin teşekkülü hücre içi cGMP artışına sebep olur, diğer mekanizmalar; vasküler endotelde prostasiklin veya prostoglandin- E’nin teşekkül ve salgılanışının uyarılmasıdır.

Nitratlar ile venodilatasyon daha ağırlıkta olmakla beraber, yüksek dozlarda arteriyel dilatasyona neden olarak, sistemik vazokonstriksiyon durumunda yükselmiş SVR (sistemik vasküler rezistans) ve ventriküler impenstanda anlamlı düşme meydana getirir.

İntravenöz nitrogliserin en sık kullanılan preparattır. İntravenöz infüzyon hazırlanıp başlanana kadar sublingual tablet ve spreyler nadiren de olsa kullanılabilir.

İntravenöz nitrogliserin: Tipik başlama dozu: 0.2 mcg/kg/dk, semptomlar düzelene kadar ve PAK takılanlarda (tercihen balonlu Swan-Ganz termodilüsyon kateteri ile) hemodinamik parametreler optimal düzeye gelene kadar dozu dakikada 0.1-0.2 mcg/kg/dk hızla artırılarak titre edilir.

- Atım hacmi ve kardiyak debi artışı ile afterloadta düşme sıklıkla doza bağımlıdır (en az 0.4 mcg/kg/dk).

Devamlı infüzyonu sırasında tolerans gelişme eğilimi olduğundan; arzulanan hemodinamik etkiyi sürdürebilmek için intermitan doz artırılması gereklidir. Nitrogliserin infüzyonunun diğer bir problemi; ilacı adsorbe eden polivinil klorid tüpler ve solusyon torbalarıdır.

Nitroprussid

Çok güçlü afterload düşürücü etkisi olan kuvvetli venöz ve arteriyel vazodilatördür. Nitroprussid Nitrosofiyol ve nitrik oksit teşekkülü yolu ile arteriyel ve venöz düz kaslarda relaksasyona sebep olur.

Nitrogliserin gibi artmış venöz tonusu düşürerek venöz kapasiteyi artırır, bununla birlikte, santral kan akımının yönünü periferik doğru değiştirir; bu etki sağ ventrikül basıncı ve volumunda düşmeye sebep olur.

Nitroprussidin afterload üzerine etkisi daha hızlı ve güçlüdür; böylece öne-doğru atım hacmi ve kalp debisi dramatik artar, birlikte SV’nin dolum basınçları ve volumları ile valvular regürjitasyon da anlamlı azalır. Afterloadtaki düşüş, aort basıncında major değişikliğe sebep olmamaktadır.

Bu özelliği, artmış SVR’ye sekonder atım hacmi düşmüş “Nemli-Soğuk” profil hastalarda (profil- C) ilacın etkisini artırır.

- Nitrogliserinden farklı olarak nitroprussid “koroner çalma”ya (“coronary steal”) sebep olur (noniskemik zonun arteriolar dilatasyonu ve akımının yönünün iskemik bölgeden çevrilmesi).
- Nitroprussidin intravenöz verilmesi infüzyon pompası ile olmalıdır.
Başlangıç dozu: 0.10-0.20 mcg/kg/dk. İnfüzyon başladıktan 60-90 saniye sonra etkisi belirginleşir ve semptomatik hipotansiyon gibi yan etkisi de olabilir.
- Vazodilatör etkisi infüzyon kesildikten 20-30 dakika içerisinde azalır.
- ADKY’de infüzyon sırasında kan basıncının sürekli kaydedilmesi, izlenmesi ve arteriyel kan gazı takibinin yapılabilmesi için, intra-arteriyel kateter takılması sıklıkla tavsiye edilir.

- Nitroprussid infüzyonu sırasında periferik arterden (radiyal arter gibi) basınç ölçümü santral aortik basıncı düşmeyi yansıtmayabilir (çünkü nitroprussid santral aortaya yansıyan arteriyel dalgaların zamanı ve amplitüdünde değişiklikler meydana getirebilir).
- Bunu tanımlayan bir bulgu; hastada klinik bulgular sistemik hipoperfüzyon ile uyumlu olmasına rağmen periferik arteriyel basınç makul düzeyde alınabilir (“sistemik hipoperfüzyon ile normal kan basıncı” gibi).

Nitroprussid ile arzulanan klinik ve hemodinamik sonlanma noktası sağlanana kadar ilaç hızla titre edilmeli.

Hedefleri: Anlamlı taşikardi ve sistemik hipotansiyondan kaçınarak, PKUB: 18- 20 mmHg, SVR: 1,000-1,200 din/cm⁵/sn, MR’nin azalması; atım hacmi, kalp debisi ve sistemik perfüzyonunun düzelmesidir.

ADKY’de özellikle miyokardiyal iskemi varsa, preload ve atım hacmi açısından Starling mekanizmasına dikkat edilmelidir (preloadun aşırı düşmesi ile atım hacmi ve buna bağlı koroner perfüzyon basıncı da düşeceğinden iskemi artabilir), yine de hemodinamik hedeflere ulaşılan kadar nitroprussid titre edilmelidir, nadiren akut KY tablosunda, yeterli vazodilatasyonu sürdürebilmek için >4-5 mcg/kg/dk dozlar gerekebilir. Bu dozların, tiosiyanat ve siyanid toksisite riskinden dolayı uzun süre (>72 saat) sürdürülmesi önlenmelidir.

ADKY’de nitroprussidin en ağır yan etkisi sistemik hipotansiyondur. Özellikle miyokardiyal iskemi ve infarktüsü olan ve SKB <100 mmHg bulunan hastalarda infüzyona başlarken dikkat edilmelidir.

- İnfüzyon sırasında kalp hızının artması olumsuz ve kötü bir bulgu olup hipotansiyonunun habercisidir. Bu bulgu, özellikle atım hacmi beklendiği gibi yükselmemişse tipiktir.

.....Özellikle *ADKY* hastalarında hipovolemi, miyokardiyal iskemi ile MR ve yetersiz kontraktıl rezerv klinik tabloya eşlik ediyorsa!...

Bu bulgu nitroprussid infüzyonun kesilmesi veya azaltılmasını gerektirir. Bundan başka, dobutamin gibi inotropik ilaçların nitroprussid infüzyonuna eklenmesi avantaj sağlayabilir ve nitroprussidin devam etmesine izin verebilir.

Bu kombinasyon; daha kesin tedavi uygulanana kadar kritik, düşük- debili KY hastalarını (*Evre- D*) stabilize etmek için sık kullanılır.

- Başlangıçta sistemik hipotansiyon ve kötü periferik perfüzyon klinik tabloya hakimse, ilk tedavi olarak nitroprussid verilmesi engellenmelidir.
- Yüksek doz ve uzamış infüzyonuna bağlı, özellikle anlamlı karaciğer disfonksiyonu bulunan hastalarda görülen Tiyosiyanat intoksikasyonunun klinik manifestasyonları: Tiyosiyanat konsantrasyonu 6 mg/dL'yi aşınca: Bulantı, şuur karışıklığı, siyanoz, adale spazmı ve hiperrefleksidir.

Nesiritide

BNP'nin rekombinant şeklidir. Endojen BNP'ye benzer şekilde etki gösterir; vasküler düz kas ve endotel hücrelerindeki guanilat siklaz reseptörlerine bağlanıp intrasellüler cGMP'yi aktive ederek, bunun sonucunda düz kas relaksasyonu ile venöz ve arteriyel vazodilatasyona sebep olur.

KY hastalarında çok az renal su ve tuz ekskresyonu-na sahip olduğu gösterilmiştir.

- Nesiritide genellikle intravenöz bolus (2 mcg/kg) ve sonra devamlı infüzyon (0.01 mcg/kg/dk) olarak kullanılmaktadır.

Yarılanma ömrü yaklaşık 18 dakikadır, yan etkileri primer olarak vazodilatör özellikleri sonucunda hipotansiyon ile ilgilidir. Nesiritidin taşiflaksiye, toksik metabolitlere ve proaritmiye sebep olduğu gösterilememiştir.

ADKY'de ventriküler dolum basınçlarını hızla düşürmüş ve dispneyi de rahatlatmıştır. Doza bağımlı olarak sağ basınçları (sağ atriyum basıncı, PKUB) ve SVR'yi anlamlı düşürüp atım hacmini artırmıştır. Sağladığı olumlu hemodinamik değişiklikler KY semptomlarında düzelme ile birliktedir.

Olası yan etkileri; 30 günlük ve 6 aylık mortaliteyi nitrogliserin ve plaseboya göre artırmıştır (istatistiksel anlamlı olmayan) (*VMAC*).

Nesiritid ile doza bağımlı olarak renal fonksiyonda kötüleşme bildirilmiştir (serum kreatininde >0.5 mg/dL yükselme).

Pratik noktalar:

- (a) İstirahatte ve minimal aktivitede dispne şikayeti ile volum yüklenmesi olan (ölçülmüş SV dolum basıncı ≥ 20 mm Hg) ve hastaneye yatırılan, SKB: >90 mm Hg ADKY hastalarında nesiritide kullanıldığında semp-

tomlar akut olarak düzelmiştir. Nesiritide infüzyonu, beklendiği gibi PKUB'yi hızla ve anlamlı derecede düşürmüş ve dispneyi düzeltmiştir.

(b) İntravenöz nitrogliserin ve inotroplara göre daha az yan etkisi vardır.

(c) Nesiritid diüretikleri azaltmak veya diürezi artırmak için kullanılmamalıdır.

(d) (i) İntermitan hastanedışı hastalarda kullanımı, veya (ii) verilmesi klinik sakıncaları olan hastalar (aşırı vazodilatasyonun komplikasyonlara sebep olabileceği hastalar; akut koroner sendromlar, kritik aort stenozu ve anlamlı renal arter stenozu gibi) ve (iii) renal fonksiyonu düzeltmek için önerilen "düzeltilmiş dozu"; intravenöz bolus doz: 2 mcg/kg, 60 saniyede. Sonraki infüzyon: 0.01 mcg/kg/dk.

İnfüzyon sırasında kan basıncı, renal fonksiyon ve idrar çıkışının yakından izlenmesi önemlidir.

POZİTİF İNOTROPİK VE DİLATÖR (İno-dilatör) TEDAVİ

®-ADKY'de miyokardiyal kontraktiletiyi artırmak için rutin veya temel (birincil) olarak inotropik destek tedavilerin kullanılması genellikle teşvik edilmemelidir.

• Esasen, inotropik tedavi "Sıcak-Nemli" hemodinamik profili olan (profil- B) ADKY'li hastaların rutin tedavisinde kontraindikedir.

İnotropiklerin akut dekompanasyonda, miyokard fonksiyonları, remodeling ve aritmi gelişme olasılığı üzerine olumsuz ve kötü etkiler gösterdiği saptanmıştır. Buna rağmen, özel durumlarda daha kesin tedavi sağlanana kadar pozitif inotropik tedavi gerekebilir.

- Hipotansif hastalarda inotropik destek faydalı olabilir. İnotropik tedavi sıklıkla, diüretik rezistansı ve refrakter volem yüklenmesi meydana gelmişse (kardiyorenal sendrom); kalp debisini ve renal akımı düzeltmek için kullanılabilir.
- Kardiyak transplantasyon veya mekanik dolaşım desteğine gidecek ilerlemiş KY hastalarında "köprü olarak" inotropik destek sıklıkla kullanılır.
- Genel olarak inotropik tedavi, "Soğuk- Nemli" hemodinamik profili olan (profil-C) ve AHA'ya göre Evre-D hastalar için saklanmıştır.

Dobutamin

Sentetik katekolamin ve pozitif inotropik bir ilaçtır. Dopaminin sentetik analogudur.

Major özelliği güçlü inotropik etkisidir. Ancak, Beta-2 uyarıcı etkisi hipotansiyona yol açabilir, bazen diastolik kan basıncında düşme ile refleks taşikardi meydana gelebilir, bunun ötesinde uzun dönemde mortaliteyi yükseltebilir. Hipotansiyonu önlemek için dopamin ile kombine edilmesi mantıklıdır.

- Farmakokinetiği; İnfüzyonun sağladığı plazma düzeyi dolaşımdan hızla temizlenir (yarılanma ömrü 2.4 dakika).

Sistemik hipoperfüzyonun belirgin olduğu ADKY'nin tedavisinde faydalıdır.

Pulmoner konjesyon ve düşük kalp debisi semptomları bulunan ADKY veya miyokard infarktüsü hastalarında pulmoner konjesyonlu akut KY'de intravenöz diüretikler ile birlikte genellikle kullanılır. Dobutamin güçlü beta ve alfa adrenerjik agonisttir; pozitif inotropik etkilerini miyokardiyal beta-1 ve muhtemelen alfa-1 reseptörleri uyarak göstermektedir (**beta1 > beta2 > alfa**).

- İnotropik tedavinin güvenliği; özellikle tıkalı KAH varlığı ve aktif miyokardiyal iskemi durumu dobutaminin net faydasını yakından ilgilendirir, bu durumlarda ilacın fayda ve güvenliği belirsiz olup, sıklıkla öngörülemezdir.

Dobutaminin pozitif inotropik etkisi, karışık (*mixed*) oksijen saturasyonunu (MVO_2) yükseltir, bundan dolayı akut iskemi veya infarktüste zararlı olabilir. MVO_2 'nin düşmesi, koroner kan akımı ve miyokardiyal perfüzyonun düzeltilmesi (reperfüzyon) gibi olumlu faktörler ile dengelenebilir.

Dobutamin sistemik hipoperfüzyon ve yükselmiş ventriküler dolum basınçları bulunan KY hastalarına dikkatle verildiğinde ventriküler volum ve duvar gerilimini azaltarak MVO_2 'yi düşürür.

Dobutamin koroner perfüzyon basıncını yükselterek (arteriyel diyastolik basıncın yükselmesi ve ventriküler diyastolik basıncın düşmesi ile) ve koroner perfüzyon zamanını uzatarak koroner kan akımını artırabilir, hafif koroner dilatasyona da sebep olabilir. Bu faktörler, pozitif inotropi ile karşılaştırılan MVO_2 artışının dengeleyebilir.

Dobutamin infüzyonu sırasında, artmış MVO_2 , kısalmış koroner perfüzyon zamanı sonucunda kalp hızı artışı dengeli olabilir. Hastanın dolum basınçları anlamlı yükselmemişse, dobutamin verilmesi önerilmemelidir.

- Bu nedenle, tıkalı KAH'lı hastalarda dobutamin titrasyonu birçok parametrenin birlikte dikkatle değerlendirilmesine bağlıdır (kalp hızı, santral hemodinamikler ve aritmielerin bulunması ve düzeltilmiş sistemik hipoperfüzyonun klinik bulguları gibi).
- ADKY'de, ventriküler dolum basınçları yükselmiş hastalarda, kalp debisi ve sistemik perfüzyonun artırılması arzu edildiğinde genellikle dobutamin başlanmaktadır.
- Kalp debisinin düzelmesi; direk olarak kontraktileti artırarak ve afterloadu düşürerek ve aynı zamanda kronotropiyi artırarak gerçekleştirir.

İndikasyonu: Düşük debili, SKB <85-90 mm Hg olan ADKY hastalarıdır.

Sıklıkla vazodilatörlere ilave edilir.

- **Dobutamin İnfüzyonu:** 2.5-5.0 mcg/kg/dk ile başlanmalıdır ve arzulanan klinik ve hemodinamik cevap sağlanana kadar 20- 30 dakikalık aralarla dozu 1- 2 mcg/kg/dk artırılmalıdır.
- ADKY'de tedavisinde 15 mcg/kg/dk'yi aşan doz nadiren gerekir. Ancak bu yüksek doz, kesin tedaviyi gerçekleştirebilmek için, bazen kısa süre gerekebilir.
- Birçok hastada renal perfüzyon 1-2 cmic/kg/dk dozlarda düzelmiştir, ancak daha yüksek dozlar da (5-10 mcg/kg/dk) şiddetli hipoperfüzyonda gerekebilir.

Dobutaminin farmakokinetiği, kritik bakım durumlarında bu ilacı ideal kılar. Yarılanma ömrü oldukça kısa olup, spesifik dozlarda tam farmakodinamik cevap elde edilir; istikrarlı fazı 10- 15 dakika içerisinde sağlanır.

- Önemli olarak dobutaminin yan etkileri infüzyon durdurulduktan sonra sadece 10-15 dakikada elimine olur.
- Dobutamin infüzyonu sırasında olan diğer yan etkiler: Baş ağrısı, anksiyete ve tremordur.
- 24-48 saattten uzun infüzyonlarda taşiflaksi meydana gelebilir (kısmen reseptör desensitizasyonundan), Dopamin ile kombine edilmesi (daha komplet agonist) taşiflaksiyi azaltabilir. Atriyal aritmi, atriyal fibrilasyon veya flutterde dobutamin dikkatle kullanılmalıdır. Atriyal fibrilasyonda atriyoventriküler iletiyi hızlandırdığı bildirilmiştir. Bütün inotropikler sitozolik kalsiyumu artırdığından aritmi riskini yükseltebilir.

Uzun süre beta bloker tedavi alanlarda, hemodinamik faydanın sağlanabilmesi için yüksek dozlarda kullanılması gerekebilir. Bu hastalarda inotropik destek için dobutamin kullanılmayabilir.

® **Pratik noktalar:**

- **Standart intravenöz dozu:** 2.5-10 mcg/kg/dk, seyrek olarak 40 mcg/kg/dk'ya kadar yükseltilebilir.
- İlacın infüzyonu ritm ve kan basıncı monitorizasyonu altında 72 saate kadar uzatılabilir.
- **İndikasyonları:** Kronik refrakter KY'nin akut yetersizlik epizodu, ciddi akut miyokardiyal yetersizlik (AMİ, kalp cerrahisi sonrası), kardiyojenik şok ve aşırı beta bloker kullanımında.
- **İdeal aday:** Sistolik SV fonksiyonu ağır derecede basılanmış ve birlikte düşük kardiyak indeks ve yükselmiş ventriküler dolum basıncı bulunan fakat hipotansiyonu bulunmayan (ortalama kan basıncı:<70 mmHg/ SKB: 70- 100 mmHg, fakat klinik şok yok).
- **Dobutaminin olası dezavantajları:** (1) Ağır KKY'de beta reseptörler azaltarak-düzenlenmiş (downregu-

lation) olabilir veya teorik olarak blokedirler, dolayısı ile dobutamin etkili olmayabilir. (2) Kan basıncı düşebilir veya yükselmez değişmeden kalabilir. (3) Malin aritmi riski olabilir.

- Uzun süreli infüzyondan sonra inotropik etkisine tolerans gelişebilir.

® **Dikkat edilmeli!:** Steril su veya dekstroz veya serum fizyolojik ile dilüe edilmeli (alkalin solusyonlarda değil), hazırlanan infüzyonu 24 saat içerisinde kullanılmalı. İnfüzyon sırasında hemodinamik ve klinik parametreler dikkatli izlenmelidir, aritmi riskini optimize etmek için potasyum düzeyi kontrol edilmeli, düşebilir.

Milrinon

Amrinonun analogudur, ikinci jenerasyon Fosfodiesteraz inhibitörüdür, inotropik ve vazodilatör özelliklerin herikisini de sergiler.

Primer olarak kardiyomiyositler ve vasküler düz kas hücrelerindeki fosfodiesteraz- III izoenziminin inhibisyonu ile milrinon bu dokularda cAMP konsantrasyonunu artırır (buna bağlı; hücrede çeşitli proteinlerin fosforilasyonu sonucu artmış inotropi ve vazodilatasyonun son ortak yolu olan hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükseltir).

Farklar bulunsa dahi dobutamin ve milrinon, etkilerini cAMP bağımlı yol üzerinden gösterir.

Dobutamin, beta reseptör aktivasyonu ile cAMP oluşumunu artırır. Milrinon ise yıkılmasını önleyerek cAMP düzeyini yükseltir.

Milrinon ile beklenen hemodinamik cevaplar dengeli güçlü inotropik ve vazodilatör etkilerdir.

Plazmada tedavi edici düzeylere ulaşınca, "kalp hızı X kan basıncı" ürünüde anlamlı değişiklik meydana getirmeden, sağ ve sol ventrikülün dolum basınçlarını düşürür, kalp debisini ise yükseltir.

Güçlü vazodilatör etkisinden dolayı sistemik hipotansiyonu kötüleştirebilir. Çoğunlukla, pulmoner vasküler rezistansta da düşüş görülüp, bu etki direk pulmoner vazodilatör etkisinden ziyade SV dolum basınçlarındaki düşüşe sekonderdir.

Dobutamin ile kıyaslandığında milrinon SV dolum basınçları ve SVR'yi daha fazla düşürme eğilimindedir, kalp debisini eşit düzeyde artırır. Nitroprussid ile aynı düzeyde SVR düşüşü sağladığına karşılık ondan farklı olarak, ilave güçlü inotropik etkisi ile atım hacmini daha fazla artırır.

Milrinonun hemodinamik profili, düşük debili ve pulmoner konjesyonlu hastaların tedavisinde avantaj gibi görünür.

Yarılma ömrü uzun olup (20-45 dakika), bu nedenle bazı hastalarda kısa dönem tedavide diğer vazoaftiflere kıyasla tercih edilmemektedir.

Bolus kullanımından sonra hızla tedavi edici plazma düzeyine ulaşır.

Kullanımı: Bolus dozu: 50 mcg/kg, 10 dakikada verilmeli, bunu takiben devamlı infüzyon hızı: 0.375- 0.750 mcg/kg/dk.

Eliminasyon süresi 1.7 saat olup diğer vazoaftif ilaçlara göre daha uzundur.

"Sıcak- Nemli" hemodinamik profili olan (*profil- B*) ADKY hastalarında, 48- 72 saat milrinon tedavisi görenlerde hastane ve 60 günlük mortalite plasebo verilenlerden farklı bulunmamıştır, buna karşılık milrinon alanlarda hipotansiyon ve yeni atriyal aritmi gelişmesi anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Ayrıca iskemik kaynaklı KY'de toplanmış sonuçlar (ölüm veya yeniden hastaneye yatış) milrinon alanlarda plaseboya göre daha kötü bulunmuştur (**OPTİME- CHF**).

Levosimendan

Sadece dobutamin ve milrinonun özelliklerinin bir bölümüne sahip bir pozitif inotropik değildir. Pozitif inotropik etkisini, miyofilamentlerin (spesifik olarak troponin- C) intrasellüler kalsiyuma duyarlılığını artırarak meydana getirir. Bu etki cAMP mekanizmalarından bağımsızdır, böylece İV inotropik olarak Levosimendanın seçilmesi ile genellikle cAMP- bağımlı ilaçlar ile ilişkilendirilmiş yan etkilerin birçoğundan kurtulunur.

Levosimendan ayrıca hafif fosfodiesteraz- III inhibisyonu ve potasyum- bağımlı ATP kanallarının aktivasyonu ile vazodilatör etkiler de gösterir.

İn vitro miyokardiyal relaksasyonu bozmaz, yetersizlik miyokardında lusitropik etkileri de bulunur.

Bu etkilerin çoklu mekanizmalarının sonucunda ciddi KY hastalarında kısa süreli intravenöz infüzyonun faydalı hemodinamik etkileri beklenir: Kardiyak indekste anlamlı düzelme (artmış atım hacminin primer sonucu olarak), SVR ve pulmoner vasküler dirençte düşme ve azalmış dolum basınçları ile kalp hızında az miktarda artış (yaklaşık %8).

Hemodinamik parametreler üzerindeki etkileri doza bağımlıdır, birçok kardiyotonik gibi; yüksek infüzyon hızında yükselmiş kalp hızı ve ventriküler aritmilerin gelişmesi daha olasıdır.

- Önemli olarak, vazoaftif metabolitleri (asetile olmuş metabolitleri) dolaşımda günlerce (>80 saat) ölçülebilir düzeyde kalır; bu özellik levosimendanın hemodinamik etkilerinin infüzyon kesildikten sonra daha uzun dönem sürdürmesini sağlar, ayrıca da infüzyon sonlandırıldıktan sonra devam eden taşikardi varlığını da açıklar.

- **Levosimendan infüzyonu:** 24 mcg/kg, 10 dakikada (yumuşak-bolus), takiben 0.1 mcg/kg/dk sürekli infüzyon, 24 saat (**LİDO** protokolu).

Düşük debili ağır KY'de levosimendan: Bu protokolun uygulandığı çalışmada (**LİDO**. *Lancet* 2002;360: 196-202), düşük debili KY hastalarında "**Soğuk- Nemli**", (**pro-fil- C**) Levosimendan ile hemodinamik düzelme sağlanmıştır (24 saatte; kalp debisinde $\geq$ %30 artış ve PKUB'de $\geq$ %25 düşme).

Levosimendan ile dobutamine göre (başlangıç dozu; 5-10 mcg/kg/dk) daha fazla hastada hemodinamik düzelme gerçekleşmiş (sırası ile %15, %28), mortaliteye faydası ise levosimendan ile dobutamine göre anlamlı olarak daha fazla olmuştur: Levosimendan ile daha düşük mortalite (%26, %38).

AMİ sonrası, KY'de levosimendan: iki gün içerisinde kullanıldığında ölüm ve KY'nin kötüleşme riskleri, 6 saat veya 24 saat levosimendan infüzyonları ile plaseboya göre azalmıştır. Mortalite ise plaseboya göre 14 günde düşmüş olup, 6 ay sürmüştür (**RUSLAN**).

İnotropik destek ihtiyacı olan sistolik SV disfonksiyona bağlı AKY hastalarında; düşük debi kanıtları, diüretik ve vazodilatörlere rağmen dispnesi olanlarda, Levosimendan ile mortalitede dobutamine göre daha erken azalma saptanmıştır (31 günde yaşam beklentisi daha iyi) ancak bu avantajı 180 gün sürmüştür, levosimendan ile atriyal fibrilasyon insidansı daha fazla, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ise dobutamine göre daha az bulunmuştur (**SURVİVE**. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105-110).

Bu çalışma sonuçlarına göre, AKY'de intravenöz inotropik olarak dobutamin yerine levosimendan kullanılması tavsiye edilmesi daha çok erkendir, geleneksel stratejilerde değişiklik yapmadan önce bu çalışmanın

daha detaylı analiz edilmesi gerekir (**Task Force of acute Heart Failure of ESC**. *Eur Heart J*, 2005;26:384- 416).

Klinik pratikte levosimendan AKY'de yaklaşık hastaların %4'de kullanılabilmektedir.

- **Tercih edildiği hastalar:** Sistolik fonksiyonu düşmüş ve sistemik hipoperfüzyonu bulunan, ancak ciddi hipotansiyonu olmayanlardır (AHFS. *Eur Heart J* 2006;27:1207- 1215).
- Bununla birlikte, 12- 24 mcg/kg dozu, 10 dakikada verilebilir, ancak birçok klinisyen devamlı infüzyon ile başlamayı (0.05- 0.10 mcg/kg/dk) ve sonra bunu yukarıya doğru (0.2 mcg/kg/dk) titre etmeyi tercih etmektedir.
- Güçlü vazodilatasyon etkisi hipotansiyona sebep olabilir, bu yan etkisi ventriküler dolum basınçları idame ettirilerek önenebilir (kontrollü sıvı replasmanı ile).

PRİMER VAZOPRESSÖR ETKİLİ İNOTROPİK TEDAVİ

Vazopressör tedavi kullanımı, ADKY hastalarında genellikle engellenmelidir.

Bu ilaçların KY hastalarında tek indikasyonu; şok veya şoka yakın durumlarda kan basıncını desteklemek ve organ perfüzyonunu sürdürmek içindir.

Uzatılmış tedavi nadiren başarılı olmuştur, vazopressör tedaviye ve tedavinin süresinin uzatılmasına ihtiyaç olmuştur; bu durum hastanın prognozunu oldukça kötü olduğunu işaret eder. Bu durumda özellikle hemodinamik instabilitenin kaynağı tanınmalı ve hızla düzeltilmelidir. ADKY tedavisinde atıfta bulunulacak intravenöz tedaviler ile kanıtları KY tedavisinin en kısıtlı alanıdır (**Tablo 38, Tablo 39**).

TABLO 38. Hipotansiyon/düşük debili akut kalp yetersizliğinde kanıtlanmış intravenöz inotropik ve pressör tedaviler. İndikasyon ve kanıt düzeyleri

Drug	İndikasyon	Sınıf	Kanıt
Dopamin	Hipotansiyon	II-b	C
Dobutamin	Hipotansiyon	II-a	C
Milrinon	Periferik hipoperfüzyon	II-b	C
	İyi korunmuş kan basıncı		
	Bb tedavisindeki hastada	II-a	C
Levosimendan	Semptomatik düşük kalp debisi	II-a	B
	ciddi hipotansiyon yok		
Epinefrin	Ciddi hipotansiyon		
	dobutamine refrakter		
Kardiyak glikozidler	Taşikardinin neden olduğu KY		

Bb: Beta bloker. Sınıflar: I-tedavinin yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve fikir birliği var. IIa-Kanıtların ağırlığı yararlılık yönünde. IIb-Kanıtlar yararlılığı daha az destekliyor. Kanıt: A-Çok sayıda randomize çalışma ya da metaanalizden elde edilmiştir. B-Veriler tek randomize çalışma veya randomize olmayan tek büyük çaplı çalışmadan elde edildi. *Acute Heart Failure Guideline Euro-Heart Surveys- II. (EHJ 2005;26: 384).*

TABLO 39. ESC Akut kalp yetersizliğinde medikal tedavi: Diüretik ve vazodilatör ilaçlar: indikasyonları, kanıtları

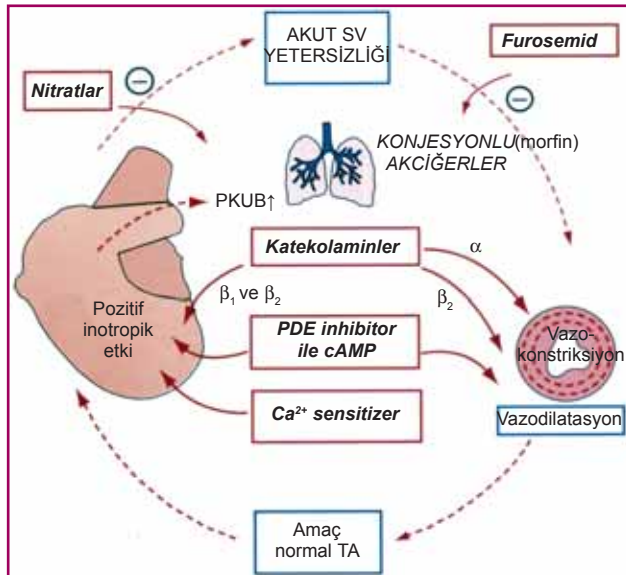
Pulmoner konjesyon		
Tedavi	İndikasyon	Sınıf
Diüretikler	Sıvı retansiyonu dispneyi azaltma	I B
Vazodilatörler	Pulmoner konjesyon Hipertansiyon dispneyi azaltma	I B (NTG) I C (NTP)

Kısaltmalar: NTG: Nitroglicerine, NTP: Nitroprussid. (Acute HF Guidelines. European Society of Cardiology Eur Heart J 2005;26:384)

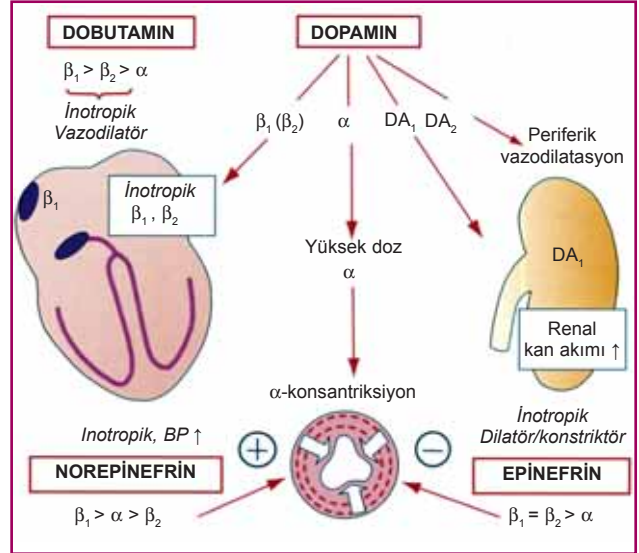
Akut İnotropikler: Sepatomimetikler

Akut inotropik cevabın fizyolojik temeli, adrenerjik sürece cevap olarak sekonder mesenger (haberci) cAMP'nin doku düzeyinin hızlı artışıdır. Farmakolojik olarak, akut inotropik destekte de aynı prensip kullanılmaktadır. Beta reseptörleri de uyaran ekzojen katekolaminler veya cAMP'nin fosfodiesteraz tarafından yıkımının inhibisyonu (Şekil 41).

Dolaşım yetersizliğinde, akut inotropik destek seçimi; alfa adrenerjik reseptörleri uyarak geçici periferik vazokonstriksiyona sebep olan ilaçların dikkate alınması gerekebilir. Ancak, akut kalp yetersizliğinde katekolamine benzer çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır; hastanın klinik tablosuna göre akut inotropik uyarma, akut dilatasyon ve akut vazokonstriksiyon özelliklerine sahip kombinasyonlar gerekebilir. Ayrıca, AKY'de birlikte kullanılan intravenöz nitratlar ve furosemid pulmoner konjesyona karşı ilaçlardır.



ŞEKİL 41. Akut SV yetersizliğinin bazı prensipleri. Karşıt etkiler: (1) α -adrenerjik etkiler sonucunda vazokonstriksiyon (norepinefrin, yüksek doz epinefrin veya dopamin). (2) β_2 etkilerden veya fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonundan vasküler siklik AMP artışı sonucu vazodilatasyon. PKUB: Pulmoner kapiler uç basıncı (Opie LH. Drugs for the Heart Elsevier Saunders 2005, p.161).



ŞEKİL 42. Fizyolojik ve Farmakolojik katekolaminlerin reseptör spesifik etkisi. (LH, Drugs for the heart. Elsevier Saunders. 2005, p-163).

Adrenerjik Reseptörler ve İnotropik Etkileri

Norepinefrin: Endojen katekolamindir, adrenerjik sinir uçlarındaki granüllerde sentezlenmekte ve depolanmaktadır. Kalbin sempatik sinirleri aktive olduğunda norepinefrin depolardan salınmakta ve spesifik beta-1 adrenerjik reseptörleri stimüle etmektedir. Salınan norepinefrinin çoğunluğu aynı adrenerjik sinir uçlarından geri alınmakta ve yeniden salınmak için depolanır. Çok az miktarı metabolize edilir.

Epinefrin: Böbreküstü bezinden salınır, beta-1 ve beta-2 karışık stimulan etkileri, yüksek dozda ise alfa etkileri vardır.

Beta-Reseptörlerin Patofizyolojik Rolü

Beta-1 reseptörlerin stimülasyonu, sinoatriyal düğümünden çıkış hızını artırır; böylelikle kalp hızı artar ve AV ileti hızlanır, atriyal ve ventrikül miyokardının kasılma hızı ve gücü artar.

Beta-1 uyarılma, miyokardın relaksasyon hızını da artırır. Norepinefrin, vasküler alfa reseptörleri uyarak vazokonstriksiyona sebep olur ve böylece kan basıncını yükseltir. Bu nedenle norepinefrinin pozitif inotropik etkisi; sistolik ve diyastolik kan basıncında yükselme ile birliktedir (Şekil 42).

Beta-2 adrenerjik reseptörler beta ile yönetilen semptomimetik etkinin bir başka tipidir; kan damarları, bronş ve uterusdaki düz kaslarda dilatasyona sebep olur.

Yetersizlik Kalbinin Adrenerjik Stimülasyonu

Sempatometik ilaçlar akut yetersizlik kalbinde faydalı olabilir: Beta-1 uyarma ile inotropik etki sağlar, beta-2 uyarma ile afterload düşer (periferik vazodilatasyon),

hipotensif durumlarda alfa uyarıma ile kan basıncını düzeltilir.

Norepinefrin infüzyonu veya katekolamin uyarısından dolayı, AMİ'de düşük debi durumunda dikkatle kullanılmalıdır. Beta-1 etkileri, aritmiler ve taşikardiyi presipite edebilir, bunlar ise iskemiye artırır, aşırı alfa etkisi ise afterload ve kan basıncını, yeterli perfüzyon için gerekli düzeyin ötesinde yükseltebilir (SVR ve afterload artışı). Bununla birlikte beta-2 aktivasyon faydalı vazodilasyon da sağlar, ayrıca az miktarda inotropik etki de meydana getirir. Bu uyarıma hipopotasemiye de sebep olarak aritmilerin riskini artırabilir.

- Uzamış veya etkin beta-1 uyarıma, reseptörlerde azaltarak-düzenlemenin (*down-regulation*) artmasına sebep olur ve böylece inotropik cevabı azaltır.
- Katekolamin toksisitesi miyosit yıkımı ve ölümüne götürebilir (özellikle non-infarkt segmentlerde kardiyomiyositoliz ve otofajik hücre ölümü ile).

Bu olumsuz etkiler, AKY'de semptomimetiklerin kısa süreli kullanılmamalarının haklı gerekçeleridir.

Alfa Adrenerjik Etkiler

Kardiyojenik şok gibi kan basıncının düşük olduğu durumda kan basıncının yükseltilmesi arzulandığında; kullanılacak seçenekler: Tek inotropik destek, inotropik ve periferik vazokonstriktör etkilerin kombinasyonu veya tekbaşına periferik vazokonstriksiyon. Ancak, son seçeneklere sadece alfa- stimülanlar ile ulaşılır (fenilefrin, metoksamin gibi).

Bu seçenek mantıksal değildir çünkü kalp yetersizliğinin kendisi otomatik olarak refleks adrenerjik vazokonstriksiyonu çağrıştırmaktadır ("*düşük debi-hipoperfüzyon-artmış endojen katekolamin salımı kaskadı*" ile).

Kombine inotropik ve vazokonstriktör etkiler: Bu etki yüksek doz dopamin ile sağlanabilir.

- Unutulmaması gereken, kronik yetersizlik kalbinde cAMP oluşturma hızında sıklıkla defekt vardır (kronik kalp yetersizliğinde akut epizoda).

Mantıksal kombinasyon; dopamine milrinon eklenmesidir.

- Şayet sadece inotropik uyarıma gerekiyorsa; periferik beta-2 etkisine bağlı diastolik kan basıncında düşme riskine rağmen dobutamin tercih edilecek ajandır (**Tablo 40**).
- Şayet inotropik uyarıma ile birlikte periferik vazodilatasyon gerekiyorsa; düşük doz dopamin ile milrinon (veya dobutamin, nitrogliserin) kombinasyonu uygundur.

Adrenerjik Agonistler:

Adrenerjik sistem miyokardiyal kontraktilite ve vasküler tonus regülasyonunun merkezindedir. Adrenerjik agonistler AKY'de güçlü tedavidir (**Tablo 41**). Bu ilaçla-

rın kullanımı seçilmiş durumlara bırakılmalıdır; diürez girişimlerin uygun olmadığı ve yetersiz kaldığı hipoperfüzyon durumları.

- Bu ilaçlar başlandığında ilacın durdurulması için açık hedefler önceden tesbit edilmelidir, ilacın kesilmesine bağlı kötüleşme olasılığı hesaba katılmalıdır.
- İnotropik destek olmadan klinik durum yeniden değerlendirilmeli ve oral tedavi tedavi düzenlenmelidir. Bu dönemde intermitan infüzyonlar ve "*inotropik tatilleri*" tavsiye edilebilir.

Dopamin

Kompleks farmakolojik özellikler sergilemektedir. Bu ilaç etkilerini, çoklu presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin direk veya indirek aktivasyonu (endojen norepinefrin salımı ile) ile gösterir. Aktive edilen reseptörler dopaminin konsantrasyonuna oldukça duyarlıdır.

Dopaminin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri postsinaptik miyokardiyal beta-1 reseptörlerinin aktivasyonu ile yönetilir. Bu etki klinik olarak >5 mcg/kg/dk dozlarda belirgindir.

Sıklıkla vazokonstriktör ve renal vazodilatasyon etkilerinden dolayı kullanılır. Norepinefrin sentezinin prekürsörüdür (habercisi).

Adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerin herikisninde agonistidir: (a) Norepinefrin sentezinin habercisi olarak; adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerin herikisninde agonistidir. (b) Fizyolojik olarak hem norepinefrinin habercisidir, hem de norepinefrini depoladığı sinir uçlarından salar. Norepinefrinin etkileri ise non-selektif olarak beta-1 ve alfa adrenerjik reseptörler üzerinden olur. Dopamin tedavisinin başlaması ile görülen taşikardi, atriyal ve ventriküler aritmileri presipite eden faktör norepinefrinin hızlı salımıdır (sonucunda periferik vazokonstriksiyon, afterload artışı, ve direk veya SSS aktivasyonun tetiklenmesi ile indirek beta-1 reseptörlerin refleks uyarılması ile).

Ancak periferik etkileri periferdeki bu etkisinin üzerine kavşak-öncesi dopaminerjik DA2 reseptörlerinin aktivitesi binerek, norepinefrin salımını inhibe eder ve böylece periferik vazodilatasyon sağlanır.

Dopaminin doza göre anlamlı değişiklik gösteren kompleks etkileri vardır:

- 2-10 mcg/kg/dk dozlar sonucunda norepinefrin salımı artar, kardiyak reseptörleri uyatarak pozitif inotropiye neden olur, periferik vazokonstriktör reseptörleri de hafif uyarır.
- *Pozitif inotropik etkisi büyük ölçüde miyokardiyal katekolamin depolarına bağlıdır ve bunlar ilerlemiş KY hastalarında boşalmıştır, dolayısı kötü sistolik disfonksiyonda seçilmiş kötü bir inotropdur.*
- Yüksek dozlarda (10-20 mcg/kg/dk), periferik ve pulmoner arterde vazokonstriksiyona sebep olur

TABLO 40. Akut kalp yetersizliğinde intravenöz tedaviler (diüretikler, vazodilatörler, inotropikler ve vazoaktif ilaçlar)

Intravenöz İlaçlar	Başlangıç Dozları	Etkili Doz Aralığı*	Uyarılar
Diüretikler			
Furosemid	20-80 mg bolus	20-500 mg bolus	Devamlı infüzyon: 5-40 mg/st, Daha yüksek dozlarda risk artar (≥ 240 mg bolus)
Bumetanid	0.5-2 mg bolus	0.5-4 mg bolus	Devamlı infüzyon: 0.1-0.5 mg/st
Torsemid	10-40 mg bolus	20-200 mg bolus	Devamlı infüzyon: 5-20 mg/st
Vazodilatörler			
Nitrogliserin, glyceryl trinitrate, 5-mononitrate	20 µg/dk	40-400 µg/dk	Hipotansiyon, başağrısı; tolerans devamlı infüzyonun 24 saati içerisinde
Isosorbide dinitrate	1 mg/st	2-10 mg/st	Hipotansiyon, başağrısı; tolerans devamlı infüzyonun 24 saati içerisinde
Nitroprusside	10 µg/dk	30-350 µg/dk; 0.3-5 µg/kg/dk (genellikle < 4 µg/kg/dk)	Aktif miyokardiyal iskemili hastalarda dikkat Hipotansiyon; yan etkileri (bulantı, dysphoria); thiocyanate toksisitesi; ışığa duyarlık
Nesiritide	2 µg/kg bolus ile 0.010-0.030 µg/kg/ dk infüzyon	0.010-0.030 µg/kg/dk	Artırarak titrasyon: 1 µg/kg bolus, infüzyon hızını 0.005 µg/kg/dk'da yükselt (her 3 saatte maksimum 0.03 µg/kg/dk'dan sık değil) Hipotansiyon, başağrısı (organik nitratlardan çok az); Renal fonksiyon kötüleşir, mortalite
Inotropikler			
Dobutamine	1-2 µg/kg/dk	2-20 µg/kg/dk	İnotropi ve vazodilatasyon ile; hipotansiyon, taşikardi, aritmiler; mortalite
Dopamine	1-2 µg/kg/dk 4-5 µg/kg/dk	2-4 µg/kg/dk 5-20 µg/kg/dk	İnotropi ve vazodilatasyon ile; hipotansiyon, taşikardi, aritmiler; mortalite
Milrinone	25-75 µg/kg 10-20 dk takiben 0.25-0.75 mg/kg	0.10-0.75 µg/kg/dk	
Enoximone	0.25-0.75 mg/kg	1.25-7.5 µg/kg/dk	
Levosimendan	12-24 µg/kg	0.5-2.0 µg/kg/dk	
Epinefrin		0.05-0.5 µg/kg/dk	
Norepinefrin		0.2-1.0 µg/kg/dk	

(Braunwald E. Heart Disease. Saunders Elsevier 2008, s. 601)

(alfa-1 adrenerjik reseptörlere etkisi), bunun bacak ve organ iskemisini presipite eden anlamnlı riskleri vardır, bu dozlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bunlara ilave, intermediyer ve yüksek dozlarda anlamlı vazokonstriksiyon meydana getirir ve kalp yetersizliği ile kötü perfüzyonu presipite edebilir.

- Dopaminin bu dozlardaki infüzyonu tedricen kesilmesi ve yavaşça, 3-5 micg/kg/dk'ya inilmeli, sonra düşük doz dopaminin hipotansif etkilerini önlemek için infüzyon durdurulmalıdır.

Dopaminin primer etkilerinden bazıları: Düz kas hücreleri ve renal tubulus hücrelerinde lokalize olan postsinaptik spesifik dopaminerjik reseptörleri uyarak, vasküler relaksasyon ve sodyum ekskresyonuna yol açar (primer olarak renal ve mezenterik damar yatağında dilatasyon ile).

Dopamin reseptörleri; serebral, koroner, iskelet kası ve cilt damarlarında da bulunur.

- Düşük doz dopamin (**0.5-2.0 micg/kg/dk**); renal dopaminerjik reseptörleri selektif olarak uyatarak renal vazodilatasyona neden olarak, renal kan akımını düzeltir; natriürezis provoke etmek için sıklıkla KY ve renal yetersizliği bulunan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.
- Dopamin dozu progressif olarak artırılınca (**>5 micg/kg/dk**); postsinaptik alfa-1 ve alfa-2 reseptörleri aktive olur, bu etki vazokonstriksiyona sebep olarak kan basıncını yükseltir.

Dopamin postsinaptik beta-2 reseptörlerini stimüle edemez; yüksek dozun ağırlıklı etkisi vazokonstriksiyondur.

Presinaptik membranda dopamin alfa-2 ve dopaminerjik-2 reseptörleri aktive eder, bu reseptörlerin herikisi de norepinefrin salımını inhibe eder.

TABLO 41. Akut kalp yetersizliğinde tedavi stratejileri: Gelişte SKB, volem yükü, kötüleşmiş renal fonksiyon'a göre yaklaşım ve tedavi önerileri

Volem yüklenmesi*	Renal fonksiyonun kötüleşmesi	>100 mm Hg	Sistolik Kan Basıncı 90-100 mm Hg	<90 mm Hg
+	+	Vazodilatör Diüretikler (infüzyon düşün veya kombinasyon tedavisi) Ultrafiltrasyon düşün	Vazodilatör (dikkatle) ve/veya inotrop Diüretikler (infüzyon veya kombinasyon tedavisi düşünün	İnotrop ve/veya dopamin Norepinefrin veya diğer vazopressörleri düşünün Diüretikler (infüzyon veya kombinasyon tedavisi)
+	-	Vazodilatör Diüretikler Ultrafiltrasyon düşün	Vazodilatör (dikkatle) ve/veya inotrop	Volem durumunu tekrar kontrol et inotrop ve/veya dopamin Norepinefrin veya diğer vazopressör düşünün Diüretikler (devamlı infüzyon veya kombinasyon tedavisi)
-	+	Vazodilatör hipertansif KY için	Vazodilatör (dikkatli) ve/veya inotrop	Volem durumunu tekrar kontrol et Volem ver İnotrop ve/veya dopamin Norepinefrin veya diğer vazopressörleri düşünün
-	-	Vazodilatör	Normotensif kardiyojenik şok düşün (sonra SKB <90 mm Hg gibi tedavi et)	Volem durumunu tekrar kontrol et Volem ver İnotrop ve/veya dopamin Norepinefrin veya diğer vazopressörleri düşünün

*: Yüksek miktarda volem alınması isteniyorsa ultrafiltrasyon düşünülebilir (Braunwald E. Heart Disease. Saunders Elsevier 2008, s. 598)

Bir başka mekanizma, dopamin direk olarak norepinefrin salımını artırır, bu da daha sonra alfa- adrenerejik reseptör aktivasyonu ile periferik vazokonstriksiyonu şiddetlendirebilir.

- Dopamin doza bağımlı ve selektif olarak birçok reseptörü etkiler. İlacın dikkatli titrasyonu ile çeşitli ve farklı hemodinamik etkiler sağlanabilir.
- ADKY tablosunda, dopaminin primer kullanımı;** beta-1, alfa ve dopaminerejik reseptörlerin aktivasyonu ile kan basıncını yükseltmek ve renal perfüzyonu düzeltmek içindir.

Kardiyojenik şokta ve anlamlı hipotansiyonu olan hastalarda dopamin genellikle seçilen ilaçtır; kan basıncını yükseltmek, sistemik ve renal perfüzyonu düzeltmek için tekbaşına veya dobutamin ile kombine kullanılır.

- Yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı eninde sonunda miyokardiyal fonksiyonu kötüleştirebilir, sebebi; aortik impedansın yükselmesi ve ventriküler- vasküler kavramaya (tonusa) dopaminin negatif etkisidir.

Dopamin ≥ 5 mcg/kg/dk dozunda kullanıldığında bu PKUB ve sistemik kan basıncına anlamlı artış olarak yansır.

Dopamin dozu progressif artırıldığında, norepinefrin infüzyonundakine benzeyen periferik vazokonstriksiyon ağırlıklı klinik özellikler ortaya çıkar. Dopaminin

dozunun yukarıya doğru titrasyonu taşikardi, iskemi, aritmi risklerinden, özellikle tıkalı KAH bulunması durumunda (kritik koroner arter darlığı veya ciddi iske-mi) kısıtlanmalıdır.

- Düşük- orta dozlarda, artmış miyokardiyal işe paralel, dopaminin sebep olduğu hafif vazodilatasyon sonucunda koroner kan akımı artabilir.

Yüksek dozlarda dopamin MVO_2 'yi artırır, bununla birlikte Alfa- reseptörlerinin yönetiği vazokonstriksiyon ile koroner vasküler rezistans da yükselir.

® Pratik notlar:

- Dopamin esnek bir moleküldür. Birçok reseptörün yapısına uygun olduğundan beta-1 ve beta-2 ve alfa reseptörlerde direk stimülasyona sebep olur. Bu son-raki etki, yüksek doz dopaminle oluşan anlamlı vazokonstriksiyonu açıklamaktadır.
- Dopamin ile renal kan akımının artması diüreze sebep olur, furosemidin etkisini güçlendirir.
- Farmakokinetiği:** Oral olarak inaktiftir, dopamin beta-hidroksilaz ve monoamino oksidaz ile birkaç dakika metabolize edilir.
- İndikasyonları:** Refrakter KY'de dopamin intravenöz verilebilir, kısa dönem kullanılmalıdır.
- Dozu:** 0.5-1 mcg/kg/dk ile başlanmalı ve kabul edilebilir idrar çıkışı, kan basıncı veya kalp hızı sağlanana

na kadar yükseltilmeli; vazokonstriksiyon 10 mcg/kg/dk dozunda başlar, alfa bloker ve nitroprussid ilave edilmesi istenebilir.

- Az sayıda hastada vazokonstriksiyon 5 mcg/kg/dk dozlarda başlayabilir.
- Kardiyojenik şokta 5 mcg/kg/dk doz, atım hacminde maksimum artış için yeterli olabilir, renal akımı 7.5 mcg/kg/dk dozda zirveye ulaşır. Aritmiler 10 mcg/kg/dk dozda ortaya çıkabilir.
- **Renoprotektif doz:** Kritik hastalarda, akut böbrek yetersizliği riski olanlarda 2.5 mcg/kg/dk dozunda dopamin renal korunma veya diürezi artırmak için bazen kullanılır (renoprotektif görüşün bir gerekçesi yoktur, sadece pratik görüşe dayanmaktadır).

Bunun ötesinde arzu edilmeyen yan etkileri; ventilasyonunun depresyonu ve hipoksik hastalarda artmış pulmoner şantlar sonucunda hipoksiye bağlı bilinç rahatsızlığının azalmasıdır.

- **Pratikte kullanımında dikkat edilecekler:** Alkalın solusyonlar ile dilüe edilmemelidir. Kan basıncı, EKG ve idrar çıkışı devamlı takip edilmelidir. Mümkünse intermitan olarak kalp debisi ve PKUB ölçülmelidir. Oligüri için önce hipovolemi düzeltilmeli, furosemid denenebilir.

Dopamin ventriküler aritmiler ve Feokromosito-mada kontraindikedir. Aort stenozunda dikkatli kullanılmalıdır. Ekstravazasyon, infüzyonun plastik kate-terlerden büyük ven yolundan kullanılması ile gide-rilebilir ve lokal fentolamin infiltrasyonu ile tedavi edilebilir. Yakında MAO inhibitörü alanlarda, doku-daki dopamin metabolizması (yıkılması) azalacaktır, önem olarak, bu durumda dozu 1/10 düşürülmeli-dir.

ADKY tedavisinde kullanılacak IV infüzyon tedavi-lerin etki mekanizmaları iyi bilinmeli (**Tablo 42**), dozları iyi ayarlanmalı, yan etkileri ve tedavinin etkinliği yakın-dan izlenmelidir.

Norepinefrin ve Epinefrin

Norepinefrin: Güçlü alfa- adrenerjik agonist ve hafif beta-1 agonist özellikleri vardır. Dozla ilişkili vazokonstriksiyon ile kardiyovasküler vazopressör cevap meydana getirmektedir. Bu ilaç pozitif inotropik tedavide kullanılmamaktadır, çünkü yükselmiş afterloadu dengeleyebilecek kadar miyokardiyal kontraktilitede artışa neden olmamaktadır.

Norepinefrin infüzyonu sırasında, yüksek preload ve afterload kombinasyonu MVO₂'yi belirgin yükseltir (anlamı miyokardın oksijen talep/ sunum oranı tehlike-li noktaya gelir).

ADKY'de primer indikasyonu: Dopamin ve dobutaminin etkisiz kaldığı şok tablosunda ve sürekli hipotansiyonda kan basıncı ve koroner perfüzyonu düzeltmek için.

Norepinefrin infüzyonu: 0.02-0.04 mcg/kg/dk dozunda başlanmalı. Arzulanan kan basıncı cevabı sağlanana kadar (kişiye özel yeterli koroner perfüzyonu sürdüren ve ilacın yan etkilerini kısıtlayan kabul edilen en düşük sistolik arteriyel kan basıncına (SAKB) ulaşın-caya kadar dozu her 10-15 dakikada yükseltilmeli.

- Norepinefrinin daha düşük dozlarda kullanımına imkan sağlamak için dopamin ve dobutamin ile kombine edilebilir.

Epinefrin: Norepinefrin gibi bir katekolamindir. Norepinefrinden farklı, bazı alfa etkilerini dengeleyen beta-2 agonist etkilere de sahiptir, norepinefrine kıyasla pressör etkileri biraz daha azdır.

Epinefrin KY ve şoktaki hastalarda hemodinamik destek amacı ile kullanılmaktadır. Diğer katekolamin inotropik ve vazopressör ilaçlara (dopamin, dobutamin) kombine edilerek kullanılabilir.

Epinefrin İnfüzyonu: Genellikle 0.1-1 mcg/kg/dk dozunda kullanılmaktadır.

TABLO 42. Akut dekompanse kalp yetersizliğinde intravenöz ajanlar

Tedavi	Kalp Debisi	PKUB	Kan Basıncı	Kalp Hızı	Aritmi	Kısa Etki	Uzun Etki
Dopamin (µg/kg/dk)							
Düşük (<3)	↔	↔	↔	↔	↔	+++	0
Orta (3-7)	↑	↔	↑	↑	↑↑	+++	0
Yüksek (7-15)	↑↑	↔	↑↑	↑↑	↑↑↑	+++	0
Dobutamin	↑↑↑	↓	↔	↑	↑↑	+++	0
Milrinone	↑↑	↓↓	↓	↑	↑↑	+	++
Nitrogliserin	↑	↓↓	↓↓	↔	↔	+++	0
Nesiritid	↑	↓↓	↓↓	↔	↔	++	++
Nitroprussid	↑	↓↓	↓↓↓	↔	↔	++++	0
Levosimendan	↑↑	↓↓	↓	↑	↔	+++	+++ (metabolitler)

PKUB; pulmoner kapiller uç basıncı. ↑, yükselir; ↓, düşer; ↔; değişmez; +, daha güçlü etki; 0, normalde azalır. ^aAraştırılmakta.

Norepinefrin ve epinefrin infüzyonlarının yan etkileri; iske mi, ciddi aritmi. Uza mış infüzyonları ile organ ve doku perfüzyonlarının azalmasına ba ğlı problemler. Bu ajanların plazma yarılanma ömürleri kısadır (<10 dakika), dolayısı arzu edilmeyen farmakolojik etkileri infüzyon durdurulduktan 10-20 dakika sonra süratle kaybolmaktadır.

- Yüksek doz dopamin tedavisindeki gibi, her vazopressörün kullanım süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır, çünkü uzatılmış infüzyon miyokardiyal disfonksiyona, azalmış organ perfüzyonuna ve metabolik bozuklu ğa yol açar.

Vazopressin

Kritik bakım durumunda bazı merkezler, vazopressin (antidiüretik hormon) kullanımını, katekolamin infüzyonları hemodinamik verileri düzeltmede yetersiz kalınca, sistemik basınç deste ği için teşvik etmektedir.

Vazopressin, yüksek dozlarda vasküler düz kas V_1 reseptörlerini aktive ederek iskelet adalesinin damar yata ğında güçlü vazokonstriktör etki gösterir. Önemli olarak renal ve koroner damarlarda daha az şiddetli vazokonstriksiyon meydana getirir. Buna karşılık vazopressin serebral damarlarda vazodilatasyona sebep olması sonucunda infüzyon sırasında serebral kan akımını düzeltir (nitrik oksit yolu üzerinden).

Beta reseptör aktivasyonu ile direk miyokardiyal etkisi olmamasından dolayı katekolaminlerle mukayese edildi ğinde MVO_2 'nin düşmesine sebep olabilir. Ayrıca katekolaminlerden farklı olarak, ağır metabolik asidoz durumunda vazopressinin pressör cevabı de ğişmeden kalır, de ğişmez.

Vazopressin Reseptör Antagonistleri

Vazopressin hormonunun ve KY patolojisindeki rolünün ayrıcalığı yoktur. Vazopressin vucudun doğal ozmotik durumundaki dengesizlik sonucu hipotalamus-tan salınmaktadır (Bölüm-1.4).

KY'de, sistemik inflamatuvar- hormonal dengesizliğe cevap olarak kanda fazla miktarda vazopressin bulunur ve sonuçta vazokonstriksiyon ile su ve tuz retansiyonu-na sebep olur.

Spesifik olarak V_{1A} reseptörleri, büyük ölçüde vazopressinin vazokonstriktör etkisinden sorumludur. V_2 reseptörleri ise böbrekten tuz ve su retansiyonunun dan sorumludur.

Tolvaptan: Selektif V_2 vazopressin reseptör antagonistidir. EF'si düşmüş ve optimal tedaviye rağmen semptomları devam eden KY hastalarında tedaviye oral tolvaptan ilave edilmesi ile 2 ay tedavi sonucunda vucut ağırlığında plaseboya göre anlamlı azalma görülmüştür.

Ancak hemodinamik durum, elektrolit düzeyleri veya renal fonksiyon Tolvaptan alanlarda anlamlı de ği-

şiklik göstermemiştir. Bununla birlikte, tüm- sebeplerden mortalite plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur (istatistiksel anlamlılı ğa ulaşmamış) (EVEREST. JAMA 2004 ;291:1963- 1971).

DIÜRETİK TEDAVİ

Furosemid, kulp-diüreti ği olup ADKY ve pulmoner ödem ile bulunan hastalarda en sık kullanılandır. Bu durumlarda diüretik tedavisinin major amacı natriürez ve diürez ile intravasküler volumun ve artmış akci ğer suyunun azaltılmasıdır. Furosemidin etki etti ği yerler renal tubuluslara yeterli düzeye hızla ulaşabilmesi için akut ve kritik derecede dekompanse KY durumlarında intravenöz verilmesi gereklidir.

Furosemidin KY'nin akut tedavisinde en önemli etkisi temel hemodinamik etkiler ile ilişkilidir (intravenöz furosemidin vazodilatör ve vazokonstriktör etkilerinin herikisi): Furosemid erken vazodilatör etkiye benzeyen, kalbin dolum basınçlarında anlamlı düşmeye sebep olur. Düşmüş kalp debisine benzeyen vazokonstriktör etkisinde bildirilmiştir (diüreti ğin- oluşturdu ğu nörohumoral aktivasyon ve sonra gelişen plazma aldosteron düzeyinde artma sonucu).

Bununla birlikte, diüretikler ADKY'de tedavinin birinci sırasında düşününölen ilaçlardır. Bu ilaçlar semptomlu ADKY'de dekonjesyonu sağlayıp semptomları azaltırlar.

Bu ilaçlarla, arteriyel kan basıncı düşmeden venöz basıncın düşmesi sonucu, Mezenterik ödemin azalması ve böbrek damar yata ğından geçen kan akımının artması; diüretik tedavinin ADKY hastalarında renal fonksiyona muhtemel faydasıdır.

İntravenöz Furosemidin Etkili Dozu

De ğişkindir, daha önce diüretik tedavi almamış ve renal fonksiyonu normal gösterilenlerde genellikle 20-40 mg.

Buna karşılık, ADKY hastalarında önemli volum yüklenmesi sık bulundu ğundan, yeterli diürez sağlanabilmesi için daha büyük dozlar gerekebilir. Bunun sebepleri: Önceden uzun süre diüretik kullanımına ve natriüreze karşı-etkili gelişen renal kompansatuvar mekanizmaların aktivasyonudur.

Her diüretikle hipotansiyon ve elektrolit dengesizliği olabilir, bunlar yüksek dozlarda daha şiddetlidir.

Hastane dışı hastalarda oral diüretik dozlarındaki devamlı artışı veya ADKY ile hastaneye yeniden yatışı önlemek için; tekrarlayan intravenöz diüretik kullanımı renal fonksiyon bozuklu ğuna sebep olabilir. İntravenöz furosemid ile tekli-tedavinin, plaseboya göre GFR'yi daha çok kötüleştirdi ği gösterilmiştir.

ADKY ile hastaneye yatanlarda gelişte kötüleşmiş renal fonksiyon, kötü prognozun indikatördür ve yüksek mortalite ve uzamış hastane yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur.

İV Furosemid tedavisinin renal mekaniklere ilk zararı, renal perfüzyonun, intravasküler volüme paralel azalmasıdır (kardiyovasküler alanda “*prerenal sendrom*” denmekte), mevcut renal hastalığın progresyonundan bağımsız olarak ilerleyebilir (hatta kompanse kardiyak durumda bile). Hasta volüm yüklenmesi ve diüretik di-renci gösterebilir (“*Kardiyorenal sendrom*”).

İntravenöz diüretik infüzyonu (furosemid 5-20 mg/ saat); avantajlı olup yüksek bolus dozuna göre daha az ototoksiktir.

Tiyazidler ile kombinasyon bir diğer tedavi seçeneğidir, furosemid ile mono-tedaviye göre daha etkili diürez sağladığı gösterilmiştir, çünkü heriki tipin kombinasyonu nefronun birçok farklı bölgesinde sodyum reabsorbsiyonunu bloke eder.

Kardiyak debiyi yükselterek renal perfüzyonun artırılmaya çalışılması, diüretik rezistansının azaltılmasında düşünülmelidir (düşük doz dopamin ile).

Bu hastalarda diüretik ilaçlar inotropikler ile birlikte kullanılsa bile bu hastalar sıklıkla intravenöz diüretiklere refrakter duruma gelebilir, konjesyonun semptomlarını azaltacak ve metabolik anormallikleri normalleştirecek kadar etkili miktarda sıvının vucuttan uzaklaştırılması için hemodiyaliz/ ultrafiltrasyon gerekebilir.

Diüretik rezistansı sanılan birçok hastada ultrafiltrasyon çekici bir vtedavi olarak sunulmaktadır (**Şekil-43**).

Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyonun (UF) anlamı, yüksek doz diüretik tedaviye rağmen, sıvı yüklenmiş ödematöz hastaların tedavisi.

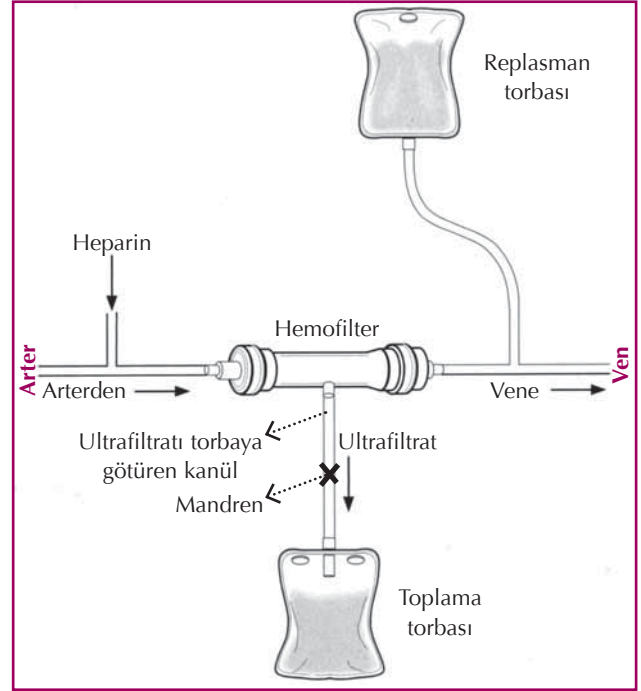
Bu yöntem, çoğunlukla tedavisi çaresiz görünen spesifik durumlarda, heyecan verici alternatif tedavi modeli olarak meydana çıkarılmıştır. “*Diüretik rezistansı*” olan bu hastalarda sıvı tutulumu devam etmekte ve renal fonksiyonda giderek kötüleşmektedir.

Kronik renal yetersizliği bulunan KY hastasının kötü prognozundan dolayı, bu sendromun başlangıcında akut evresinde zaman kazanılması (tedavi girişimi için) klinisyenin hızlı vital becerisine bağlıdır.

- Hemodiyalizin aksine, UF süreci: Dolaşım kanını hidrostatik basınç ile semipermeabl membrandan geçirerek, plazmadan ultrafiltrat yaratır. Bu süreç yayılabilen (konvektif) solut transportunu esas almakta, sonucunda elektrolit düzeylerinde çok az dalgalanma olur.

UF ile saatte 500 mL sıvı uzaklaştırılsa dahi, standart hemodiyalize göre daha az hemodinamik dengesizlik gösterir.

- UF'nin ilk felsefesi, arteriyo-venöz bağlantı oluşturmayı gerektirir, zamanla bu, progressif olarak geliştirilip hatta venöz-venöz konfigürasyonlara getirilmiştir (**Şekil 43**).



ŞEKİL 43. Devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon: Major ven ve artere takılan kateter ile (femoral arter ve ven gibi) arterden gelen kan (heparinlenerek) filtreden geçirilir ve buradan alınan ultrafiltrat torbada toplanır. Ultrafiltratın çekilme hızı yatak kenarına asılan toplama-torbasının yere yüksekliği ve filtreden-torbaya gelen kanüle bir mandren yerleştirilerek (mandrenle kanül sıkılınca ultrafiltrat yavaşlar, gevşetilince artmakta) kolayca ayarlanabilir. Alınan ultrafiltrattan geriye kan kan replasman torbasında serum fizyolojik ile desteklenebilir ve böylece hipertoni ve hiperkonsantrite olması önlenir böylece vene verilir. (Marinko PL. ICU Book. 2007, p-590.)

Yaklaşık 30 yıldan beri, mekanik olarak aşırı sıvı yüklenmiş ödematöz hastalarda kullanılmaktadır. Sistemin periferik kanüller yerleştirilerek yatakbaşı uygulanabilmesi ile kullanımı yaygınlaştırmıştır. Gelecekte ADKY tedavisinde yerini alacağı umulmaktadır.

Akut Kalp Yetersizliği Hastasında Klinik Sonuçlar ve Prognoz

Kalp yetersizliği, tedavisindeki gelişmelere rağmen klinisyen için kritik bir sorun olarak devam etmektedir.

Avrupada hastaneye yatırılanların medyan kalış süresi 9-11 gündür, başlangıçta KBÜ/YBÜ'ye yatırılanlarda ise hastane yatış süresi, 3-7 günü KBÜ/YBÜ'de olmak üzere toplam 15 gündür.

ABD'de ise medyan kalış 4,3-6,4 gün ile KBÜ/YBÜ'de medyan kalış süresi 2,4 gündür.

Hastaların yaklaşık %30'da, 60-90 gün içerisinde yeniden hastaneye yatış olmaktadır.

- Hastaların hastane mortalitesi yaklaşık %4-7'dir. Ancak çıkış sonrası 60-90 günlük mortalite oldukça değişkendir, %8-10, bir yılda %30.

- Bazı çalışmalarda mortalite tablosu daha dramatik bir figür çizmiştir; hastaneye ilk kez KY yatışında hastane mortalitesi %20, 1 yıllık mortalite >%40 bildirilmiş (Heart 2003;89:615-20).

Bu çalışmada çıkış sonrası yaşam beklentisinin 1993./94'den 2000./2001'e %50 düzeldiğine işaret edilmiştir.

- Genel olarak ADKY'de hastane mortalitesi AMİ'ninkine benzer, fakat ADKY ile yatırılanların çıkış sonrası mortalitesi postAMİ'den yaklaşık 5 kat daha yüksektir (Circulation 2005; 3958- 68).

Hastane mortalitesinin öngörenleri: Çoğunlukla renal disfonksiyon (yükselmiş BUN), düşük sistolik kan basıncı, ileri yaş, miyosit nekrozunun kanıtları yükselmiş mortaliteyi öngörmüştür; ayrıca bu faktörler, çok-değişkenli bağımsız öngörenler bulunmuştur.

- Bunların içerisinde tek başına en iyi öngören yükselmiş geliş BUN değeridir (≥ 43 mg/dl), bunu düşük SKB (<115 mm Hg) ve daha sonra da artmış serum kreatinin konsantrasyonu (≥ 2.75 mg/dl) takip etmektedir.
- Bu öngörenlerden üçünüde bulunduranların mortalitesi, hiçbirini bulundurmayanlara göre oldukça yüksektir (%21.9'a %2.1).
- Renal disfonksiyon; hastaneye yatışta renal fonksiyonunun kötüleşmesi (kreatinin en az 0.1 mg/dl artış) KY prognozunun öngörenlerinin en önemli faktörlerinden birisidir, daha uzun hastane yatışı ve yüksek mortaliteyi de öngörür (JACC 2004 ;44:810- 819).

SV sistolik fonksiyonu azalmış ve korunmuş hastalarda, SKB < 120 mmHg ADKY'de mortalite ve morbiditenin bağımsız öngörenidir (JAMA 2006;296:2217-26). Burada ilginç olan, kan basıncı ve renal fonksiyondaki minor anormallik bile mortalite üzerine büyük etki yapmıştır. Dolayısı ile, normal kreatinin ve renal fonksiyonunun kötüleşmesi (0.3 mg/dl artış) ve anormal SKB (115-120 mmHg'den düşük) değerleri klinisyenler tarafından iyi tanımlanmalıdır.

- ADKY'nin bulunduğu kronik KY çalışmaları; yükselmiş BNP konsantrasyonunun hastane içi sonuçları, yeniden yatışı ve çıkış sonrası mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır.
- Miyokardiyal nekroz biyomarkerlerinde (troponinler gibi) minör artış bile, KY'nin hastanede kötüleşmeyi ve çıkış sonrası mortalite ve morbiditesini öngörmüştür (Bölüm-1.3).
- Anemi ise ADKY'de kötü sonuçların az kıymet verilen bir başka öngörendir.
- Endotelin gibi nörohormonlar ve CRP (C-reaktif protein; IL- 6) gibi inflamasyon markeri de mortalitenin güçlü öngörenleridir.

HASTANEDEN ÇIKIŞ

Hastaneden Çıkış Kriterleri

Hastane masrafları ve faturası hastane yatış süresi ilişkilidir. Bundan dolayı semptomlar düzelir düzelmez sıklıkla hastanın hemen çıkarılmasına gayret edilir ("*erken taburcu etme baskısı*").

Ancak, hastaneye yatışta belirlenen hedeflerin tümüne ulaşmadan (**Tablo 43**) hastaneden çıkarılma yeniden hastaneye yatışın en sık sebebidir. Yeniden hastaneye yatışta bir hastane günün fiyatı, ilk hastane yatışında hastanın stabilize olabilmesi için, bir gün daha fazla yatmasından daha pahalıdır.

Çıkışı planlanan hastanın, çıkış tedavisini en az 24 saatten beri almakta iken kan basıncı ve sıvı dengesinin stabil olması gösterilmelidir.

- İntravenöz tedavi almakta olanlarda, intravenöz tedavi bittikten sonra hasta en az 24 saat daha hastaneden çıkarılmamalıdır; uzun etkili İV ilaçlar kullanılmış ise (fizyolojik etkisi uzun milrinon, veya uzun süre levosimendanın aktif metabolitine bağlı) bu süre en az 48 saate çıkarılmalıdır.
- Hasta ve ailesinin eğitimi hastaneye yatış sırasında başlanmalıdır "*ABC'si*": (A) KY'nin major semptomlarının major elementleri; (B) stabil sıvı dengesi ile ilgili olarak; tuz ve su alımı, günlük ağırlığın tartılması, (C) özellikle diüretik tedavisi ile diğer ilaçlar anlatılıp maksimum ilaç uyumu sağlanmalıdır.

TABLO 43. Kalp yetersizliğinin Klinik stabilitesinin en kritik hedefleri

- ≥ 24 saattir çıkış için oral tedavi rejimi almak:
- ≥ 24 saattir kısa-etkili İV ilaçlar almamak (dobutamin, dopamin gibi).
- ≥ 48 saattir uzun- etkili ajanlardan uzak (İV Levosimendan).
- Planlı (standart) ilaçların optimal dozlarının sağlanması.
- Postural düşüş göstermeyen stabil kan basıncı (sistolik genellikle ≥ 80 mmHg).
- Stabil sıvı dengesi/renal fonksiyon.
- Dispne veya başdönmesi olmadan rahat yürüme.
- Gösterilen belirlenmiş sıvı kapsamının ("*kuru ağırlık*") korunabilmesi:
- Dengelenmiş sodyum ve sıvı alımı.
- Vücut ağırlığının izlenmesi (kuru ağırlığın korunması).
- Sıvı fazlalığının semptomları.
- Esnek diüretik planı.
- Potasyum, sodyum kreatinin ve açlık kan şekeri, hemoglobin düzeylerinin optimize olması.

(Am Heart J 1998;135:S293-S309'den değiştirilerek alındı.)

® Alınması Gereken Pratik Mesajlar

- **Evre- A KY hastası:** Ana mesaj; yaşam kalitesinin değişmesini ve ventriküler remodelingi önlemek için risk faktörlerinin tedavi edilmesi.
- **Asemptomatik Evre- B KY hastası:** Anormal kardiyak patolojik yapısal değişiklikleri bulunan bu hastaların esas tedavileri: (1) Primer korunma ve sağlıklı yaşam değişikliğinin vurgulanması: Düşük tuz ve kolesterol diyeti, dengeli sıvı kısıtlanması, egzersiz ve ilaçlar (Beta bloker ve ACE inhibitörleri). (2) Geriye dönebilen iskemi varsa revaskülarizasyon. (3) Presipite eden veya kötüleştiren faktörlerin önlenmesi, engellenmesi; herhangi bir klinik kötüye gidişin önlenmesi de çok önemlidir. (4) İCD implantasyonu birkaç ay optimal tedaviden sonra (Bb ve ACEİ ile) şayet EF halen <35 ise indikedir. Hasta asemptomatikse CRT indike değildir. *Yapısal anormalliği geriye döndürebil ilaçlar ile tedavi agresif olarak yakından takip edilmelidir.*
- **Evre-C KY hastası, semptomatik olduktan sonra:** Hasta sıvı retansiyonuna bağlı semptomatik olduğundan; kısa süre etkili diürete odaklanılmalıdır. (1) Hasta oral diüretik ile potasyum desteği almalıdır (ACEİ ve/veya AA alanlarda sıklıkla gerekmez). Sodyum, potasyum, kreatinin ve BUN düzeylerini sık olarak kontrol edilmelidir. Sıvı kısıtlanması için hasta zorlanabilir. (2) Bb, ACEİ/ARB'lerin, hastanın uzun süreli stabilizasyonu ve hastalığın progresyonunu geciktirmek için kullanılmaları temel farmakolojik tedavilerdir ("olmazsa olmaz").
Er veya geç, sıvı retansiyonu kontrol edilmelidir. Diüretikler kesilebilir veya gerekiyorsa intermitan verilebilir. (3) İCD, birkaç ay optimal tedaviden (ACEİ ve Bb ile) sonra, EF halen <35 olan hastalarda indike olabilir.
- **Nüks göstermiş birçok ağır KY hastası:** Bu hastaların teavisinin başarısında iki kriter vardır: (1) Maksimal medikal tedavi (özellikle diüretikler) ve (2) komplikasyonların önlenmesi.

Hastane yatışı sırasında hastalar yoğun tedavi alırken, tedavilerinin maksimum düzeye çıkarılması gerekir (Bb, ACEİ, /ARB, AA, Nitrat, gerekiyorsa CRT ve İCD gibi; çeşitli kombinasyonlar denenebilir).

Dikkat edilmesi gereken önemli komplikasyonlar: Hipotansiyon, BUN ve kreatinin yükselmesi. (iii) Yatışın ikinci gününde hastanın egzersiz yapması teşvik edilmelidir. (iv) Ondan sonraki günlerde (üçüncü veya dördüncü günlerde) hasta ve aileye düşük tuz diyeti ve sıvı kısıtlanması, egzersiz (ağır egzersizin yasaklanması gibi) ile ilgili talimatlar verilmelidir. İlaç ve tavsiyelere uyum muayene ve özel poliklinik (kalp yetersizliği klinikleri gibi) kontrollerinde daha yüksektir.

AMERİKA KALP YETERSİZLİĞİ CEMİYETİ HFSA-2006: Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinin Değerlendirme ve Tedavisi

(Journal of Cardiac Failure 2006;12:11-39)

KY ile hastaneye yatırılan hastaların büyük bölümünde, gelişte hipertansiyon ve korunmuş SVEF'si saptanmıştır. Hastaneye yatırılan hastaların çoğunda anlamlı volum yüklenmesi vardır ve konjestif semptomlar ağırlıktadır.

Küçük bir azınlıkta ise, hastalarda sistolik fonksiyon ağır derecede bozulmuş, kan basıncı düşmüştür, bu hastalarda semptomların sebebi kötü son- organ perfüzyonudur. ADKY hastaların hikayesinde, yüksek-riski belirten özellikler (hipertansiyon, geçirilmiş Mİ, bilinen KAH gibi) gösterilir; asemptomatik evredeki hastalarda (Evre-B) akut epizod öncesindeki dönemde ölüm ve hastaneye yatış olasılığı kronik, fakat stabil KY periyoduna kıyasla anlamlı olarak daha büyüktür.

Akut KY'de konjesyon ve volum fazlalığının azaltılması; sodyum ve sıvı kısıtlanması ve diüretik tedavi ile başarılmaktadır. İV vazodilatörler tedaviye ilave edilebilir. Hemodinamik parametreleri düzelttiği düşünülen ajanlar: İV nitrogliserin, sodyum nitroprussid ve nesiritide.

- İnotropilerin kullanımı ADKY'de ciddi şekilde kısıtlanmıştır.

Hastaneden çıkışta hastanın değerlendirilmesi ve takip için planlanması, tekrar yatışı azaltan önemli faktörlerdir.

Dekompanse kalp yetersizliği teşhisinde primer olarak semptom ve bulgular esas alınmalıdır.

- Teşhis şüpheliyse, KY ile uyumlu semptom ve bulguları bulunan hastada dispnenin değerlendirilmesi için BNP veya NT- proBNP konsantrasyonunun belirlenmesi düşünülmelidir.
- Natriüretik peptid konsantrasyonu klinik bulgular ve hasta hikayesinde ayrı olarak yorumlanmamalıdır, KY teşhisi ile ilgili olan ve tedarik edilebilen tüm klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Aşağıdaki Klinik Koşulları Bulunan ADKY Hastalarında Hastaneye Yatış Önerilir

1. Ağır dekompanse KY belirtileri olanlar (hipotansiyon, kötüleşmiş renal fonksiyon, zihinsel bozulma),
2. İstirahatte dispne.
3. Hemodinamik anlamlı aritmiler (yeni başlamış hızlı ventrikül cevaplı AF),
4. Akut koroner sendromlar.
5. Mevcut onjesyonun hasta takibinde kötüleşmesi,
6. Pulmoner veya sistemik konjesyonun semptom ve bulguları bulunanlar,
7. Major elektrolit bozuklukları,
8. Tekrarlayan İCD şokları,

9. Önceden teşhis edilmemiş ("yeni") KY ile sistemik veya pulmoner konjesyonun semptom ve bulguları,
10. Birlikte bulunan komorbid durumlar (pnömoni, pulmoner emboli, diyabetik ketoasidoz, TİA, inme).

ADKY ile Yatırılan Hastalarda Aşağıdaki Hedefler Başarılmalıdır

- a. Semptomların, özellikle konjesyon ve düşük- debi sendromlarının düzeltilmesi,
 - b. Volum durumunun en uygun duruma (optimal) getirilmesi,
 - c. Etiyoloji ve presipite eden faktörlerin tanınması,
 - d. Kılavuzlarda önerilen ve kullanılan kronik oral tedavinin en iyi şekilde planlanıp verilmesi,
 - e. Mümkün olduğu kadar yan etkilerin azaltılması.
 - f. Revaskülarizasyondan fayda bulacak hastaların tanınması
 - g. İlaçlar ile ilgili hastanın eğitilmesi: Hasta KY'yi kendi kendine değerlendirme yapabilmeli, tedavi programını başlatmayı düşünmesi sağlanmalı.
- ADKY ile yatırılan hastalar dikkatle izlenmelidir. Aşağıda sıralanan maddeler sıklıkla değerlendirilmelidir:

(a) Vücut ağırlığı, sıvı alımı ve çıkışı; (b) vital bulgular (ortostatik kan basıncı dahil, ödem, asit, pulmoner raller, hepatomegali, yükselmiş juguler ven basıncı, hepato-juguler reflü, hassas karaciğer); (c) semptomlar (her tip dispne, gece öksürüğü, yorgunluk); (d) elektrolitler (potasyum, sodyum), renal fonksiyon (BUN, serum kreatinin).

ADKY ve sıvı yüklenmesi bulguları ile yatırılan hastaların başlangıçta oraldan çok İV kulp- diüretikleri ile tedavi edilmeleri önerilir.

- Önerilen diüretik dozu: Konjesyonun semptom ve bulgularının azalması için, aşırı ve hızlı intravasküler volum azalmasına neden olmadan (sonucunda septomatik hipotansiyon ve/veya renal fonksiyonun kötüleşmesi olabilir), yeterli miktarda diürez ile optimal volum durumuna ulaşmak.

Konjesyonun semptom ve bulguları ve vücut ağırlığı değişikliklerinin dikkatle tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Diüretik tedavinin klinik etkisini değerlendirmek için vücut ağırlığı, sıvı alımı, ve çıkışın günlük izlenmesi önerilir. Volum durumunun izlenmesi için rutin Foley kateteri kullanılması önerilmez. Fakat, idrar debisinin yakından izlenmesi gerektiğinde kateter yerleştirilmesi önerilir.

Diüretik alan hastalarda (özellikle yüksek dozlarda ve kombinasyonlu) çeşitli yan etkilerin gelişme riskinin dikkatle izlenmesi önerilir: Renal disfonksiyon, elektrolit anormallikleri, septomatik hipotansiyon. Klinik cevaba göre hastalar rutin klinik ve laboratuvar incelemesine gitmelidir.

- Normal düzeyi sürdürmek için, potasyum ve magnezyum düzeyleri en az günde bir defa bakılmalıdır (akut dekompanse olmuş KKY'de yoğun İV diüretik alanlarda).
- Diürez hızlı olduğunda daha sık izleme gerekebilir. Hızlı diürezde ağır adale krampları birlikte olabilir, birlikte hipopotasemi saptanmışsa potasyumun yerine konulmalıdır.
- Diüretikler ile tedavi edilen hastalarda renal disfonksiyon gelişimi dikkatle izlenmeli.
- Orta- ağır renal disfonksiyon ve sıvı retansiyonu belirtileri bulunan hastalarda, diüretik ile tedavi sürdürülmelidir. Ağır sıvı yüklenmesi ile birlikte renal disfonksiyon bulunması, yoğun diürez ile düzelebilir.

Diüretik tedavisine cevap olarak konjesyonun düzelmesi yetersiz ise aşağıdaki seçenekler düşünülmelidir:

1. Sodyum ve su kısıtlanması,
2. Kulp-diüretiği dozunu artırılması,
3. Kulp- diüretiği ile devamlı infüzyon, veya
4. Oral veya İV ikinci tip bir diüretik ilave edilmeli (oral spironolakton, metolazon, veya İV klorotiyazid).
5. Ultrafiltrasyon seçeneği düşünülmelidir.

- ADKY'de genellikle, kronik KY zemininde gelişen dekompanasyonda düşük sodyum diyeti (2 gr/gün) önerilir, hipoksemi için oksijen desteği gereklidir. Tekrarlayan veya refrakter volum yüklenmesinde, sodyum kısıtlamasının daha sıklaştırılması düşünülebilir.

Orta derecedeki hiponatremide (serum sodyum < 130 mEq/L); sıvı kısıtlaması önerilir (<2L/gün). Diğer hastalarda ise volum yüklenmesinin tedavisine yardımcı olarak kontrollü sıvı kısıtlaması düşünülmelidir (24 saatlik idrar miktarı ile dengelenmiş).

Ağır veya kötüleşen hiponatremide (< 125 mEq/L), daha sıkı sıvı kısıtlaması düşünülebilir.

Hipoksemi bulunmuyorsa; rutin oksijen desteği verilmesi önerilmemektedir.

- Septematik hipotansiyon bulunmuyorsa; İV nitroglicerine, nitroprussid, veya nesiritid'in ADKY ile yatırılan hastalarda konjesyon semptomlarının hızla düzelmesi için diüretik tedavisine ilave edilmesi düşünülebilir. Bu ajanlar ile kan basıncının sıklıkla yakından gözlenmesi önerilir.

Şayet septematik hipotansiyon gelişmişse ilaçların (nitroglicerine ve furosemid infüzyonunun) dozları azaltılmalı veya gerekirse kesilmelidir.

Septematik hipotansiyon geçtikten sonra dozunun yeniden artırılmasına çalışılmalıdır.

- İntravenöz vazodilatörler (nitroglicerine veya nitroprussid, veya nesiritid) ve diüretikler, akut pulmoner ödem veya ciddi hipertansiyonda hastanın semptomlarının hızla rahatlaması için önerilir.

- İV vazodilatörlerin (nitroprussid, nitrogliserin, nesi-ritid), ADKY ve ilerlemiş KY'de ve agresif tedaviye rağmen inatçı ağır KY hastalarında, standart oral tedaviler ve diüretikler ile kombine kullanılması düşünülebilir.
- İV inotropikler (milrinon veya dobutamin), ilerlemiş KY'de (SV dilatasyonu, düşmüş SVEF, ve azalmış periferik perfüzyon veya son-organ disfonksiyonu ile karakterize; düşük-debi sendromu), semptomları azaltmak ve son-organ fonksiyonunu düzeltmek için düşünülebilir; bu durumda özellikle sistolik kan basıncı sınırda (<90 mmHg), yeterli SV dolum basıncına rağmen semptomatik hipotansiyon varsa veya hasta İV vazodilatörlere tahammülsüz veya cevapsızsa inotropikler seçilmelidir.
- Bu ajanların kullanılması, İV diüretiklere kötü cevap veren veya renal fonksiyonunda kötüleşme veya azalma meydana gelen, sıvı yüklenme belirtileri olan benzer hastalarda düşünülebilir. Diğer ADKY hastalarında diüretiklere ek tedavide İV inotropikler yerine vazodilatörlerin verilmesi düşünülmelidir.
- İntravenöz inotropikler, direk ölçüm veya klinik bulgular ile SV dolum basıncının yükseldiğinden emin olununcaya kadar önerilmez. ADKY'de, İntravenöz inotropiklerin (dobutamin milrinon) kullanılması durumunda, kan basıncı ve kalp ritmi devamlı veya sıkça gözlenmelidir. Bu ilaçların verilmesi sırasında semptomatik hipotansiyon veya taşiaritmilerin kötüleşmesi meydana gelirse ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir.
- ADKY hastalarında rutin invazif hemodinamik monitorizasyon önerilmez.

Aşağıdaki hastalarda invazif hemodinamik izleme düşünülmelidir:

- İlk tedaviye refrakter olanlar,
- Volum durumu ve kalp dolum basınçları net olmayanlar (karar verilemeyen hastalar),
- Klinik olarak anlamlı hipotansiyonu olanlar (tipik olarak SKB <80 mmHg) veya tedavi sırasında renal fonksiyonu kötüleşenler,
- Ayaktan hastalara kronik infüzyon tedavisi düşünülüyorsa; inotropik ajana yeterli hemodinamik cevabın gösterilmesi için hastanın volum durumu optimal olmalıdır.

ADKY ile yatırılan hastalarda presipite eden faktörler değerlendirilip bertaraf edilmelidir: AF,veya diğer aritmiler (atriyal flutter,supraventriküler taşikardi veya ventriküler taşikardi), hipertansiyonun kötüleşmesi, miyokardiyal iskemi/infarktüs, anemi, tiroid hastalığı, veya anlamlı ilaç etkileşimi.

Hastaneden çıkmadan önce hastanın aşağıdaki kriterleri yakalaması önerilir (**Tablo 44**).

TABLO 44. KY hastasının çıkış kriterleri

- Kötüleştiren presipite eden faktörler belirlenmiş.
- En azından, optimale yakın volum durumu sağlanmış.
- İV'den oral diüretığe geçiş başarıyla tamamlanmış.
- Hasta ve ailesinin eğitimi tamamlanmış.
- En azından, optimale yakın farmakolojik tedavi sağlanmış
- Takip için poliklinik randevusu alınmış, genellikle 7- 10 gün için.
- Oral ilaçların rejimi 24 saattir stabil kalmış.
- 24 saatten beri İV vazodilatör veya inotropik ajan kullanımı yok
- Tedaviden sonra fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için hareketlenme (hastane içinde yürüme ve rehabilitasyon uygulaması; 6- dakika yürüme testi ile yürüyüş mesafesinin ölçülmesi).

İlerlemiş KY veya tekrarlayan yatışları olan hastalarda yukarıdaki kriterlere ilaveler düşünülmelidir.

Çıkış planı ADKY tedavisinin bir parçası olarak önerilmiştir.

Çıkış planlamasında aşağıdaki konular belirtilmelidir:

- a. İlaçlar, diyetle sodyum kısıtlaması, ve önerilen aktivite düzeyi ile ilgili konular.
- b. Volum durumunu değerlendirmek için çıkıştan sonra erkenden telefonla veya poliklinik viziti ile hastanın takip edilmesi.
- c. İlaç ve diyet uyumu
- d. Vucut ağırlığı, elektrolitler ve renal fonksiyonun izlenmesi.

İskemik kalp hastalığında KY'nin değerlendirme ve tedavisi

Kronik kalp yetersizliğinin en sık sebebi, koroner arter hastalığıdır (KAH). KAH'lı veya KAH hikayesi bulunan hastalarda KY tedavisi, primer kardiyomiyopatiye bağlı KY tedavisinden anlamlı olarak farklıdır.

KAH'a bağlı KY'de antitrombosit tedavi, sigaranın bırakılması, ve lipid- düşürücü tedavi özellikle etkili önemli tedavi girişimleridir. KAH tablosunda KY heterojen bir durumdur, birçok faktör SV sistolik disfonksiyonu ve KY semptomlarının gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Mİ'den sonra miyosit kaybına bağlı SV sistolik fonksiyonu azalır, kronik evrede buna ilave olarak miyokardiyal fibroz gelişir, sonra SV remodeling sonucunda boşluk dilatasyonu ve nörohormonal aktivasyon meydana gelir; bunlar geriye kalan non-infarktlı canlı miyokardın progressif disfonksiyonuna neden olur. Bu iyi bilinen süreç, post- AMİ revaskülarizasyondan sonra ve medikal tedaviler (ACEİ veya ARB'ler, Bb ve AA) ile iyileştirilebilir.

TABLO 45. KY ve KAH hastalarının tedavisi

- Kontrindike olmadıkça antitrombosit tedavi (aspirin) önerilir.
- Sistolik disfonksiyonlu veya AMİ sonrası sistolik fonksiyonu korunmuş tüm hastalara ACE inhibitörü önerilir.
- SVEF'si azalmış veya post-Mİ tüm hastaların tedavisinde beta blokerler önerilir.
- SV disfonksiyonlu veya KY'li, hemodinamik olarak stabil Post- Mİ hastalara, hastaneye yatışın <48 saatinde ACE inhibitörü ve beta bloker başlanması önerilir.
- Anginanın azalması için ilave ilaç gerektiğinde, KY hastalarında nitrat preparatları düşünülmelidir.
- Beta blokerler ve nitratların optimal kullanımına rağmen anginası olanlarda kalsiyum kanal blokerleri (KKB) düşünülmelidir; angina ve düşmüş sistolik fonksiyonu olan hastalarda felodipin ve amlodipin tercih edilen KKB (Kalsiyum kanal blokeri) dir.
- KY ve refrakter angina veya akut koroner sendrom bulunan hastalarda, uygun koroner anatomi varsa koroner revaskülarizasyon yapılması önerilir.
- Anlamlı koroner arter hastalığının bölgesinde miyokardiyal canlılık kanıtları gösterilmesi veya uyarılabilir iskemi bulunması durumunda, koroner anatomi elverişli ise, KY hastalarında ACBG veya PKG ile uygun koroner girişim düşünülmelidir.

(J Cardiac Failure 2006;12:11-35)

Mİ'den kurtulan hastaların çoğunda infarkt ile ilişkili damardan başka diğer koroner arterlerin de anlamlı aterosklerotik hastalığı vardır.

SV performansına önemli ilave etkiler sağlayan, SV disfonksiyonun diğer önemli mekanizması miyokardiyal hibernasyondur: Bu süreçte miyokardiyal kan sunumun kronik azalmasına cevap olarak miyokardiyal kontraksiyon indirgenmiştir (kasılma gücü azalmış). Bu geriye dönüşümlü durum revaskülarizasyon ile düzelebilir.

Risk azaltılmasına ilave olarak antitrombositler, ACE inhibitörleri (veya ARB'ler) ve beta blokerler tedavide yer alan başlıca ajanlardır. Ayrıca angina gibi semptomları azaltmak için kullanılan ajanlar KAH'ın standart tedavisidir (Tablo 45).

KAH'ın değerlendirilmesi: EF'den ilişkisiz tüm kronik KY hastalarında KAH risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilir.

Bilinen anginası olmayan KAH'lı KY hastalarında; koroner hastalığın ciddiyeti ve iskemi varlığını değerlendirmek için noninvazif stres görüntüleme ve/veya koroner anjiyografi önerilir. KAH durumu bilinmeyen ve KAH riski yüksek KY hastalarının, koroner hastalığının ciddiyetini ve iskemi varlığını değerlendirmek için noninvazif stres görüntüleme ve/veya koroner anjiyografiye gönderilmesi önerilir.

Anginası olmayan ve KAH durumu bilinmeyen düşük KAH riskli KY'li hastalarda, noninvazif değerlendirme düşünülmelidir ve koroner anjiyografi yapılması düşünülebilir.

Nonkontraktıl miyokardta uyarılabilir iskemi veya canlılığı tanımak için aşağıdaki görüntüleme testlerinin herhangi biri kullanılabilir:

- Miyokardiyal perfüzyon için egzersiz veya farmakolojik stres.
- Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi.
- Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme
- Positron emisyon tomografisi taraması.

Hipertansiyon ile KY'nin tedavisi: Kan basıncının ölçümü basit olup, kalp fonksiyonu ile vasküler impedansın etkileşimini değerlendirir. Kalp fonksiyonu normalse impedans kan basıncının ana belirleyicisidir; bu nedenle basınç (sistolik ve ortalama) SV hipertrofi gelişimi, artmış miyokardiyal oksijen tüketimi, koroner ateroskleroz ve sonraki KY'nin en güçlü risk faktörü durumuna gelir.

Bu durumda kan basıncının kontrolü SV disfonksiyonun gelişmesi ve progresyonunun önlenmesi kritik öneme sahiptir (Tablo 46).

SV fonksiyonu bozulduğunda, impedans ve kalp yetersizliği arasındaki ilişki daha kompleks duruma gelir. İmpedansın artması SV boşalımını bozar (bu şekilde kan basıncında yükselme olmaz). Bu koşullarda tedavinin amacı kan basıncı değil impedansı düşürmektir (Tablo 46). Sonuçta, SV boşalımını düzeltene veya remodelingini geriye döndüren etkili tedaviye cevap olarak, impedans azalmış olsa bile kan basıncı yükselebilir.

SVEF'si düşük semptomatik ve asemptomatik KY hastalarının tedavisinde major ajanlar Bb ve ACEİ'lerdir (Tablo

TABLO 46. Semptomatik veya asemptomatik SV hipertofisi veya dilatasyonu olmayan SV disfonksiyonu (Korunmuş EF) tedavisi

- Kan basıncının ağırsif olarak her zamanki sistolik ve diyastolik düzeylere düşürülmesi önerilmektedir. Hedefteki kan basıncının istirahat düzeyleri < 130/80 mmHg olmalıdır.
- Birkaç ilaç ile tedavi düşünülmelidir; genellikle ACEİ veya ARB, diüretik ve sıklıkla Bb veya KKB.

TABLO 47. Asemptomatik SV disfonksiyonu ile dilatasyon ve düşük EF tedavisi

- ACEİ yazılması önerilmektedir (günde 20 mg enalapril eşdeğer).
- Kan basıncı (KB) kontrol edilse dahi Bb ilave edilmesi önerilmektedir.
- KB >130/80 mmHg'da kalmışsa, sonra diüretik eklenmesi önerilmektedir, KKB veya diğer antihipertansifler için KB izlemelidir.

TABLO 48. Semptomatik SV disfonksiyonu ile dilatasyonu ve düşük EF tedavisi

- Hedef dozlarda ACEİ, ARB, Bb, AA, ve isosorbid dinitrat/hidralazin kombinasyonu (gerekirse diüretik ile) yazılması önerilmektedir.
- Şayet KB >130/80 mmHg'da, kalmışsa kardiyak depresan olmayan kalsiyum antagonisti (amlodipin) düşünülebilir veya antihipertansif ilaçların dozları yükseltilir.

47), mümkünse kombine verilmelidirler. Konjesyon ve volem yüklenmesinin somut kanıtları olmadan diüretik başlanması doğru bir yaklaşım değildir (Tablo 47, Tablo 48).

Yaşlı Kalp Yetersizlikli Hastalarda Tedavi

- Genç hastalarda olduğu gibi, özellikle >80 yaşındaki yaşlı hastalarda dispne ve yorgunluk gibi semptomlar bulunduğu hasta KY için değerlendirilmelidir.
- SV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY'deki tüm yaşlı hastalarda standart tedavi olarak Bb ve ACEİ tedavisi önerilmektedir.
- Kontrindikasyon bulunmuyorsa, bu tedavi çok yaşlı (>80 yaş) hastalarda dahi önerilmektedir.
- Özellikle yaşlılar tüm hastalarda olduğu gibi, ACEİ ve Bb tedavisi sırasında volem durumuna çok dikkat edilmesi önerilir; serebrovasküler hastalık olasılığı, postural hipotansiyon bulunması hipovolemik hastalarda (sıklıkla önceden diüretik kullananlarda) bu tedaviler ile şiddetlenebilir veya ortaya çıkabilir.

Kalp Yetersizlikli Kadınlar

- Beta bloker kalp yetersizlikli aşağıdaki hastalarda önerilmektedir:
 1. Semptomatik SV sistolik disfonksiyonu,
 2. Asemptomatik SV sistolik disfonksiyonu
- Semptomatik veya asemptomatik SV sistolik disfonksiyonu bulunan tüm kadınlarda ACE inhibitörü tedavisi standart tedavi olarak önerilmektedir.

Miyokardit

Miyokardit, KY dahil oldukça değişik kardiyak olaylarla ortaya çıkan farklı bir klinik durumdur. Muhtemel etyolojileri; toksinler, ilaçlar, fizik ajanlar ve çoğunlukla infeksiyonları ihtiva edebilir. En sık şekli postviral kaynaklı görünmektedir. Devamedegelen miyokardiyal inflamasyon dilate kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopasti veya dilatasyonsuz akut SV yetersizliği ile sonuçlanabilir. Miyokarditten şüphelenilen hastalarda en iyi yaklaşım ve tedavi konusunda tartışma halen sürmektedir (Bölüm-3.6).

- Miyokardit hastalarında immunosupressif tedavilerin rutin kullanılması önerilmemektedir.
- Bilinmeyen etyolojiye bağlı olarak kardiyak fonksiyonu akut olarak kötüleşen ve medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda endomiyokardiyal biyopsi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart. Elsevier Saunders. 2005. p. 1-50, 10-149
2. Khan MG. Saunders Elsevier Science. 2003. p. 1-81
3. Sosin MD, Bhatia G, YH LpG, Davies MK. Heart failure. Investigation, Diagnosis Treatment. Manson Publishing. 2006.p. 65-93.
4. Krum H, Abraham WT. Heart failure A Practical Approach to Treatment. McGraw Hill Medical. 2007. p. 83-181.
5. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure 2006;12: 11-35
6. ACC/AHA Key Data Elements and Definitions Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients with Chronic Heart Failure. JACC 2005;46: 1180-1206
7. ESC: Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. European Heart Journal 2005: 6-31
8. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü. Argos İletişim. 1999. p.125-227.

KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNİN KANITLARININ KAYNAKLARI

ÖNCÜ ÇALIŞMALAR

AHeFT: African-American Heart Failure Trial. (Study design) Franciosa JA, Taylor AL, Cohn JN, *et al.* A-HeFT Investigators. African-American Heart Failure Trial (A-HeFT): rationale, design, and methodology. / *Card. Fail.* 2002; 8(3):128-135.

AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy Study.

The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821-828.

ATLAS: Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Trial.

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100(23):2312-2318.

BEST: Beta-blocker Evaluation Survival Trial.

Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(22):1659-1667.

BHAT: Beta-blockers in Heart Attack Trial. (1990) Beta-blockers in Heart Attack Trial Investigators. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. / *Am. Med. Assoc.* 1982;247(12):1707-1714.

BOOST: Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration Trial.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, *et al.* Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364(9429):141-148.

CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial infarction Arrhythmia Trial. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349(9053):675-682. Erratum in: *Lancet* 1997;349(9067):1776.

CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(12):781-788.

CIBIS-LT: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. CIBIS-2 Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIST): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.

CCS-1: Chinese Cardiac Study
CCS-1 Investigators. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345(8951):686-687.

CCS-1: Chinese Cardiac Study.
CCS-1 Investigators. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 1997;110(11):834-838.

CHARM-Added: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Trial-Added.
McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-771.

CHARM-Alternative: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Trial-Alternative.
Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-776.

CHARM-Overall: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Trial-Overall.
Pfeffer MA, Svvedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362(9386):759-766.

CHARM-Preserved: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Trial-Preserved.
Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection frac-

tion: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-781.

CHF-STAT: Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy.
Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(2):77-82.

CHRISTMAS: Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial.
Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, Mule JD, Vered Z, Lahiri A; Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial: Marker of success Investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):14-21.

COMET: Carvedilol Or Metoprolol European Trial. Poole-Wilson PA, Svvedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.

COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure.
Bristovv MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(21):2140-2150.

CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.
The 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(23):1429-1435.

COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study.
Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(22):1651-1658.

DIG: Digitalis Investigation Group.
The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(8):525-533.

ECHOES: Echocardiographic Heart of England Screening Study.
Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358(9280):439^W4.

ELITE II: Evaluation of Losartan in the Elderly Trial H.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial; the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-1587.

EMIAT: European Amiodarone Myocardial infarction Arrhythmia Trial. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, *et al.* Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349(9053):667-674.

EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study.

Pitt B, Remme W, Zannad F, *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. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(14):1309-1321.

EXPEDITION: Sodium-Proton Exchange Inhibition to Prevent Coronary Events in Acute Cardiac Conditions Trial.

Mentzer RM Jr. Presentation at American Heart Association Scientific Sessions 2003.

Framingham Study:

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.

GESICA: Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344(8921):493-498.

GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico.

GISSI-3 Investigators. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-1122.

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000;342(3):145-153. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2000;342(18):1376; *N. Engl. J. Med.* 2000;342(10):748.

IONA: Impact of Nicorandil in Angina.

IONA Study group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002;359(9314):1269-1275. Erratum in: *Lancet* 2002;360(9335): 806.

ISIS-4: Fourth International Study of Infarct Survival

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Colla-

borative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669-685.

LIDO: Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe congestive heart failure. Follath F, Cleland JGF, Just H, *et al.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.

MDC: Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Study. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-1446.

MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure.

MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-2007.

Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am. Heart J.* 1992;124(4):1017-1025.

MONICA: MONitoring trends and determinants in Cardiovascular disease.

McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, *et al.* Symptomatic and asymptomatic LVSD in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-833.

PRAISE: Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation.

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, *et al.* for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996;335(15):1107-1114.

PRIME II: Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy.

Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, *et al.* Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 1997;349(9057):971-977.

PROMISE: Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation.

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, *et al.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1991;325(21):1468-1475.

PROVED: Prospective Randomized study Of Ventricular failure and the Efficacy of Digoxin. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study

assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22(4):955-962.

Quinapril Heart Failure Trial.

Pflugfelder PW, Baird MG, 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(6):1557-1563.

RADIANCE: Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB, *et al.* Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(1):1-7.

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study.

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(10):709-717.

RESTOR-MV: Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-pump Repair of the Mitral Valve. Trial in progress.

SAVE: Survival and Ventricular Enlargement Trial. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992;327(10):669-677.

SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial.

Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, *et al.* Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2004;6(4):501-508.

SHOCK: Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock Trial. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, *et al.* Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* 1999;341(9):625-634.

SMILE: Survival of Myocardial infarction Long-Term Evaluation.

Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(2):80-85.

SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction (1997); *Am. J. Cardiol.* 79:909-. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA,

Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1997;79(7):909-913. 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(10):685-691. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 1992;327(24):1768.

SOLVD-T: Studies of Left Ventricular Dysfunction-Treatment Trial.

The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:293-302.

SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann. Intern. Med.* 1992;116(1):1-5. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann. Intern. Med.* 1992;116(1):6-12.

SPORTIF III: Olsson SB. Executive Steering Committee on behalf of SPORTIF m Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Lancet* 2003;362:1691-1698.

STRETCH: Symptom Tolerability Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure Trial.

Riegger GA, Bouzo H, Petr P, *et al.* Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 1999;100(22):2224-2230.

TORIC: Torasemide in Congestive Heart Failure.

Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002;4(4):507-513. Erratum in: *Eur. J. Heart Fail* 2002;4(5):667.

TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation.

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, *et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(25):1670-1676. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;354(9172):9-12.

UK-HEART: UK Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial.

Nolan J, Batin PD, Andreuvs R, *et al.* Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the UK Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial. *GCM/ANOK* 1998;98(15):1510-1516.

US Carvedilol Heart Failure Study.

Colucci WS, Packer M, Bristow MR, *et al.* Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94(11):2800-2806.

USCT: US Carvedilol Trial.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1349-1355.

VHeFT-I, -II: Vasodilators in Heart Failure Trial I, II.

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;314:1547-1552. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, *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.

ValHeFT: Valsartan Heart Failure Trial.

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(23):1667-1675.

VALIANT: Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, *et al.* Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(20):1893-1906. Epub 2003 Nov 10.

VEST: Vesnarinone Trial. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, *et al.* A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:1810-1816.

WARCEF: Warfarin Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction Study. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, *et al.* Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DİNAMİT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2004;6(4):501-508.

WATCH: Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure.

Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, *et al.* Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DİNAMİT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2004;6(4):501-508.

Epidemiyoloji, Prognoz ve Biyomarkerler

Prof. Dr. Rasim Enar

Kalp yetersizliği, vücudun metabolik ihtiyacını karşılamayan düşük kalp debisi ile karakterize, değişik ve çeşitli kalp hastalıkları sonucunda gelişen sık görülen bir sendromdur. Toplum genelinde mortalite morbiditenin en büyük sebebidir. Hastalığın tedavi maliyeti ve prevalansı nüfus yaşlandıkça yükselmektedir, bu parametreler AMİ tedavisindeki olumlu gelişmeler ve prognozundaki düzelmeler ile (erken ve sonraki yaşam beklentisinin artması) ilişkilidir.

AMİ’de reperfüzyon tedavileri ile sağlanan erken mortalite azalmasının bedeli; sadece hastane ölümlerini azaltan malperfüzyon (doku-düzeyinde reperfüzyon olamaması), reperfüzyon hasarı ve artmış reokluzyon insidensi sonucunda hastane sonrası uzun-dönem zararlarının (geç-dönemde semptomatik/aseptomatik SV disfonksiyonu tekrarlayan Mİ ve remodeling) artışıdır.

İnsidensi

Erkek ve kadınlar arasında KY insidensi; sırası ile 65 yaş altında %0.1 ve %0.04.

Yaşın ilerlemesi ve erkek cinsiyet yüksek insidens ile ilişkilidir. **Framingham** kalp çalışmasında da; her 10 yıl yaşlanma ile KY insidensi iki-katına çıkmıştır.

Aynı verilerin daha yeni analizinde, erkekler arasında KY insidensinin, son dört 10 yılda değişmeden kaldığı gösterilmiştir. Mİ sonrası düzeltilmiş yaşam beklentisi erkek olgularda insidensin düşmemesinden sorumlu olabilir. Aksine, kadınlar arasında aynı dönemde insidensin eğilimi aşağıya doğru görülmüştür (düşme eğilimi). Kadınlarda bu KY insidensinin muhtemel açıklaması; kadınlarda KY riski erkeklerde primer faktör olan koroner arter hastalığının tersine esas olarak hipertansiyon ile ilişkili olabilir. Tedavi edilmiş hipertansif kadın kontrollerde, kontrol edilmiş hipertansiyon KY insidensinin düşmesine sebep olabilir. Doktorların KY teşhisi ile ilgili bilgilerinin düzelmesi de bildirilen insidensin yükselmesine katkı sağlamış olabilir.

Prevelans

Kalp yetersizliği prevelansı da yaşla artar. Aseptomatik KY prevelansı %3 civarındadır ve erkekler arasında daha sıktır (**Glasgow MONICA survey**). Aseptomatik grup semptomlular ile kıyaslandığında bunların mortalitesi daha düşüktür. Bu grup, KY progresyonunu geciktiren tedavi stratejilerinden fayda görebilen önemli bir gruptur.

Diyastolik kalp yetersizliği prevelansı ise net değildir. Sistolik fonksiyonların korunmasına rağmen KY meydana gelen olguların >%50’sinde diyastolik disfonksiyona işaret edilmiştir. Yaşlılar bu KY tablosuna özellikle duyarlı görünür. >100 kişide yapılan ekokardiyografi taramada; diyastolik anormallik prevelansı %11, diyastolik disfonksiyon %3.1, sistolik disfonksiyon (SVEF<%45) %2.3 bulunmuştur (**German echocardiographic survey**).

Risk Altındakiler

Altta yatan etyoloji; “gelişmiş dünyada” KY gelişiminde, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon temel etyolojilerdir.

İlk Framingham çalışmasında, hipertansiyon altta yatan en sık etyolojik faktör bulunmuştur, ancak zaman ilerledikçe KAH’ın katkısı yükselmiştir (hipertansiyon ve valvular kalp hastalığının da artışına rağmen). KY hastalarının %60-70’i KAH hesaplanmıştır. Kalp yetersizliği, infarktüs sonrası hem miyokard nekrozuna bağlı kpontraktıl kayıp ile, hem de geriye kalan canlı miyokardın geçici kontraktıl disfonksiyonun (a) stunning (geçici miyokard iskemisinde sonra disfonksiyon devam edebilir) veya (b) hiberne miyokardın (kronik iskemik miyokard, revaskülarizasyon ile düzelebilir) katkıları ile oluşmaktadır.

Hipertansiyon tekbaşına veya diğer faktörler ile kombine olarak KY ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansi-

yonun kendisi bir de KAH'ın risk faktörüdür, ayrıca AF gelişmesi ve SV hipertrofisi oluşumu ile de KY gelişimine neden olur.

Diğer anlamlı sebepler; idiyopatik dilate kardiyomyopati, hipertrofik ve restriktif kardiyomyopatiler ve mitral veya aort kapak hastalıkları (çoğunlukla degeneratif kaynaklı) gibi valvular kalp hastalığı.

Kalp yetersizliği gelişimi; kişinin yaşam boyu KY riski, cinsiyet ile ilişkisiz 5 kişide 1'dir.

Kan basıncı (KB) ile risk tabakalandırılmasında; yüksek kan basıncı değerleri, düşük KB'ye göre cinsiyet ile ilgisi olmadan 2 kat daha yüksek KY riski ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, önceden Mİ geçirmemişlerde, erkek ve kadınlarda risk sırası ile; 9'da 1(%11) ve 6'da 1'dir (%16).

- Bunun gösterdiği: Mİ KY gelişmesinde, erkeklerde kadınlara göre daha büyük rol oynamaktadır, kadınlarda ise hipertansiyon daha önemli faktör olabilir.
- Bunlardan sonraki KY gelişimine katkıda bulunduğu görünen parametrelerden **tanımlanmış risk faktörleri:** SV hipertrofisi (hipertansiyondan bağımsız), sigara içmek, hiperlipidemi, diabet. Bu faktörlerin KY gelişimi için rölatif riski >65 yaşındakilerde daha yüksektir.
- Dikkat edilmesi gereken nokta:** yaşlanmaktan ziyade, orta yaşlarda risk değerlendirme stratejilerinin uygulanmasının önemidir. Bu risk faktörleri aynı zamanda KY'nin en sık sebebi KAH'ın da risk faktörleridir.
- Not:** EKG'deki ventriküler hipertrofi bulgusu, alta yatan hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörüdür.

Morbidite ve Yaşam Beklentisi

Kalp yetersizliği sadece dispne, yorgunluk ve periferik ödem gibi semptomlar ile sıkıntı yaratmamaktadır. Ayrıca, angina, hipertansiyon, diyabet, AF ve KOAH dahil yüksek prevalanslı komorbidleri de vardır. Daha ötesi, KY hastasında tromboembolik komplikasyonların da gelişme riski yüksektir (inme, Mİ ve venöz tromboembolizm gibi). Tüm bunların sonucu; KY hastaları hastaneye sık müracaat etmekte, yatırılmakta ve ayrıca taburcu edildikten sonra sık olarak tekrar yatırılmaktadırlar. Örneğin, KY'nin ilk epizodu ile hastaneye yatırılan Amerikalıların %26'sı 6 ay içerisinde yeniden yatırılmıştır.

Bir başka problem ise, KY hastalarının birçoğu hastane dışında da medikal desteğe ihtiyacı olmaktadır (sosyal yardım veya bakım evleri gibi). Özetle; yukarıdaki koşullar sağlık harcamalarından, KY'nin payına düşeni artırmaktadır. Örneğin 2005 yılında ABD'de KY'nin direk veya indirek masrafı yaklaşık 27.9 billion Dolar bildirilmiştir. KY'nin yıllık ilaç tedavisi harcaması ise 2.9 billion dolardır (2009-ACC/AHA: *Heart Failure Guideline*. JACC 2009;53: e1-e90).

KY'nin, yaşam kalitesine de zararlı etkileri vardır. Bu görüş fiziksel ve psikolojik "iyilik, mutluluk" hissinin herikisini ve hem de hastanın sosyal fonksiyonu kapsamaktadır. Toplumda KY hastasının fiziksel ve mental sağlık skoru düşmüştür, bu durum KY'nin ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir. KY'den yaşam kalitesinin fiziksel bozulması, eşlik eden artrit ve kronik akciğer hastalıkları sonucunda da artabilir.

Prognoz

Kalp yetersizliği çok kötü prognoz ile birliktedir, 5 yıllık mortalitesi %75'e kadar çıkabilmektedir.

Ölümlerin 1/3'nün öncesinde major iskemik olay görülmekte ve bunlarda AMİ, ölüm riskinin sekiz kat artışı ile ilişkilidir.

KY'de ölüm sıklıkla birdenbiredir. Ani ölüm riskini KY beş kat artırmıştır (*Framingham*). Primer aritmi sonucunda olan ani ölümün oranı Mİ, pulmoner embolizm veya hatta inme gibi trombotik olayların aksine net değildir. Asemptomatik SV disfonksiyonlu hastaların geleceği semptomlu olanlara göre daha iyidir. Prognoz SVEF ile ilişkilidir.

Diastolik KY'nin prognozu ise sistolik disfonksiyona göre daha iyidir. Tanısal tanımlamaya bağlı olarak yıllık mortalite %1.3-17.5 arasındadır.

Son dekadlarda yaşam beklentisini artıran ve semptomları düzelten, KY'nin progresyonunu yavaşlatan ilaç tedavilerinin kullanımı yaygınlaşmıştır (ACE inhibitörleri ve beta blokerler). Günümüzde, KY başladıktan sonra yaşam beklentisi eğimi yükselmiştir, bu muhtemelen, ACE inhibitörlerinin giderek yaygınlaşan (özellikle postMİ erken ACEİ kullanımı) kullanımının yansıması sonucudur (*Framingham*).

KY tedavisindeki ilerlemelere rağmen hastalığın kısa ve uzun dönem mortalitesi korkutucu derecede yüksek kalmıştır.

- KY'de, 1990'dan 1999'a kadar; 30 gün, 1 yıl ve 5- yıl mortalite: Sırası ile %10-13, %24-28 ve %45-59 bildirilmiştir (*Framingham Heart study*. N Engl J Med 2002;347: 1397- 1402).
- Bir başka çalışmada, 1996-2000 arasında Framingham'dan daha düşük mortalite bildirilmiştir: 30 gün (%4-6), 6 ay (%17-21), fakat 5 yılda mortalite Framingham'a benzerdi (46-50) (*Rochester Epidemiology Project*. JAMA 2004;292: 344-350).
- 1986- 1995 yıllarında, yatan ve hastane-dışı KY hastalarında toplam olgu-fatalite oranı: 1 yılda en yüksek %44, 5 yılda %76 bildirilmiştir (*National Health service in Scotland*. Circulation 2000; 102: 1126-1131).

Yakın zamanda sunulan birkaç bildiride; KY'nin uzun- dönem mortalitesininin geçmiş birkaç dekadtan beri düzelmekte olduğu ima edilmiştir.

- 1950-1969 ve 1990-1999 dönemlerinde, 5 yıllık mortalitenin; erkeklerde %70'den %59'a, kadınlarda ise %57'den %45'e, rölatif riskin ise %32 düştüğü gösterilmiştir (*N Engl J Med* 2002;347: 1397- 402).
- 1979-1984 ve 1996-2000 yılları arasındaki dönemde, erkeklerde uzun-dönem mortalitenin rölatif riski %28-52 düşmüştür (*Rochester epidemiology Project. JAMA* 2004;292: 344- 350).
- İlginç olarak, Uzun- dönem yaşam beklentisinin düzelmesi KY'nin prevalansı ve hastaneye yatış oranını yükseltmiştir.

Sorunun Analizi

® Gelişmiş toplumlarda; toplumun yaşlanması ile, KY insidensi değişmemiştir.

Son 20-30 yılda, KY tesbit edilmiş hastaların ise uzun dönem yaşam beklentileri düzelmiştir (sağ kalım artmıştır).

Yakın gelecekte, KY hastaların toplam sayısının artısının devam edeceği sanılmaktadır.

KY'den en iyi korunma, kritik bir faktör görünmektedir, **hedefi**: Epidemik Kalp yetersizliği akımını yavaşlatmak olmalıdır.

Bunun anahtarı: Risk faktörlerinin taranması ve daha etkin tedavi edilmesi ve kontrol altına alınmasıdır (E ve A ve B hastalarda).

TABLO 1. 2008-ESC KY Kılavuzunda: KY'de kötü prognoz ile bağlantılı durumlar

Demografik Özellikler	Klinik	Elektrofizyolojik	Fonksiyon/Egzersiz	Laboratuvar	Görüntüleme
İleri yaş*	Hipotansiyon*	Taşikardi Q dalgaları	İşlev azalma zirve VO2 düşük*	BNP/NT pro-BNP'de belirgin artış*	Düşük SVEF*
İskemik etiyoloji*	NYHA işlevsel sınıfı III-IV*	Geniş QRS*		Hiponatremi*	
Ressüsitasyonla geri döndürülen ani ölüm*	Daha önce KY nedeniyle hastaneye yatırılma*	LV hipertrofisi Karmaşık ventriküler aritmiler*		Troponinde yükselme* Biyomarkerlerde ve nörohümorale aktivasyonda artış*	
Tedaviye uyumsuzluk	Taşikardi	Düşük kalp hızı değişkenliği Atriyal fibrilasyon	6 dk yürüme mesafesi az	Kreatinin/BUN artışı	SV hacimlerinde artış
Böbrek işlev bozukluğu	Pulmoner raller	T dalga alternansı	VE/CO2 eğimi dk	Bilirübin artışı, anemi	Düşük kardiyak indeks
Diabet	Aort stenozu		Periyodik solunum	Ürik asit artışı	↑ SV dolum basıncı
Anemi	Vücut kitle indeksi düşük				Restriktif mitral dolum paterni, pulmoner hipertansiyon
KOAH	Uykuya ilişkili solunum bozuklukları				Sağ ventrikül işlev bozukluğu
Depresyon					

*güçlü öngören

(Türk kardioloji Derneği Arşivi, Suppl, 2008. s. 54/European Heart J. 2008;29:2388-2442)

KY'de Kötü Prognoz ile İlişkilendirilmiş Faktörler

KY'de prognozu kötü etkileyen majör klinik parametreler ve laboratuvar tetkikleri. Bunlardan NYHA sınıfı, anemi, yükselmiş kreatinin, düşük SVEF'si ve yükselmiş BNP en önemli ve kullanımı kolay pratik faktörleridir.

Klinik özellikler:

- Yüksek NYHA sınıfı.
- Üçüncü kalp sesi.

Tetkikler:

- Düşmüş zirve oksijen tüketimi (MVO_{2max}).
- Düşmüş SVEF.
- Yükselmiş pulmoner kapiller uç basıncı.
- Düşmüş kardiyak indeks.
- Hiponatremi.
- Anemi.
- Yükselmiş plazma noradrenalin (norepinefrin).
- Yükselmiş plazma BNP.
- Azalmış kalp hızı değişkenliği.

(Sosin DM. Heart failure. Investigation, Diagnosis, Treatment. Manson Publ. 2006. s.16)

Prognoz (ESC-2008): KY'de prognozun belirlenmesi karmaşık bir süreçtir. Çeşitli etyolojiler, yaş, eşlik eden yaygın hastalıklar, bireysel tablonun ilerleme süreçleri arasındaki farklılıklar (KY'ye bağlı ani ölüm ya da ilerleyici hastalık sonucunda ölüm) üzerinde durulmalıdır.

KY bulunan bireylerde spesifik tedavilerin prognoz üzerindeki etkisini öngörmek genellikle güçtür. Bağımsız sonlanım göstergesi için en çok üzerinde durulanlar aşağıda **Tablo 1'** de verilmiştir.

Kalp Yetersizliğinde Hasta Nasıl Ölmektedir?

Kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalitesi yüksek devam etmektedir. Bu hastalık yaşlıların hastalığı olduğundan KY hastalarında komorbidlerin prevalansı da yüksektir (bakınız Bölüm 3.1).

Noniskemik kardiyomiyopatide hasta iskemik komplikasyonlardan ölebilmektedir. İmplant edilebilen defibrilatörler ölümün sebebini ani aritmik sebepten agresif kalp yetersizliğine değiştirebilir. Bilindiği gibi AMİ sonrası erken periyotta ani ölüm kümelenmiştir.

- Tedavinin gerçek/mutlak gücü; uygulanan girişimlerin kardiyovasküler ölümün ani ve ani-olmayan sebeplerinin herikiside azaltmasıdır.
- En basit sınıflama şeması olmasına rağmen; aritmik ölüm ve dolaşım yetersizliği, iki ölüm sebebi de çoğu zaman üst üste bindiğinden, ölüme götüren olayın esas yerinin belirlenmesi çoğu zaman güçleşir.
- **Özel not:** Nonkardiyovasküler (NKV) sebeplere

TABLO 2. EF ile ölüm sebepleri

Korunmuş EF:

Non-KV ölüm (%49)
Koroner kalp ölümü (%29)
Diğer KV ölümler (%22)

Düşmüş EF:

Non- KV ölüm (%36)
Koroner kalp ölümü (%43)
Diğer KV ölüm (%21)

(Redfield MM. Circ Heart Fail 2008;1: 91-97)

bağlı ölümler, indeks KY teşhisinden sonra zaman geçtikçe artmaktadır.

- Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olanlarda NKV ölümler, düşmüş EF'ye göre daha büyük olasıdır (%49'a karşı %36) (**Tablo 2**).
- Ancak dikkat edilmesi gereken nokta; her iki hasta grubunda da NKV sebepler, EF'den ilişkisiz olarak sıktır, anlamı;..... ölümün oluşumunda komorbidler geçmişte sanıldığından daha çok önemlidir.

EF'si korunmuş hastalarda gösterilmiş koroner arter hastalığı daha azdır, ilgili olarak kardiyovasküler ölümler EF'si korunmuş hastalarda daha azdır; erkek cinsiyet, diyabet ve sigara yükselmiş toplam ve kardiyovasküler ölüm riskinin önemli indikatörüdür. Oysa ki EF artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (toplam ölüm riski ile değil) (Haupton PJ. Circ Heart Fail 2008;1: 89-90, Redfield MM. Circ Heart Fail 2008;1: 91-97). Uzun-dönem takip sırasında EF mortalite ile ilişkilendirilememiştir.

- **Kötü yaşam beklentisi ile ilişkilendirilmiş faktörler:** İleri yaş, erkek cinsiyet, önceden varolan diyabet, sigara hikayesi ve kronik böbrek hastalığı. Hastalar yaşlandıkça komorbidleri de artmaktadır.

KALP YETERSİZLİĞİNDE BİYOMARKERLER

Kalp yetersizliği sadece kardiyak yüklenme veya miyokard hasarı sonucunda meydana gelen bir problem değildir, ayrıca kardiyak miyositler, interstisyum da etkili olan genetik, nörohormonal, inflamatuvar faktörler ve biyolojik kompleks değişimler ile birliktedir.

Enzimler, hormonlar, biyolojik maddeler, kardiyak stres ve miyosit hasarının diğer markerlerinin (ortak olarak biyomarkerden bahsedilmekte) klinik önemi hastalığın fizyopatoloji ve progresyonunda giderek arttığı görülmektedir (**Tablo 3**).

TABLO 3. Kalp yetersizliğinde biyomarkerler**İnflamasyon: (*/**/*-)**

CRP, TNF-alfa, Fas (APO-1)
İnterlökinler 1, 16 ve 18

Oksidatif stres: (*//*-)**

Oksidize olmuş düşük-yoğunluklu lipoproteinler
Miyeloperoksidaz
Ürino pirinler
Üriner ve plazma isoprostanlar
Plazma malondialdehit

Ekstrasellüler-matriks remodeling: (*//*-)**

Matrik metalloproteinazlar
Metalloproteinazların doku inhibitörleri
Kollajen propeptidler (Propeptid prokollagen tip-1,
plazma prokollajen tip-III)

Nörohormonlar: (*//*-)**

Norepinefrin, Renin, Anjiyotensin-II, Aldosteron,
Arginin-vazopressin, Endotelin

Miyosit hasarı: (*//*-)**

Troponin I ve T
Miyozin hafif-zincir kinaz I
Kalp- tipi yağ-asit protein
Kreatin kinaz MP fraksiyonu

Miyosit stresi: (/*-/*-/*-)**

BNP, NT- pro-BNP
proadrenomedüllinin orta-bölüm parçası
ST2

Yeni biyomarkerler:

Kromogranin, Galektin-3, Osteoprotegerin,
Adiponektin
Doku farklılaştırıcı faktör 15

(*): KY patogenezi açıklar.

(**): Prognostik bilgi sağlar ve risk tabakalanmasını artırır.

(**): KY riskindeki kişileri tanımlar. (*-): Tedavinin olası defedi.

(***): KY teşhisi ve tedavisinin izlenmesinde faydalı.

(N Engl J Med 2008; 358: 2148-59)

İnflamasyon

Kalp yetersizliğinin birçok şeklinde hastalığın patogenezi ve progresyonunda önemlidir (Tablo 4).

- C-reaktif protein (CRP), değişik inflammatuar durumlarda serumda görünen bir proteindir. Kronik KY yüksek CRP düzeylerinde daha ağır duruma gelmiştir.
- CRP, proinflammatuar sitokin interlökin-6'ya cevap olarak hepatositlerde sentez edilen akut-faz reaktanı olarak da tanımlanmıştır.
- CRP'yi biyolojik marker olarak kullanmak fiatı düşük olduğundan sıkıdır, CRP'nin yüksek-duyarlı ("high sensitivity; hsCRP") testi geliştirilmiştir.

Çok değişkenli analizde, yükselmiş CRP akut veya kronik kalp yetersizliğinin kötü sonuçlarının bağımsız öngörünü görülmüştür. Framingham kalp çalışmasında, CRP bir de inflammatuar sitokinler interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- alfanın (TNF-alfa) toplumda asemptomatik olgular ve yaşlılarda gelecekte KY gelişme riski yüksek olanları tanımladığı bildirmiştir.

Daha ötesi, CRP nitrik oksid salımını azaltarak endotelin-1 üretimini artırarak, bir de endotelial adezyon moleküllerinin dışavurumuna (ekspresyon) neden olarak, vasküler endotelde kötü etkiler sergilemektedir. Bu bulgular, CRP'nin vasküler hastalıkla nedensel rol de oynayabileceğini ima etmiştir (tedavinin hedefi olması). Buna rağmen yükselmiş CRP'nin spesifitesi eksiktir; örneğin, akut ve kronik infeksiyon, sigara içiciliği, akut koroner sendromlar ve aktif inflammatuar durumlar yükselmiş CRP düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.

- Kalp yetersizliğinde dolaşımda TNF-alfa ve en az üç interlökin (İnterlökinler -1, -6, -18) proinflammatuar sitokinler olarak dikkate alınmışlar, bunlar kalpte çekirdeksiz hücreler tarafından üretilmektedirler.
- Kalp yetersizliğinde sitokin hipotezide; sitokinlerin olayı (iskemik kalp hasarı gibi) presipite ettiği, özgün/kalıtsal stres cevaplarını tetiklediği belirtilmiştir (proinflammatuar sitokinler dahil), sitokinlerin dışavurumu SV fonksiyonunda zararlı etkiler ile ilişkilendirilmiştir, sitokinler kalp yetersizliğinin progresyonunu hızlandırır (Şekil 1).

Proinflammatuar sitokinlerin, miyosit apoptozisi ve nekrozuna sebep olduğu görülmüştür. İnterlökin-6 miyositlerde hipertrofik cevaba neden olur. Oysa TNF-alfa matrix metalloproteinazlarını aktive ederek SV dilatasyonuna sebep olur. Asemptomatik yaşlı kişilerde gelecekte kalp yetersizliği gelişimini öngörmek için TNF-alfa ve İnterlökin-6 düzeyleri kullanılabilir. Bununla birlikte TNF-alfa blokajı kalp yetersizliğinde klinik fayda sağlayamamıştır.

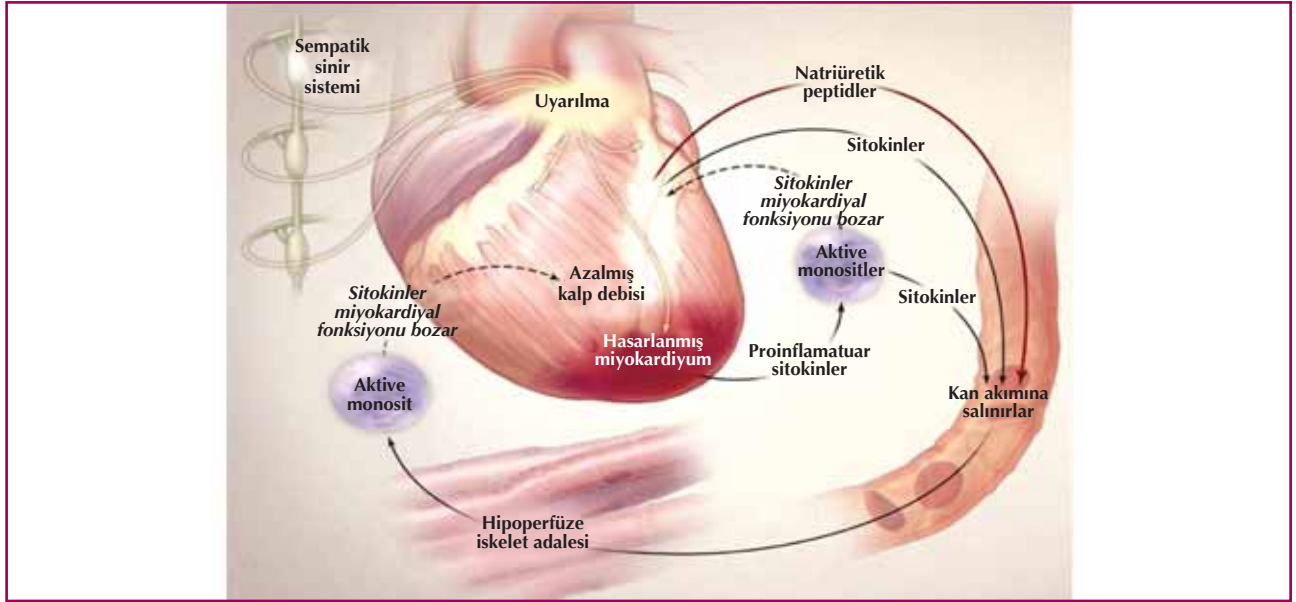
TABLO 4. Kalp yetersizliğinde İnflamasyonun zararlı etkileri**Bilinen:**

SV disfonksiyonu
Pulmoner ödem
Kardiyomiyopati
İskelet adalesinin kan akımını azaltma
Endotel disfonksiyonu
Anoreksi ve kaşeksi

Olası:

Adenil siklazdan reseptör bağlanamaması
Fetal gen programının aktivasyonu
Kardiyak miyositlerin apoptozisi

(N Engl J Med 2008;358: 2148-59)



ŞEKİL 1. Kalp yetersizliğinde sitokin hipotezi. Bu hipoteze göre; inflammatuar sitokinler (Tümör nekroz faktör-alfa, inerlökün-6 ve 18) miyokardiyal hasar meydana getirmektedir. Bunların oluşumu sempatik sinir sisteminin tarafından uyarılmaktadır. Hasarlı miyokardiyum ve bir de düşmüş kalp debisi sonucunda hipoperfüze iskelet adalesi, aynı sitokinleri üretimini aktive eder, böylece miyokard fonksiyonlarında bozulmaya yol açan daha fazla miyokard hasarı oluşur (*noktalı çizgiler*). Birkaç kaynaktan meydana gelen sitokinler kan akımına salınırlar.

Miyokardiyumdan salınan natriüretik peptidler, *kırmızı* ile belirtilmiştir; bunların salımı dolaşımı düzeltir (*N Engl J Med 2008;358: 2148-59*).

- Fas (Apo-1 de denmekte), TNF-alfa reseptör ailesinin üyesidir, miyositler dahil çeşitli hücrelerden dışavurulmaktadır. Fas IFas- ligandı ile aktive olunca, apoptozisi yöneterek ve kalp yetersizliğinin gelişme ve progresyonunda önemli rol oynar.

Fas'ın suda çözünür şeklinin yükselmiş serum düzeyi kalp yetersizliğinde bildirilmiştir, yüksek düzeyleri ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Suda çözünür Fas'ın inhibisyonu post-infarkt remodelingi azaltmış ve yaşam beklentisini düzeltmiştir (hayvanlarda).

Nonspesifik immunomodulator ajanların (pentoksifilin veya intravenöz immunglobin) verilmesi ile iskemik ve dilate kardiyomiyopatide Fas ve de CRP'nin plazma düzeyleri düşmüş ve SV fonksiyonu düzelmiştir.

Dolayısı ile, CRP, inflammatuar sitokinler, Fas ve bunların suda çözünür reseptörlerinin ölçülmesi kalp yetersizliği hastalarında risk tabakalandırılmasında ve asemptomatik kişilerde gelecekteki KY riskini tanımak için faydalı görünmektedir.

İnflammatuar biyomarker profilindeki değişiklikler, spesifik inflammatuar bozukluğun her hastada tanımlanmasına katkı sağlayabilir ve uygun tedavinin seçimine yardımcı olur.

Oksidatif Stres

Reaktif oksijen molekülleri (superoksid anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaller) ile antioksidan

savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliktir. Bu dengesizlik endotel fonksiyonlarına ve kalp yetersizliğinin progresyonuna büyük zararlı etkiler verir. Oksidatif stres hücrel proteinleri tahrip edebilir ve miyosit apoptozisi ve nekrozuna sebep olabilir. Aritmiler ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir, endotel disfonksiyonu ile nitrik oksit sentaz aktivitesi ve de nitrik oksidin inaktivasyonu azalmıştır.

İnflamasyon ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin immun aktivasyonu ve yükselmiş dolaşan katekolamin düzeyleri ve superoksit anyonu ve nitrik oksit etkileşiminden peroksinitrit oluşumu; tümü oksidatif stresini şiddetlendirebilir.

- Reaktif oksijen moleküllerinin ölçümü güç olduğundan, oksidatif stresin indirek markerleri gösterilmiştir. Bunlar; plazma oksidize-düşük-yoğunluklu lipoproteinler, malonilaldehid ve miyeloperoksidaz (lökosit aktivasyonunun indeksi), biopirinlerin idrardaki düzeyleri (oksidatif metabolitler, bilirubin), idrar ve kanda isoprostan düzeyi.

İsoprostan ve miyeloperoksidaz düzeyleri ve isoprostan atılımı kalp yetersizliğinin ciddiyeti ile koreledir ve bazal değişkenler ayarlandıktan sonra bile KY'den ölümün bağımsız öngörenidir. 8-isoprostanın idrarda atılımı plazma matriks metaloproteinazlarının düzeyleri ile koreledir; yüksek düzeyleri kötü ventrikül remodelingini hızlandırmış ve KY'nin ciddiyetini artırmıştır.

Ksantin oksidazın (iki oksidan hipoksantin ve ksantin üretimini katalize eder), KY'de patolojik rol oynadığına ait kanıtlar vardır. Ksantin oksidaz aktivitesi ile ilişkili olarak ürik asit üretimi artmıştır.

- Yükselmiş ürik asit düzeyi bozulmuş hemodinamik parametreler ile koreledir ve KY'de kötü prognozun bağımsız öngörenidir. Uygulanması basit ve kolay olsa dahi çalışmalarda kanıtlanması gerekmektedir, aşırı oksidatif stresin nonspesifik klinik indikatörüdür.

Ekstrasellüler Matriks Remodelingi

Sol ventrikülün remodelingi KY'nin progresyonunda önemli rol oynar. Ekstrasellüler matriks miyositler için iskelet görevi görür ve miyositlerin büyüklük ve şekillerini belirler. Normalde, matriks metalloproteinazları (fibriller kollajeni parçalayan proteolitik enzimler) ile metalloproteinazların doku inhibitörleri arasında denge vardır (Bölüm 1.1).

- Matriks metalloproteinazlarının (MMP), metalloproteinazların doku inhibitörüne üstün olduğu denge-sizlik durumu; ventrikül remodelingi ve dilatasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kollajen sentezinin anormal artışı da kalp fonksiyonu için zararlıdır; meydana gelen interstisyel aşırı fibroz ventrikül fonksiyonunu bozabilir.
- Propeptid prokollajen tip-1, kollajen biyosentezinin serum biyomarkeridir. Propeptid kollajen tip-1'in serum düzeyi v ilee esansiyel hipertansiyonda hastalarında kardiyak biyopside belirlenen fibroz doku volumu arasında pozitif korelasyon vardır. KY hastalarında plazma prokollajen tip-III düzeyi kötü sonuçların bağımsız öngörenidir (Bölüm 1.1).

Delaysı ile, ekstrasellüler matriks yıkımının yükselmiş markerleri ve aşırı kollajen sentezi, bozulmuş SV fonksiyonu ve KY'nin kötü klinik sonuçları ile ilişkilidir.

Bu sürecin markerleri tedavinin hedefleri olarak önemli görünmektedir. Ancak, en az 15 matriks metalloproteinaz ile birkaç prokollajen şekli ve metalloproteinaz doku inhibitörü tanımlanmıştır. Bunların hangisinin rutin kullanım için (biyomarker, prognoz öngöreni olarak) en önemli olduğu belirsizdir.

Nörohormonlar

Yaklaşık 40 yıl önce, KY'de anormal yükselmiş plazma norepinefrin düzeyi bildirilmiştir (dinlenimde ve egzersizle daha fazla yükselme). İdrarda norepinefrin atılımı da artmıştır. Bu bulgular KY'de sempatik sinir sisteminin aktive olduğunu göstermiştir, nörohormonal bozukluklar KY'de patojenetik rol aynar. Plazma norepinefrin düzeyi mortalitenin bağımsız öngörenidir. KY'de RAAS da aktive edilir.

- Endotelin-1, vasküler endotelden salgılanan prohormon 39-aminoasitli "büyük" endotelin-1'in dolaşımında "aktif" nörohormon endotelin-1'e çevrilmesi ile

oluşmaktadır. Endotelin-1, vasküler düz-kas konstriksiyonu ve proliferasyonu ile ventriküler ve vasküler fibrozunun güçlü uyarıcısıdır. Plazma endotelin-1 ve büyük-endotelin-1 düzeylerinin ikisi de KY hastalarında yükselmiştir; pulmoner arter basıncı, hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile direk korelasyonunu gösterir.

ValHeFT çalışmasında, plazma norohormonlarının (norepinefrin, plazma renin aktivitesi, aldosteron, endotelin-1'in, büyük-endotelin-1 ve BNP) prognostik değerleri karşılaştırılmıştır; mortalite ve KY ile hastaneye yatışın en güçlü öngörenleri büyük-endotelin-1 bulundu, bunu norepinefrin, endotelin-1, plazma renin aktivitesi ve aldosteron takip etmiştir. Buna rağmen endotelin-1 reseptör antagonistlerinin KY hastalarında klinik sonuçlara faydalı etkileri gösterilememiştir.

RALES çalışmasında, ağır KY hastalarında aldosteron blokeri spironolakton verilmesi, plazma prokollajen tip-III düzeyi ve klinik fayda ile ilişkilendirilmiştir (sadece bazal prokollajen tip-III düzeyi medyan değer üzerinde olanlarda).

AMİ hastalarına spironolakton verilmesi miyokardiyal kollajen sentezini (plazma prokollajen tip-III ile yansıtılan) bir de kötü SV remodelingini azaltmıştır; sonuçta ekstrasellüler matriks sentezinin kısıtlanmasının nedeni ağır KY hastalarında spironolaktonun faydalı etkisi olabilir.

- Arginin-vazopressin, hipotalamusta sentez edilip posterior- hipofiz guddesinde depolanan bir non-peptittir; antidiüretik ve vazokonstriktör etkileri vardır. Arginin- vazopressinin aşırı salımı, dilüsyonel hiponatremi, sıvı birikmesi ve vazokonstriksiyon ile ilişkili olarak kalp yetersizliğini şiddetlendirir. Oysa ki plazma arginin-vazopressin düzeyleri, akut veya kronik KY'de yükselmiştir, kötü klinik prognoz ile ilişkilidir, vazopressin-2 reseptörlerinin blokajı akut semptomları azaltır fakat ağır KY'nin doğal hikayesini değiştiremez. KY'de vazopressin-2 reseptörlerinin tedavi hedefi olarak gösterilmesi açık değildir (bakınız, Bölüm 1.4).

Bununla birlikte birçok nörohormonun yükselmiş düzeyi KY hastalarında kötü sonuçları öngörmek için kullanılmaktadır, bunlar plazmada rölaf olarak anstabildir ve rutinde ölçümleri güç olabilir, bu nörohormonlar KY'de meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin muhtemel önemli yardımcılarıdır.

Çeşitli nörohormonların farklı, ortak özellikleri vardır.

Norepinefrin, anjiyotensin -II, aldosteron, endotelin-1 ve arginin-vazopressin vazokonstriktördür, bununla ilgili ventrikül yükünü (çoğunlukla afterload) artırır. Hakikaten, SSS ve RAAS blokajı kalp yetersizliğinin güncel farmakolojik tedavisinin köşetaşdır.

Miyosit Hasarı

Miyosit hasarı Ağır iskemiden, bir de miyokardın stresi (inflamasyon, oksidatif stres, nörohormonal aktivasyon gibi) sonucundadır.

Geçmiş 10 yılda, miyofibriller proteinler (Troponin -T ve -I) miyokard hasarının spesifik markerleri olarak meydana çıkmıştır (**Şekil 2**); troponinler akut koroner sendromlarda teşhisi, risk tabakalandırmasını büyük ölçüde düzeltmiştir. Kalp yetersizliğinde miyokard iskemisi olmadan kardiyak troponin düzeyinde hafif yükselme bulunmuştur, kötü prognoz ile ilişkilidir.

Kardiyak Troponin -I akut miyokard iskemisi ve KKY'de ölümün bağımsız öngörenidir. Kronik KY'li hastalarda Kardiyak troponin -T düzeyinin >0.02 ng/ml bulunması >4 ölüm risk oranı (hazard ratio) ile ilişkilendirilmiştir (**Şekil 3**).

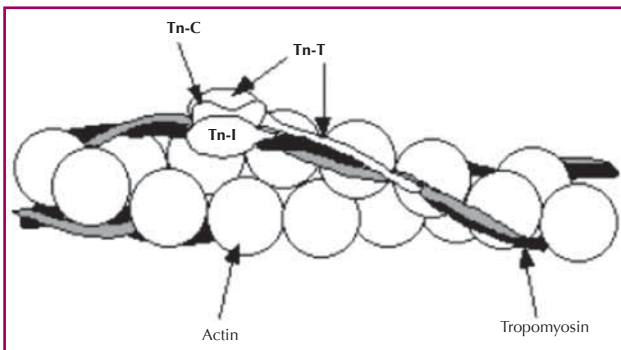
Kronik KY'de yüksek-duyarlı analizlerle troponin ölçülmesi; kronik KY hastalarının %10'da saptanabilir, fakat yeni duyarlı analizlerle bunların %92'sinde saptanabilir. BNP ve bazal değişkenler ayarlandıktan sonra tyroponin-T'nin yüksek-duyarlı analizle aranmasının anlamı yükselmiş ölüm riski ile ilişkilidir. Önceden saptanamayan kardiyak troponin düzeyleri önemli prognostik ek bilgiler sağlar.

Diğer miyokardiyal proteinler; miyozin hafif-zincir-1, kalp yağ-asit bağlayan protein (FABP) ve kreatin kinaz MB fraksiyonu dahil, bunlar stabil ağır kalp yetersizliği hastalarında da kanda dolaşırlar. Kardiyak troponin-T gibi, serumda bu miyokardiyal proteinlerin bulunması; ölüm veya KY ile hastaneye yatışın doğru öngörenidir.

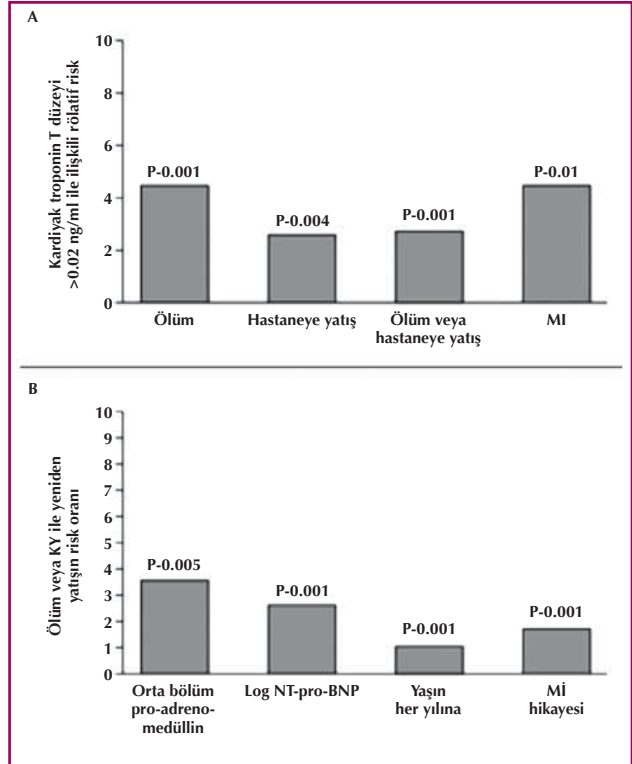
Miyosit Stresi

Natriüretik peptidler:

BNP'nin habercisi ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-pro-BNP), BNP'nin önhormonudur, 134 aminoasitlipeptid miyositlerde sentez edilir ve prohormon BNP'nin 108 aminoasidine yarılarak bölünür (**Şekil 4**).



ŞEKİL 2. Kardiyak Troponinler. Topomiyozin helezonu üzerindeki troponin-I, C ve -T proteinleri.



ŞEKİL 3. Biomarkerler ve diğer risk faktörleri ile kalp yetersizliğinde bildirilmiş kötü olayların riskleri.

Panel (A) Çeşitli kötü olayların rölöf riski ile ilişkilendirilmiş yükselmiş Troponin bazal T düzeyi (>0.02 ng/ml), (14.0 ± 4.3 ay takip edilen 116 kalp yetersizliği hastasında).

33 hastanın bazal Troponin T düzeyi yüksekti. Ölüm, KY ile hastaneye yatış ve Mİ riskleri bu 33 hastada, troponin T yükselmeyenlere göre anlamlı yükselmiştir (*Am Heart J* 2004;147: 546-52).

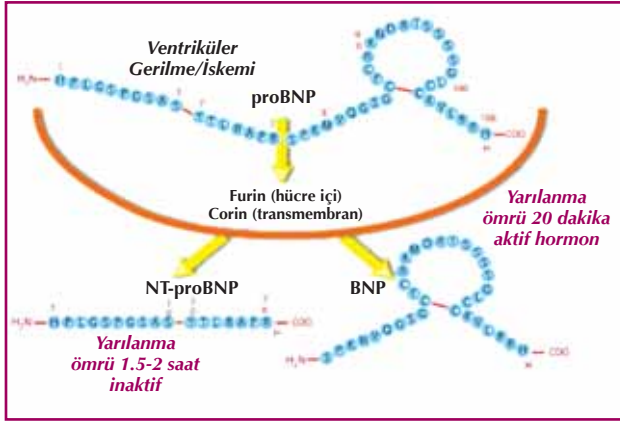
Panel (B) 983 AMİ'li hastanın ölüm veya KY ile yeniden yatış risk oranı çoklu cox regresyon analizi ile hesaplanmıştır.

Akut olay oluşmadanda Mİ'yi işaret eden hikaye Mİ'ye atfedilmiştir. NT-pro-BNP N-terminal pro-beyin natriüretik peptid olarak belirtilmiştir.

Risk faktörleri olanlar ve olmayanlar ile karşılaştırılan rölöf risk veya risk oranı P değerleri (*JACC* 2007;49: 1325-32).

Prohormon ventriküller dilatasyon, hipertrofi veya artmış duvar geriliminde hemodinamik stres (SV'nin yükselmiş dolum basıncı ve volumu ile) sırasında salgınır (Bölüm 1.4).

- Prohormon BNP dolaşan endopeptidaz (*corin* denmekte) tarafından iki polipeptide bölünür: 76 aminoasit uzunluğunda **İnaktif NT-pro-BNP** ve 32 aminoasit uzunluğunda **bioaktif peptid BNP**.
- BNP arteriyel vazodilatasyon, diürez ve natriüreze sebep olur. RAAS ve SSS'in aktivitesini azaltır, hepsi birlikte düşünüldüğünde BNP'nin etkileri KY'deki fizyolojik anormalliklerin tersidir.



ŞEKİL 4. Natriüretik peptidler. Pro-BNP ve BNP: B tip Natriüretik peptidi salımı (Heart Lung and Circulation 2007; 16: S71-S82).

Natriüretik peptidler böbrekten temizlenirler ve böbrek yetersizliğinin karakteristikleri hipervolemi ve hipertansiyon BNP salgılanmasını artırır ve düzeyini yükseltir (özellikle NT-pro-BNP). Yaşlanma ile de dolaşan BNP'nin düzeyi orta derece yükselir, yaşlılarda tahminen sıklıkla böbrek disfonksiyonu veya miyokardiyal fibroz sonucu BNP düzeyi yükselir. Çeşitli sebeplerden pulmoner hipertansiyonda plazma BNP düzeyi yükselir. Düzey vücut-kitle indeksi ile ters olarak değişir. Yukarıdaki fizyolojik durumlar ve hastalıklar, BNP'nin değerlendirilmesi ve yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır.

BNP ve pro-BNP testleri günümüz kılavuzlarında da tavsiye edilmektedir; açıklanamayan dispne şikayeti ile gelen hastalarda BNP düzeyinin ölçülmesi bu hastalarda kalp yetersizliği teşhisinin doğruluğunu artırır.

BNP en fazla acil bölüme dispne ile gelen hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır; testin hızla tayin edilebilme avantajı klinik yaklaşıma katkı sağlamaktadır.

Acil bölümde dispne ile bulunan hastalarda BNP düzeyinin >100 pg/ml olması KY teşhisini "olasılığı olmayan", oysa ki >400 pg/ml bulunması teşhisi "olası"

yapar. Benzer bulgular farklı sınır değerleri de olsa acil bölümde pro-BNP'nin araştırıldığı PRIDE çalışmasında da bildirilmiştir; akut kalp yetersizliği hastaları ile karşılaştırılan kronik KY hastalarında sınır değerleri farklı olabilir. ESC-2008 KY kılavuzunun önerdiği BNP algoritması ve düzeylerinin yormu **Şekil 5'**de sunulmuştur.

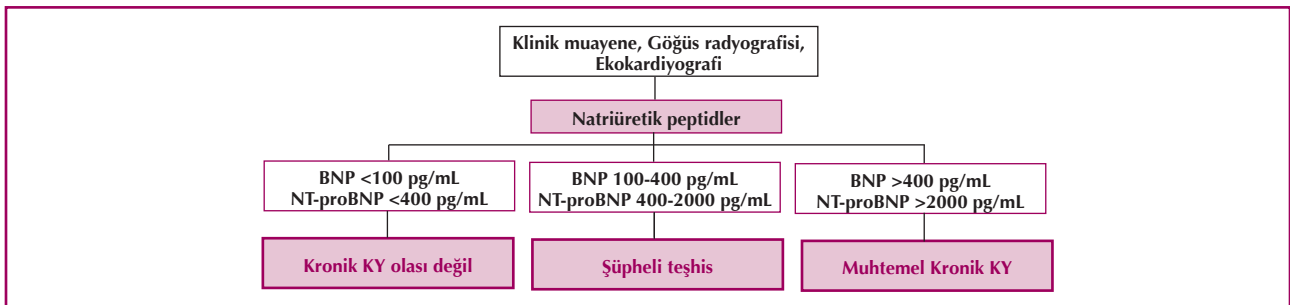
Standart bakım ile mukayese edildiğinde, akut dispne ile bulunan hastalarda BNP veya NT- pro-BNP'nin tek ölçümü bile kısalmış hastane yatış süresi ve daha düşük maliyet ile ilişkilidir. Dolayısı ile acil bölümde muhtemel KY ile bulunan hastalarda hastane yatış veya polikliniğe (ayaktan tedavi edilebilen) gönderme ile ilgili karar, natriüretik düzeylerinin bilinmesi ile kolaylaşacaktır. BNP düzeyi ayrıca, ADKY hastalarında SVEF'si ne olursa olsun yaşam beklentisinin doğru öngörenidir. Hastane mortalitesi ile (bazal değişkenler ayarlandıktan sonra) BNP düzeyi arasında lineer ilişki gösterilmiştir (ADHERE).

Kronik KY hastalarında teşhis ve risk tabakalandırması için BNP düzeyinin ölçülmesi faydalı görünmektedir; ölümün plazma norepinefrin veya endotelin-1 düzeyinden daha iyi öngörenidir.

BNP ile desteklenen KY tedavisi (NYHA sınıf-II veya -III KY randomize olarak kontrol grubu olarak klinik kılavuzlara göre tedavi veya BNP'nin <100 pg/ml'ye düşürülmesini hedefleyen tedavi almıştır); primer sonlanma noktası (KY ile ölüm veya hastaneye yatış) BNP düzeyi düşürülenlerde %24, kılavuzlara göre tedavi alan kontrol grubunda ise %52 olmuştur; bu sonucun gösterdiği:

- "BNP düzeyi ile yönlendirilen tedavi kılavuzların yönlendirdiği tedaviden daha üstündür" (STARS-BNP).

ADKY ile hastaneye yatırılan hastalarda, çıkış- öncesi BNP düzeyi çıkış- sonrası klinik sonuçlarının güçlü bağımsız öngörenidir: BNP düzeyi hastanede yaklaşık 600 pg/ml'nin altına düşmeyen hastalarda, çıkıştan önce yoğunlaştırılmış tedavi verilmelidir.



ŞEKİL 5. KY'yi işaret eden semptomları bulunan tedavi edilmemiş (diüretik, ACEİ gibi) hastalarda, natriüretik peptidler ile teşhis algoritmi (European Heart Journal 2008;29: 2388- 2442).

Natriüretik peptidler bir de KY gelişme riski bulunan asemptomatik hastaların taranmasında faydalı görünebilir (yaşlı, hipertansiyon, diabet veya asemptomatik koroner arter hastası gibi).

- Natriüretik peptidlerin ölçülmesi, kanser kemoterapisi ile ilişkili akut veya geç kardiyotoksik etkilerin taranmasında da faydalı olabilir.
- BNP ve pro-BNP'nin direk karşılaştırmasında; NT prohormon, BNP'ye göre KY ile ölüm veya hastaneye yatışı öngörmeye hafifce daha üstün bulunmuştur.

NT-pro-BNP'nin daha uzun yarılanma ömrü olması kendisini ventriküler stresin daha doğru ve kesin indeksi yapabilir, bu yüzden prognoz daha iyi öngörünebilir.

Adrenomedülin

52 amino asitli peptittir, prekürsör parçası pre-proadrenomedülin'dir; kalp, böbreküstü guddesi ve akciğerler ve böbreklerden sentez edilir. İnotropik ve natriüretik etkileri olan güçlü bir vazodilatördür. Kardiyak basınç ve volum yüklenmesinin ikisi ile de üretimi uyarılır. Kalp yetersizliği hastalarında dolaşımda adrenomedülin düzeyi yükselmiştir, daha ağır KY'de daha yüksektir. Proadrenomedülin molekülünün orta-bölüm parçası adrenomedülinin kendisine göre daha stabil olup ölçülmesi daha kolaydır.

AMİ sonrası NT-pro-BNP ve orta-bölüm proadrenomedülin düzeylerinin ikisi de kardiyovasküler ölüm veya KY'nin eşit güçlü öngörenidir (**Şekil 3**).

Orta-bölüm proadrenomedülin ölçümleri NT-pro-BNP ile birleştirildiğinde ek prognostik değer sağlar.

ST2

ST2, interlökin reseptör ailesinin üyesi, mekanik yüklenmeye tabi kültürlenmiş monositlerden salgılanan bir proteindir. Bu reseptör için ligand (bağ) interlökin-33 görünür, BNP ve adrenomedülin gibi gerilmiş miyositlerden üretilir ve salınır. Suda çözünür ST2 infüzyonu, ciddi kalp yetersizliği hastalarında inflammatuar sitokinler interlökin-6 ve interlökin-12'nin üretimini baskılayarak inflammatuar cevabı yavaşlatır.

ST elevasyonlu AMİ ve dispne ile acil bölüme gelen hastalarda ST2 düzeyleri mortalitenin güçlü öngöreni bulunmuştur.

KY hastalarında, 2 haftalık dönemde yükselmiş ST2 sonraki ölüm veya transplantasyon ihtiyacının bağımsız öngörenidir.

Böylece ventriküler stresi yansıtan ve riskin güçlü markeri olabilecek 3 marker görülmektedir (BNP, proBNP, kardiyak troponinler). Natriüretik peptidlerin ölçümü ile ilgili önemli deneyimler vardır, bunlar için mükemmel metodlar sağlanabilir, diğer iki marker (adrenomedülin, ST2) ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.

Yeni markerler

Kromogranin A; miyokardiyumdan üretilen polipeptid hormon, güçlü negatif inotropik etkileri vardır ve KY hastalarında plazma düzeyi yükselmiştir.

Galektin-3; aktive olmuş makrofajlardan üretilen bir protein, artmış plazma düzeyinin KY hastalarında kötü sonuçları öngördüğü bildirilmiştir.

Osteoprotegerin; tümör nekroz faktör (TNF) reseptör süper ailesinin üyesidir, SV disfonksiyonun gelişimine karışmakta, rol oynamakta ve miyokard infarktüsü sonrası yaşam beklentisini öngörmektedir.

Liponektin; diğer patolojik durumlarda iyi bilinen ve KY teşhisine yardımcı olan biyomarkerlerdendir. 244 amino asitli peptittir. Vucut-kitle-indeksi ile ters ilişkilidir, ilerlemiş KY hastalarında yükselmiştir (kardiyak kaşeksi ile) ve KY hastasında ölümün öngörenidir.

Büyüme farklılaştırıcı (Growth differentiation) faktör 15; değiştiren büyüme (transforming growth factor) faktör beta süper ailesinin stres cevabı üyesidir.

KY hastalarında ölüm riskini öngörmüştür.

Kardiyak Troponin Konsantrasyonu Sürekli Yükselmiş Hastalarda; Kronik KY ve Akut Kardiyak Dekompansasyon Arasındaki "Malin Bağlantı":

Prognostik Marker Olarak cTn

Miyokard hasarının oldukça duyarlı ve spesifik serum markeri olduğundan Kreatin kinaz (CK)-MB'nin yerine geçmiştir, akut koroner sendromların değerlendirilmesinde "altın" standarttır.

Ayrıca iskemik ve noniskemik kalp hastalığına bağlı kronik KY hastalarında önemli prognostik indikatör bulunmuştur.

Çok değişkenli analizde hastaneye yatışta BNP ve cTn bağımsız prognostik markerlerdir; BNP ve cTn'nin herikisinde de yükselme görülen hastalarda kötü prognoz riski yüksektir (*Heart vessels* 2006;21: 344-9).

Tedavi başladıktan sonra cTn ve BNP'nin herikisinin ölçülmesi kronik KY hastalarının risk tabakalandırılmasında oldukça doğru bir yaklaşımdır; bu markerlerin seri şeklinde ölçülmelerinin önemine dikkat çekilmiştir (*Clin Chem* 2003;49: 2020-6).

Tedavi Girişimine Rağmen Sürekli Yükselmiş cTn

Takip sırasında cTn'nin sürekli yüksek seyretmesi kötü prognozlu ve kardiyak remodelling sürecindeki hastalarda gözlenmiştir; remodeling sırasında miyosit hasarının devam ettiğini işaret etmektedir. Beta bloker ve RAAS blokerlerine rağmen bir kısım hastada cTn sürekli yüksek kalmıştır.

Kronik KY hastalarında tedaviden sonra (ortalama 31.8 gün), bir çalışmada BNP anlamlı düşmüş fakat %26'sında cTn yüksek kaldığı gözlenmiştir (*Heart vessels* 2006;21: 344-9).

Ayrıca, 2 aylık tedavi ile klinik olarak stabilize olan hastaların BNP'si anlamlı düşenlerin %35'inin cTn yükselemiş kalmıştır (*Clin Chem* 2003;49: 2020-6).

Dolayısı ile, kronik KY hastalarının yaklaşık 1/3'de cTn sürekli yüksek seyretmiştir.

Akut Koroner Sendromsuz ADKY Hastalarında cTn

Prognostik marker cTn: Akut koroner sendrom olmayan ADKY hastalarında da cTn prognostik faktördür.

Dekompanse KY hastalarında hastane yatışında cTn-T ve NT-pro-BNP'nin, uzun-dönem risk tabakalandırıcılar olarak ölçülmesinin doğru olduğu bildirilmiştir (*Heart Lung Transplant* 2006;25: 1230-40).

Yatışta cTnT ve BNP'nin yükselmiş konsantrasyonları, 1 yıldaki ölümlerin öngörünü olarak görülmüştür, anlamı: Akut kardiyak dekompanse ile hastaneye yatıştan sonraki birkaç gün içerisinde saptanan miyosit hasarının, çok güçlü prognostik değeri vardır.

Tedavi Girişimine Rağmen Sürekli Yükselmiş cTn

Akut dekompanse tablosunda cTn'nin seri ölçümü yapılan çalışma sonuçlarına göre:

(a) ADKY hastalarında cTnI hastaneye yatışta ve 7. günde hastaların %35'de değişmemiş veya artmamıştır, aksine BNP veya pro-BNP 7. gün gelişe göre anlamlı düşmüştür. (b) ADKY hastalarında yatıştan sonra sürekli yüksek kalmış cTnT konsantrasyonunda bildirilmiştir.

Kalp Yetersizliğinin Kronik ve Dekompanse Fazlarında Miyosit Hasarının Mekanizmaları

Kronik kalp yetersizliği: Kronik KY varlığında, SSS ve RAAS aktive olmuştur (**Şekil 6**).

Yetersizlikli kalp üzerinde yoğunlaştığında; (a) norepinefrin miyositlerde nekroza sebep olabilir.

(b) Anjiyotensin -II nekroza ve erişkin ventriküler iyositlerinde apoptozisine sebep olacağından, sonuçta aktive olmuş Renin de RAAS üzerinden miyosit hasarı ve kaybına yol açar. (c) Aynı biçimde sitokin TNF-alfa miyosit apoptozisine sebep olur. (d) Son olarak, kronik gerilme, subendokardiyal iskemi ve nörohumoral değişiklikler miyosit hasarının varsayılan sebepleridir, bunlar sırasıyla ve nöbetleşerek bu mediyatörlerin daha fazla aktivasyonuna sebep olurlar.

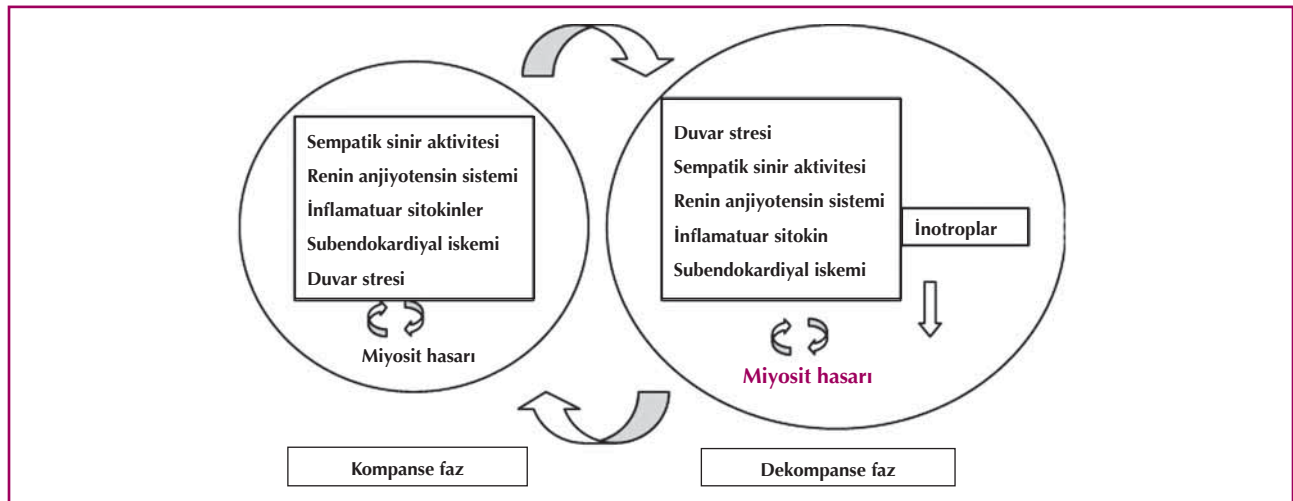
cTnT konsantrasyonları yükselmiş hastaların dolaşımında norepinefrin, renin, CRP ve BNP cTnT düşük olan hastalara göre yüksek bulunmuştur.

Miyokardiyal iskemiden bağımsız yükselmiş preloaddun da Troponin I'nın parçalanmasına sebep olabileceği bildirilmiştir (*Circulation* 2001;103: 2035-7).

Akut dekompanse kalp yetersizliği: Norepinefrin, renin, CRP, interlökin-6 ve BNP'nin yükselmiş plazma konsantrasyonları dekompanse faza kıyasla akut kardiyak dekompanseasyonda bildirilmiştir.

Ayrıca, ekzojen inotropolar, intrasellüler kalsiyumu yükselterek etki yaparak apoptozis gelişimine yol açabilirler; miyosit kaybını artırdığı öngörülmüştür. Katekolaminler ve inodilatörler ile tedavinin artmış hastane mortalitesi ve kötü uzun-dönem prognoz ile ilişkilendirilmiş olması bu görüşü desteklemektedir.

Sürekli yükselmiş cTnI hastalarında akut dekom-



ŞEKİL 6. Kalp yetersizliğinin kronik ve dekompanse fazlarında miyosit hasarı. Kalp yetersizliğinin dekompanse fazında, miyokardiyal gerilme subendokardiyal iskemi ve nörohumoral değişiklikler (RAAS, SSS) miyosit hasarının varsayılan sebepleridir, bu patofizyolojik faktörler dönerek daha fazla aktive olmaktadır; kompanse faza göre miyosit hasarı daha fazla artar. Ayrıca İnotropolar intrasellüler kalsiyumu artırarak apoptozisi desteklemekte ve daha fazla miyosit kaybına yol açmaktadır (*International Journal of Cardiology* 2008;126: 171-6).

pansasyon ile yatışta kan basıncı anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve bunlar cTnI düzeyi devamlı yüksek olmayanlara göre daha fazla inotrop almıştır. İnotrop ile tedavi edilenlerde kan basıncı vazodilatörler ile tedavi edilenlere göre daha düşük bulunmuştur (ADHERE).

Sürekli miyosit hasarı bulunan hastalarda, kan basıncının düşük saptanması sonucu kan basıncının desteklenmesi için bu hastalar hızla inotropolar verilmiş olabilir. Bu iv. tedavilerin (dobutamin gibi) daha fazla miyosit kaybına sebep olması kuvvetle muhtemeldir (özellikle iv intermitan dobutamin, milrinon kullanımında).

Miyosit Hasarı Perspektifinden Kronik Kompanse ve Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Arasındaki “Malin bağlantı”

Acil ve kardiyoloji bölümleri arasındaki ilişki kaybolabilir (kayıp zaman), dolayısı ile akut kardiyak dekompanse tedavisinin başlanması hastanın ilk görülmesinden sonra >10 saat gecikilebilir (*Rev cardiovasc Med* 2003;4:suppl 7:S13-20).

- cTn’nin kronik dekompanse fazdan akut dekompanse KY fazına kadar seri şekilde ölçülüp takip edilmesi zor olduğundan, kronik kompanse ile akut dekompanse KY’yi miyosit hasarı perspektifinde birbirine bağlamak imkansız görünmektedir. **Şekil 7’de** dilate kardiyomiyopatide (anjyografide anlamlı koroner darlık yok) kompanse fazdan dekompanse faza kadar miyosit hasarının değerlendirilmesi gösterilmiştir. cTn -I konsantrasyonu kompanse faz sırasında < 0.03 ng/ml iken dekompanse faz sırasında hızla 0.1 ng/ml’ye yükselmiştir.
- Böylece, akut kardiyak dekompanse sürecinde, cTn -I’da çok hızlı ve büyük (hatırı sayılır) önemli yükselme meydana gelir.

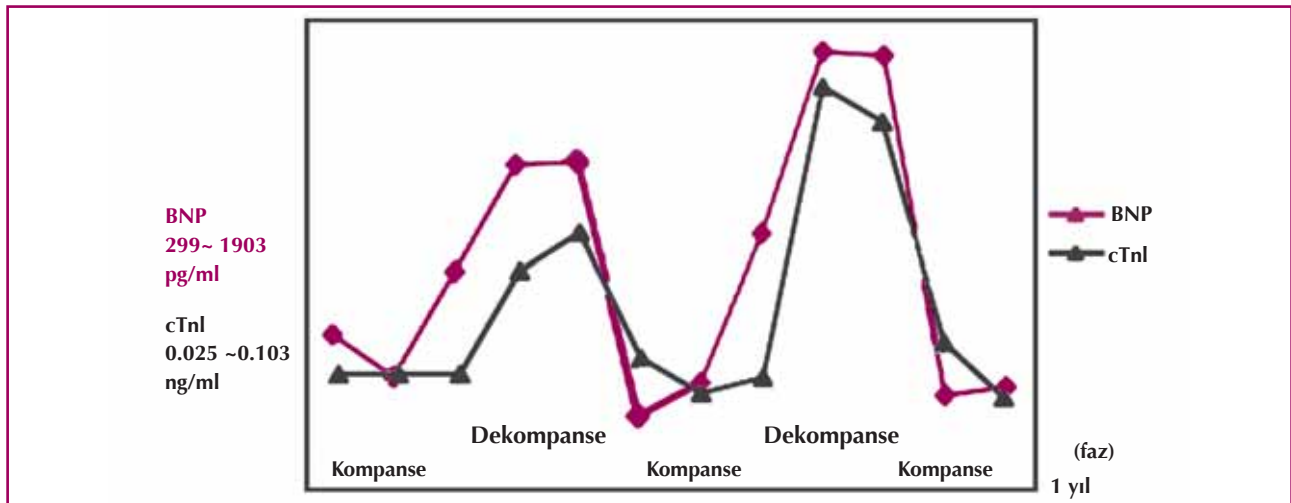
- Dekompansasyonun tedavisi başladıktan sonraki ilk gün kan cTn -I konsantrasyonu sürekli yükselmiş bulunmuştur, bu bulgu uzun-dönem kötü sonuçları öngörür. Başlangıçtaki düşük sistolik kan basıncı ve yatışta yükselmiş İcTn -I, ilk günkü sürekli miyosit hasarının bağımsız öngörenidir.

Şekil 8’de malin bağlantı hipotezi gösterilmiştir: Kronik KY fazında sürekli miyosit hasarı sonucunda miyosit kaybı arttıkça BNP yavaşça yükselir. Akut faza girildiğinde, BNP yükselişine paralel cTn-I’da da keskin yükselme gözlenir.

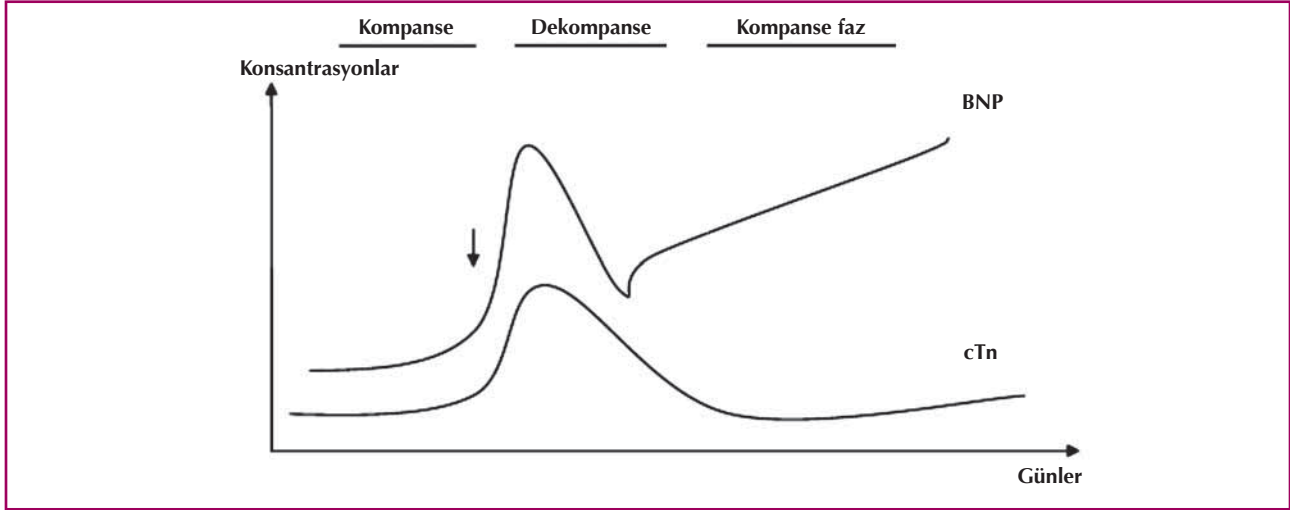
- Miyokardiyal yük (markeri; BNP) miyosit hasarının en güçlü indikatörüdür. Akut dekompanseasyonunun tedavisinden sonra BNP konsantrasyonu düşer (bazal değere kadar düşmez) ve bazen de intravenöz tedavinin kesilmesinden sonra BNP düzeyi geri sekebilir (rebound), miyosit hasarı daha tedricen dinir. Kompanse KY fazında, miyosit hasarı devam eder ve BNP akut dekompanseasyonunun sonraki fazına kadar yavaşça tekrar yükselir.

Miyosit Hasarını Azaltmak

Kronik kalp yetersizliği: Miyokardiyal yetersizliğin progresyonuna katılan SSS aktivitesi veya RAAS yolunu azaltan ilaçlar, hemodinamik fonksiyonda düzelme ve semptomlarda azalma sağlarken yaşam beklentisini de uzatırlar. Ancak retrospektif analizlerde bazı hastaların bu tedavilere cevap vermediği gösterilmiştir; bunlar sürekli miyosit hasarından mustarip olmaya devam etmiştir. Miyosit hasarını kısıtlayan etkili yöntemi tanımlayabilmek için oral tedaviler sırasında kan cTn konsantrasyonunun ölçülmeye devam edilmesi gerekebilir (**Görüş!**).



ŞEKİL 7. Akut koroner sendromsuz akut dekompanse KY’de gözlenen miyosit hasarı. Semptomsuz dilate kardiyomiyopati hastasında cTnI düzeyi (ve BNP) kompanse fazdan dekompanse faza doğru hızla yükselmiştir (*International Journal of Cardiology* 2008;126: 171-6).



ŞEKİL 8. cTn ölçümü ile kronik kompanse ve akut dekompanse KY arasındaki "Malin bağlantı". Sürekli cTn yükselmiş hastada, kronik fazda miyosit kaybına bağlı olarak BNP yavaşça yükselir, hasta akut faza girdiğinde cTn ile paralel BNP'de de keskin yükselme gözlenir. Akut dekompanse fazından tedaviden sonra BNP düşer (bazal çizgiye değil). Kompanse fazda ise miyosit hasarı devam eder, BNP yavaşça tekrar yükselir, sonraki akut faza kadar böyle kalır (*International Journal of Cardiology* 2008;126: 171-6).

Akut dekompanse kalp yetersizliği: Kardiyak dekompanse hastalarında inotropoların mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir. **AHA ve ESC KY kılavuzları** inotrop ilaçların kullanımını düşük kalp debisine bağlı hipotansiyon bulunan hastalar ile kısıtlamıştır (bakınız, Bölüm 1.1). Vazodilatörler ile tedavi gören hastalarda bile miyosit hasarı gözlenmiştir. Dolayısı ile vazodilatörler ile tedavi KY'nin akut fazında miyosit hasarı riskini yok etmez. Daha güçlü tedavilerin etkisi bilinmemektedir (ultrafiltrasyon, intraaortik balon pompası, sürekli yüksek-doz kulp-diüretiği infüzyonu gibi).

®- **Önemli nokta:** akut dekompanse faza girmiş KY hastasında (**Şekil 7, 8**) miyosit hasarının beklenen birdenbire artışını kısıtlamak için yoğun efor gösterilmelidir.

- Acil bölümde tedavinin erken başlanması hastanede yatış süresini kısaltmış, hastane mortalite oranını ise azaltmıştır (**ADHERE**).

Sonuç: Prognozu kötü olan kompanse veya dekompanse KY hastalarında sürekli miyosit hasarı sıktır.

Optimal tedaviye rağmen, KY'nin kronik dekompanse fazında devam eden miyosit hasarı; akut kardiyak dekompanse ile sık hastane yatışını öngörür.

Akut dekompanse daha fazla miyosit hasarına sebep olduğundan prognozu kötüleştirir.

Daha da önemlisi; akut kardiyak dekompanse fazındaki hastada saatler ve günler içerisinde cTn'nin yükselmesi prognostik olarak önemlidir (hızla, aniden belirmesi).

Dolayısı ile, miyosit hasarına karşı koruyucu girişim mümkün olduğunca hızlı başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sato Y, Kavabara Y, Taniguchi R, Nishio Y, et al. Malignant link between chronic heart failure and acute cardiac decompensation in patients with persistently increased serum concentrations of cardiac troponin. *International Journal of Cardiology* 2008;26: 171-6
2. Mills RM. Learning to use a biomarker. *JACC* 2008; 24: 2336-8
3. Braunwald E. Biomarkers in Heart failure. *N Engl J Med* 2008;358: 2148- 59
4. Abraham WT, Krum H. Heart Failure Practical Approach to treatment. McGrawhill Medical. 2007. p.9-21
5. Sosin MD, Bhatia G, Lip GYH, Davies MD. Heart Failure: Investigation, diagnosis, treatment. Manson Publ. 2006. p.8-15
6. Hauptan PJ. Does it matter why and How patients with heart failure die?. *Circ Heart Fail.* 2008;1:89-90
7. Henkel DM, Redfield MM, Weston S, Gerber Y. Death in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1:91-97
8. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT et al. Prediction mode of death in heart failure. *Circulation* 2007;116: 392-398

AVRUPA VE TÜRKİYEDE KALP YETERSİZLİĞİ (ESC 2008 KY Kılavuzu)'da Kalp yetersizliği Epidemiolojisi:

(*European Heart Journal* 2008;29: 2388-2442)

ESC'nin temsil ettiği 51 ülkenin toplam 900 milyon nüfusu vardır. Bu ülkelerde KY'li en az 15 milyon insan bulunmaktadır. Asemptomatik SV disfonksiyonu bulunanların sayısı da en az bu kadardır. Dolayısı ile nüfusun yaklaşık %4'de KY ya da asemptomatik SV disfonksiyonu vardır.

KY prevalansı %2 ile 3 arasında değişmekte ve 75 yaş dolaylarında birden yükselerek 75-80 yaş arasındaki nüfusta prevalansı %10 ile 20 arasında seyretmektedir.

Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır, bunun nedeni yaygın faktör olan KAH'nın erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda heriki cinsiyette yaş prevalansı eşitlenmektedir.

Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatarak sağkalanlarda (sekonder korumayla) koroner olayları ertelemeye kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı giderek yükselmektedir.

Bazı ülkelerde KY'ye bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, hiç değilse kısmen, modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek düşmektedir. Gelişmiş ülkelerde KY'li hastaların yaş ortalaması 75'dir.

EF'si korunmuş kalp yetersizliği yaşlılar, kadınlar ve hipertansiyonu ve diyabeti olan kişilerde daha yaygındır.

KY akut hastaneye yatışların %5'ni oluşturmaktadır. Hastanede yatan hastaların ise %10'da KY vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden KY sorumludur.

Önemli boyutlardaki eksik bildirimler, bunun önde gelen sebebi hekimlerin aort stenozu gibi farklı etyolojik tanılar ya da diabet gibi eşlik eden major hastalıkları hastanın tanımlanmasında KY yerine tercih etmelidir.

Sonlanım genellikle olumsuzdur, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir. Genelde hastaların %50'si 4 yıl içerisinde ölmektedir. KY ile hastaneye yatırılan hastaların %40'u 1 yıl içinde ölmekte veya yeniden hastaneye yatırılmaktadır.

KY hastalarının yarısında EF korunmuş KY vardır (>%45-50). Bunun prognozunun da sistolik KY'ninkine benzediği gösterilmiştir (Bölüm 1.5).

2000 Yılında, İmprovement-HF ve TÜRKAY Çalışmaları Perspektifinde KY Hastaları

- **İmprovement-HF:** Çalışmanın amacı ülkeler arasında pratik farklılıklar olsun olmasın, birincil-bakım doktorlarının KY tedavisinin, nasıl tedavi olması gerektiğini düşündükleri ve bilgilerini nasıl uyguladıklarını değerlendirmek için yapılmıştır.

ESC'ye üye 15 ülkede 1 Eylül 1999 ve 31 Mayıs 2000 tarihleri arasında yapılmıştır. 1363 doktorun ve 11 062 hastanın verileri toplanmıştır.

Çalışmaya ülkemizden 876 hasta ve 111 doktor katılmıştır (*Lancet* 2002;360: 1631- 39).

- **TÜRKAY (TÜRKİYE Kalp Yetersizliği)** çalışması: KAYET (Kalp Yetersizliği) grubu tarafından ülkemizdeki kalp yetersizliği hastalarının demografik özelliklerini, sebeplerini araştırmak ve tedavilerinin nasıl yapıldığını değerlendirmek için Nisan-Ağustos 1999'da ülke genelinde 14 merkezin (12'si tıp fakültesi kardiyoloji hastanesi) katılımı ile yapılmıştır ve KY teşhisi konan 513 hastanın verileri toplanmıştır (A. Arat-Özkan, R. Enar, S. Pehlivanoglu, B. İleri gelen, S. Aksoy, S. Payzın, T. Okay ve TÜRKAY Araştırmacıları. *Türkiyede kalp yetersizliği tanı ve tedavi yaklaşımları: çok merkezli TÜRKAY Çalışması. XVII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 2001-İzmir*).

Yaklaşık 8 yıl önce ve aynı zamanda diliminde yapılan amacı birbirinden tamamen farklı iki çalışma sonuçlarının bugünkü tabloda da geçerli olabileceği kanısındayız. En azından geçmişten ders çıkarmak amacı ile bazı veriler karşılaştırmalı olarak aşağıda sunuyoruz:

İmprovement- Toplam (A), İmprovement-Türkiye (Bİ) ve Kayet (BK) hastalarının demografik özellikleri ve tedavi protokolleri ile hastane mortaliteleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların Demografik Özellikleri ve Karakteristikleri

Bu çalışmalara göre ülkemizde KY ile birincil-bakım doktoru ve hastaneye müracaat edip teşhis edilen hastaların yaş ortalaması yaklaşık 60 yaş olup erkek cinsiyet çoğunlukta idi (yaklaşık %60'ı). Killip sınıflamasına göre KY ciddiyeti; hastaların %10-30'u Killip -III- IV bulunmuştur; yatırılan KY hastaların çoğu tersiyer-merkeze alınmıştır (TÜRKAY'da %30'u).

Hastalarda major kalp yetersizliği semptomları nefes darlığı, ortopne ve yorgunluktu. Hastaların yarısında ise ayakbileği ödemi saptanmıştır. Heriki çalışma grubundaki KY hastalarının yaklaşık %40-60'ı geçmişte KY ile hastanede yatmış, yataklı kurumlarının çoğunlukta olduğu TÜRKAY'da %64 hasta daha önce de KY teşhisi ile hastanede yatmıştı ve bunlar bilinen kronik KY olup, geriye kalanlarda (%34 hasta) ise KY teşhisi "yeni" ("de

TABLO 5. Çalışmalarda Türkiye’de KY hastalarının kartakteristikleri. İmprovement-HF, TÜRKAY çalışmaları hasta karakteristikleri

Hasta Karakteristikleri	İmprovement-HF n = 11.062	İmprovement-HF/ Türkiye n = 876	TÜRKAY n = 513
Ortalama yaş:	70	64	61.6 ± 13.5
≥70 yaş:	%54	%32	%46 (>65 yaş)
Kadın:	%45	%52	%36
≥70 yaş kadın:	%53	%55	%42 (>65 yaş)
Asemptomatik:	%12	%7	%3
Ağır semptom:	%10	%10	%30 (Killip-III-IV)
Ölüm:	%3	%5	%5 (hastanede)
Semptomlar			
Nefes darlığı:	%82	%92	%80.4
Ortopne:	%37	%59	%64
Yorgunluk:	%68	%71	%50
Ayakbileği ödemi:	%55	%67	%42.6
Hastane Yatışı			
Geçen yıl yatışı	%41	%13	%26
Geçmişte KY ile yatışı:	%27	%38	%64

(XVII. Ulusal Kardioloji Kongresi, 2001, İzmir)

novu”) konmuştur. Hastane mortalitesi BK ve Bİ gruplarında %5 bulunmuştur (Tablo 5).

Kalp Yetersizliği Sebepleri, Presipite Eden Faktörler ve Çıkış Tedavisi

KY sebepleri: Kalp yetersizliği ile bulunan her 2 hastadan birisinde iskemik kalp hastalığı saptanmıştır, 5 hastadan birisi ise hikaye ve EKG bulgularına göre daha önce AMİ geçirmiştir.

KY’nin olası diğer sebepleri; sırası ile hipertansiyon, dilate kardiomyopati bulunmuştur.

Kapak hastalığı %10, atriyal fibrilasyon ise %6 ve %22 sıklıkta görülmüştür (Tablo 6).

Presipite eden faktörler: KY ile hastaneye yatırılan hastalarda Tuz ve diyet uyumsuzluğu hastaların yarısında (%48) KY’yi presipite eden sebep olarak düşünülmüştür, diğerleri; iskemi veya AMİ (%58), düzensiz ilaç kullanımı (%24), aritmiler (çoğunluğu atriyal fibrilasyon).

TABLO 6. Çalışmalarda Türkiye’de kalp yetersizliği sebepleri (İmprovement-HF ve TÜRKAY çalışmaları sonuçları)

Kalp Hastalığı Sebepleri	İmprovement-HF n = 11.062	İmprovement-HF/ Türkiye n = 876	TÜRKAY n = 513
İKH (AMİ dahil):	%57	%48	%57.2
Miyokard infarktüsü:	%34	%18	%22
ACBG/PTCA:	%18	%9	%8
Hipertansiyon:	%48	%59	%45.9
Diabet:	%18	%11	%18.9
Kapak hastalığı:	%14	%6	%12
Atriyal fibrilasyon:	%22	%6	%21.9
Dilate kardiomyopati:	%6	%1	%13.7 (postMi dahil)
Alkol:	%10	%9	%0.7
Halen sigara içici:	%18	%21	%35.5
Geçmişte inme:	%7	%4	%2.6 (TİA dahil)
Akciğer hastalığı:	%24	%32	%41

(XVII. Ulusal Kardioloji Kongresi, 2001, İzmir)

- Dikkat çeken nokta; KY'yi presipite eden faktörlerin ikili üçlü kombinasyonlarda bulunmasıdır.
- Kronik KY hastalarında en sık görülen ilaç ve diyet uyumsuzluğu ile aritmilerin kombinasyonudur. İskemik faktör yeni KY'nin hemen hemen tek presipitasyonu görülmüştür.

Çıkış tedavisi: ACEİ (%86), Digoksin (%75), diüretik (%90) ve aspirin (%76) hastane çıkışında hastaneye en sık yazılan ilaçlardır. Beta blokerler ise sadece %6'sına verilmiştir.

- Sonuç olarak; 2000'li yılların başında ülkemizde KY ile hastaneye müracaat eden hastalar, çoğunlukla erkek ve 60 yaş civarındaki hastalardır (yarısı 64 yaşın üzerinde). Hastaneye yatırılanlar genellikle ileri evrede hastalar olup (Killip III ve IV), bunların hastane mortalitesi %5'dir. Hastaneden çıkış tedavisi günümüz kılavuzlarının tavsiyelerini ile "digoksin ve beta bloker kullanımı ve aldosteron antagonist" kullanımı dışında uyumlu bulunmuştur.

Tedavide tercih edilen major ilaç ACEİ'lerdir. Dijital kısmen eski alışkanlıktan, kısmende hastaların önemli bir bölümünün ileri evrede olmasından dolayı beklenenin üzerinde daha sık kullanılmıştır, aksine Beta bloker kullanımı oldukça düşük düzeydedir.

Bir hastalığın ötesinde bir sendrom ve sosyal bir sorun olan KY ile ilgili olarak, daha organize progressif bir çalışmanın ülkemizde yapılması elzemdir.

- **(2009-AHA/ACC Heart failure practice guideline)** (JACC 2009;15: e1-e90 EHJ 2008;29:288-2442) ve ESC-2008 Kılavuzlarında Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi:

ABD'de yaklaşık 5 milyon KY hastası yaşamaktadır (toplam ülke nüfusu 305 milyon). Her yıl 5550,000 kişiye ise ilk kez kalp yetersizliği teşhisi ("yeni") konmaktadır. 1990'dan 1999'a kadar hastane yatışları 810,000'den >1 milyona artmıştır.

65 yaşından sonra KY insidensi toplumda 1000'de 10'a yaklaşmıştır ve hastaneye yatırılanların %80'i >65 yaşında bulunmuştur.

Son olarak: Net bir kayıt sistemi olmamasına rağmen, yukarıdaki ve aşağıdaki kayıtların ışığında Türkiye'de yaşayan semptomatik KY popülasyonunun yaklaşık 1.2-1.6 milyon olduğunu sanılmaktadır. Bunlara heryıl yaklaşık 150,000 yeni hastanın katıldığı düşünülmektedir. Toplumdaki genel sıklığı ise AMİ'ninkine benzerdir (1,000'de 2-5).

ESC-2008 KY Kılavuzuna göre:

- Toplam nüfusu >900 milyon olan 51 Avrupa ülkesinde; 15 milyon KY hastası vardır. Semptomatik ve asemptomatik SV disfonksiyonu sıklığı benzerdir.
- KY prevalansı %2 ve 3'den yaklaşık 75 yaşında keskin yükselme gösterir. 80 yaşındaki kişilerde %10-20 arasındadır.
- Hastaların yaklaşık %50'si 4 yılda ölmektedir. Hastaneye KY ile yatırılanların %40'ı 1 yılda ölmekte veya tekrar yatırılmaktadır.

Nörohormonal Kalp Yetersizliği ve Sol Ventrikülün Yeniden Biçimlenmesi (Remodeling)

Dr. Aysel Yakıcı – Prof. Dr. Rasim Enar

GİRİŞ

Kalp yetersizliği miyokardiyal hasar ile başlar ve sistemik hastalık gibi ilerler. Akut hasara cevap vermek için planlanan kompensatuar yollar, kronik kalp yetersizliğinde kötü uyarlanan sonuçlara neden olur; miyokardiyal disfonksiyon ve vasküler yatağın gerilemesi. Bu patolojik progresyon dolaşımdaki mediyatörler ile sürdürülür; özellikle anjiyotensin –II ve norepinefrin.

Natriüretik peptidler plazma volumu ve nörohormonal aktivasyonun azaltılarak-düzenlenmesinde (down-regulation) anlamlı rol oynarlar.

Nitrik oksit, endotelin-I ve anjiyotensin-II damar tonusunun önemli yöneticileridir. Baştaki miyokardiyal hasar ile tetiklenen sitokinlerin yönettiği kardiyak inflamasyon; KY durumunun ilerlemesinde olduğu gibi, kardiyak ve endotelial disfonksiyonun her ikisini de kötüleştirir.

Bu yollar ayrı ayrı aşağıda tarif edilmiştir (Tablo 1).

A. KALP YETERSİZLİĞİNDE HORMONLAR VE HEMODİNAMİ

Kalp yetersizliği, Amerika BD’de yılda 1 milyondan fazla hastaneye yatışa neden olan önemli bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedenidir. Aynı zamanda 65 yaş üstü hastalarda en önemli hastane çıkış tanısıdır.

Son zamanlarda, kalp yetersizliğinin patofizyolojisi hakkında özellikle sıvı ve elektrolit metabolizması hakkında daha çok ve daha kompleks bilgiler edinilmiştir ve bu bölümde bu konu üzerinde durulacaktır.

Vücut Sıvı Hacminin Regülasyonu

Normal gebeler, siroz ve kalp yetersizliği gibi ödematöz hastalığı olan hastalarda, artmış vücut sıvı hacminin regülasyonunda benzer hipotezlere dayanan önemli kanıtlar vardır.²⁻⁴ Bu hipotezler kardiyak debi ve periferik arteriyel direnç ile tanımlanan arteriyel dolaşımın dengesini ifade etmektedir. Arteriyel dolaşım, sağlıklı insanlar ve hastalarda renal sodyum ve su atılımının temel belirleyicisidir.

KY’de özellikle hem kardiyak debide primer azalmaya hem de arteriyel vazodilatasyon ile arteriyel dolunun azalmasına neden olur, bu da sodyum ve su tutulumunu uyaran nörohumoral reflekslerin aktivasyonu na yol açar.

Bu mekanizmalar, düşük veya yüksek kardiyak debinin olup olmamasına bakmaksızın, böbreklerde sodyum ve su tutulumu devam ettiği süre kalp yetersizliği hastalarında plazma ve kan hacminin neden arttığını açıklamaktadır. Sodyum ve su tutulumu pulmoner konjesyon ve periferik ödemle sonuçlanabilir; bu da kalp yetersizliği olan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Buna bağlı olarak, ventriküler disfonksiyonun varlığında total vücut sıvı hacminin fazlalığı, konjestif kalp yetersizliğinin klinik sendromunu tanımlamaktadır.

Normalde renal sodyum ve su atılımı, sodyum ve su alımı ile paraleldir. Bu nedenle plazma ve kan hacmindeki artış, renal sodyum ve su atılımı ile ilişkilidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda intravasküler sıvı hacmi artmış olmasına rağmen sodyum ve su tutulumu da para-

TABLO 1. Nörohormonlar: Başlatma, KY'de Etkileri, Etkileşimleri

Nörohormonal Sistemler	Aktivasyonun Başlatılması	Kalp Yetersizliğinde Etkisi	Etkileşimler
RAAS Anjiyotensin II	Düşük kalp debisi (renal hipoperfüzyon) Beta reseptör uyarılması	Artmış vasküler direnç (afterload) Kardiyak miyosit hipertrofisi Plasma volumunun genişletmesi (aldosteron)	Sempatik aktivasyon renin salımını artırır BNP RAAS aktivasyonunu azaltır
Sempatik aktivasyon Norepinefrin	Baroreseptörler (düşmüş atım hacmi)	Artmış miyokardiyal iş Kardiyotoksikite, iskemi, aritmiler	Artmış renin salımı, Nitrik oksit beta reseptör aktivasyonunu düzenler
Sitokin aktivasyonu TNF-alfa	Miyokardiyal hasar	Kontraktiliteyi artırır • Kronik: SV remodelingini kötüleştirir • Akut: Viral temizlenmeyi kolaylaştırır	Kardiyak miyositlerde NOS-2 dışavurumunu azaltır
Natriüretik peptidler BNP	Ventriküler basınç, ve duvar gerilmesi, Artmış volem	Sodyum atılımı, Vazodilatasyon	RAAS aktivasyonunu inhibe eder
Nitrik Oksit yolu Nitrik oksit	Aşağıdakilerle aktiftir. sağlam endotelyumda (NOS) 3) NOS 2'nin Sitokin indüksiyonu	Vazodilatasyon Azalmış kontraktilite Miyokard relaksasyonunun düzelmesi	TNF NOS2'ye neden olur NO adrenerjik cevapları azaltır

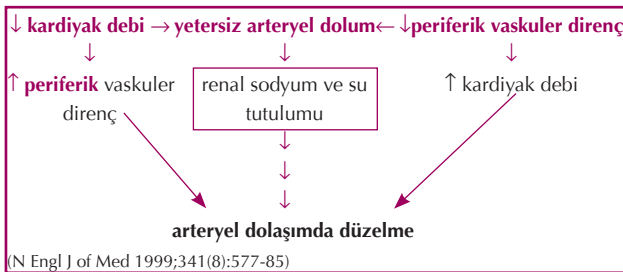
(Dec GW. Heart Failure: Comprehensive guide to diagnosis and treatment. Marcel Dekker, 2005. p.129)

doksik olarak artmıştır. Bu hastalarda renal sodyum ve su retansiyonu total kan hacmi ile ilgili değil, başka bir kompartmanın dolma derecesi ile düzenlenebilir; buna “*efektif kan hacmi*” denilmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında pulmoner ve periferik ödeme neden olan sodyum ve su tutulumunun temel nedeni kesinlikle intrinsik renal mekanizmalar değildir. Çünkü, başarılı kalp transplantasyonundan sonra renal sodyum ve su tutulumu devam etmemektedir (artmış kalp debisine bağlı düzelmiş renal perfüzyon ile).

Yetersiz Arteriyel Dolum

Kardiyak debi ve periferik vasküler direnç veya arteriyel dolaşım, renal sodyum ve su ekskresyonunun ağırlık-



ŞEKİL 1. Kalp yetersizliği hastalarında yetersiz arteriyel dolumun nedenleri ve sonuçları, (yetersiz dolumu dengeleyici mekanizmaların aktivasyonu ile birlikte)

(N. Engl J Med 2001; 345:1695)

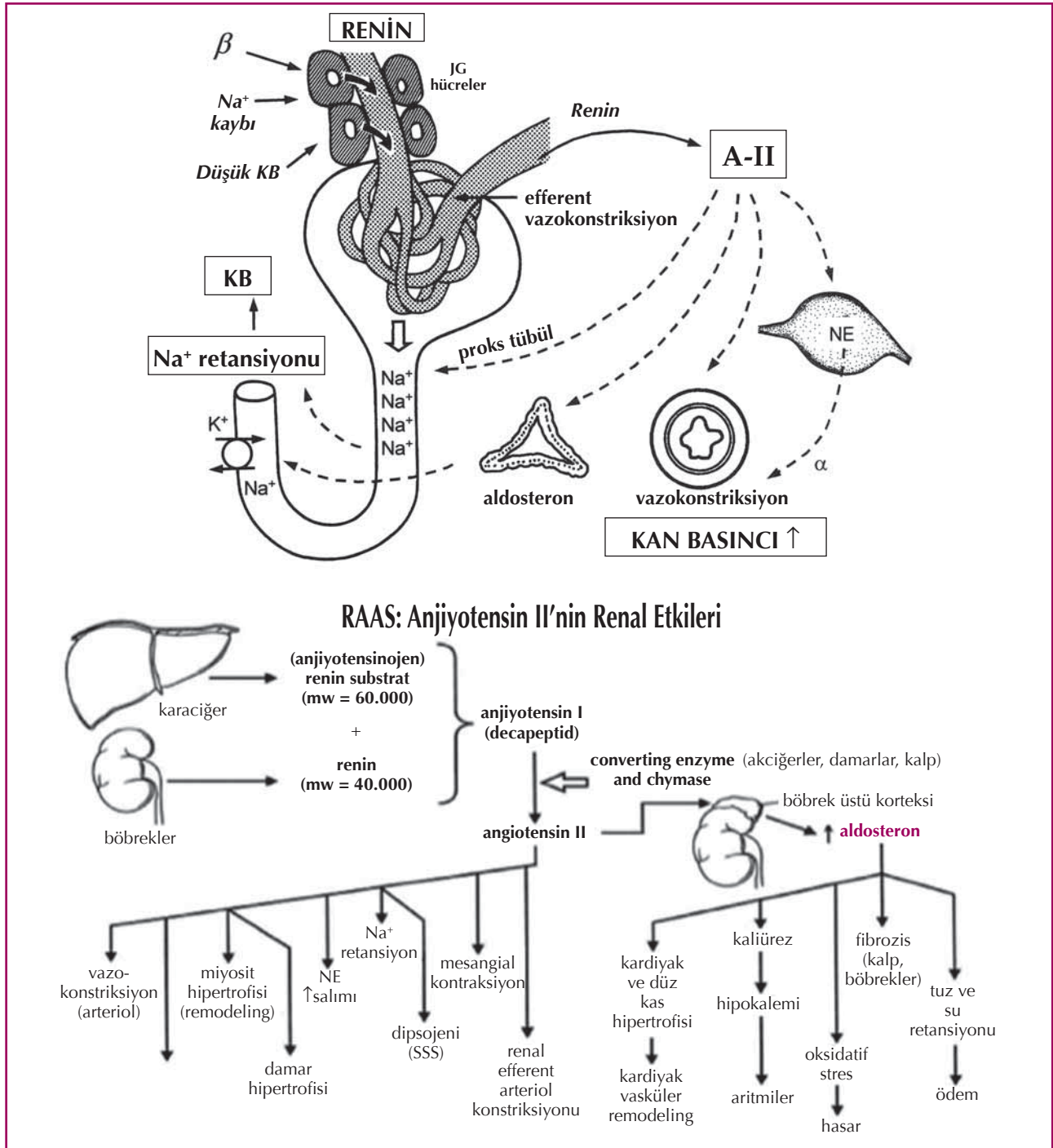
lı belirleyicisidir (Şekil 1).²⁴ Dolaşımın yüksek basınçlı olan tarafındaki pek çok **mekanoreseptör** yetersiz arteriyel dolumu algılayabilir ve vücut –sıvı hacminin düzenlenmesine katkıda bulunurlar.⁵⁻⁷ Bu reseptörler; sol ventrikül, karotis sinusu, arkus aorta ve renal afferent arteriollerde bulunmaktadır. Sistemik arteriyel basınç, atım hacmi, renal perfüzyon ve periferik vasküler dirençteki azalmadan dolayı bu reseptörlerin aktivasyonundaki azalma; merkezi sinir sisteminden sempatik boşalma, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna (Şekil 2) ve nonosmotik “*arjinin vazopressin*” salgılamasına, dolayısı ile susuzluğa neden olmaktadır (Şekil 3).

Pek çok kalp yetersizliği hastasında kardiyak debi normale göre düşüktür. Beriberi, tirotoksikoz ve anemi gibi diğer hastalıklar, yüksek debili kalp yetersizliğine neden olmaktadır. Bu hastalıklarda yetersiz arteriyel dolum, arteriyel vazodilatasyonun sonucunda olup; sodyum ve sıvı retansiyonuyla sonuçlanmaktadır.

Vazodilatasyona neden olan siroz, geniş arteriovenöz fistül, gebelik veya güçlü bir vazodilatör olan minoksidil kullanımı sodyum ve sıvı tutumuna neden olabilmektedir.

Sempatik Sinir Sistemi

Baroreseptör aracılı sempatik tonusda artma, ventriküler disfonksiyonla birlikte artmış myokard kontraktilitesi, taşikardi ve arteriyel vazokonstrüksiyon nedeni ile yükselmiş kardiyak ard- yük ve venokonstrüksiyonla



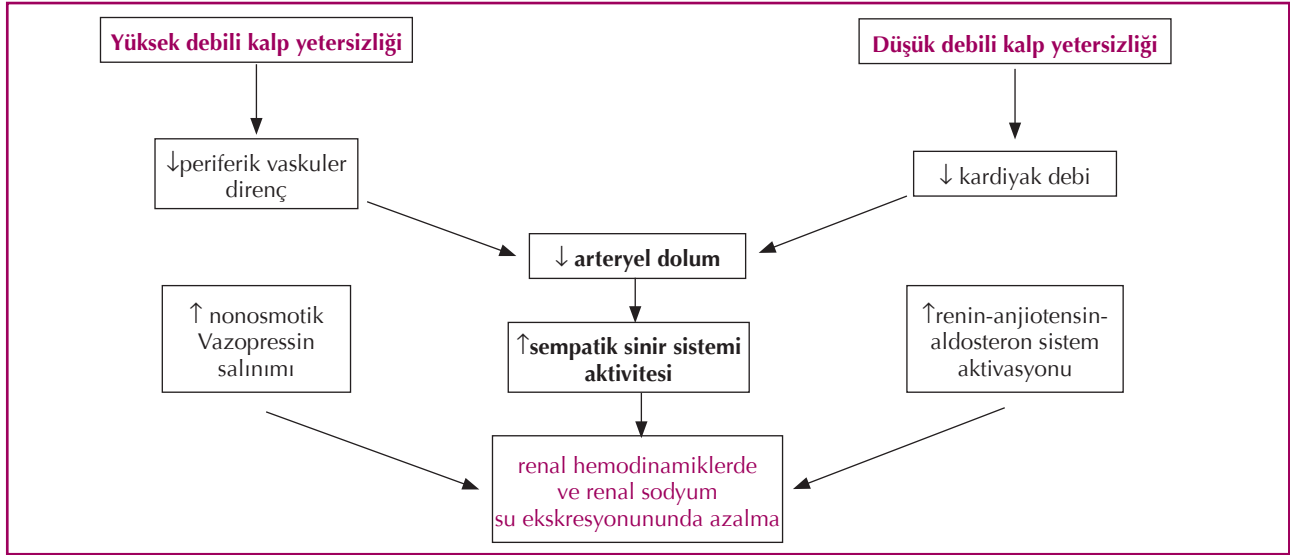
ŞEKİL 2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Anjiyotensin II'nin renal ve vasküler etkileri. JG: Jukstaglomerüler, NE: Norepinefrin, A-II: Anjiyotensin-II, KB: Kan basıncı, Proks: proksimal, SSS: Santral sinir sistemi. (Opie LH. *Drugs for the Heart*. Elsevier Saunders. 2005. p. 108, EJ Topol. *Textbook of Cardiovascular Medicine Third Ed*. Williams, Wilkins, P. 1346).

kardiyak ön- yükte artma gibi pek çok kritik patofizyolojik sonuçları meydana getirmektedir.

Kalpdeki β - adrenerjik reseptörlerde ya azaltarak düzenlemeye (down-regulasyon; β 1- adrenerjik reseptörler), ya da efektör mekanizmaları uyaran sinyal iletiminde anormallığe neden olur (β 1- ve β 2- adrenerjik reseptörler).⁸

Norepinefrinin artmış lokal ve sistemik dolaşımdaki konsantrasyonları, miyosit hipertrofisine katkıda bulunur. Bunu hem direk α 1 ve β adrenerjik reseptörlerin uyarılması yoluyla hem de sekonder olarak Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile yapar.⁸

- Norepinefrin myokard hücrelerine direk olarak tok-



ŞEKİL 3. Yüksek debili ve düşük debili kalp yetersizliğinde nörohumoral vazokonstrüktör sistemlerin ve renal sodyum ve su tutulumunda aktivasyonun mekanizmaları (*N Engl J of Med* 1999;341(8):577-85).

siktir. Bu etki ya artmış kalsiyum aracılığı ile ya da apoptozusun induksiyonu ile ya da her ikisi ile birliktedir.⁹

Norepinefrinin uyardığı hücre ölümü, non- selektif β -adrenerjik blokaj veya kombine β ve α adrenerjik blokaj ile önlenabilmektedir.¹⁰

Plazma norepinefrin konsantrasyonu 800 pg/ml (4,7 nmol/L) den fazla olan hastaların 1 yıllık yaşam beklentisi geri dönüşümlü bir durum olmadığı sürece, %40'ın altındadır.

Renal vazokonstriksiyon aracılığı ile, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılması ve proksimal kıvrımlı tubule direk etkisi sonucunda artmış renal adrenerjik aktivite, kalp yetersizliği olan hastalarda renal sodyum ve su tutulumuna katkıda bulunmaktadır (**Şekil 2**).

Deneyisel kalp yetersizliği çalışmalarında renal denervasyonun sodyum retansiyonunu azalttığı gösterilmiştir.¹¹

Geçmişte β adrenerjik blokajın kalp yetersizliği hastalarında kontrendike olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte, kısa dönem β -adrenerjik blokajı tolere edebilen hastalarda, daha sonra ventriküler fonksiyonunun iyileştiği görülmüştür. Randomize, placebo-kontrolü klinik çalışmalarda ise nonselektif β adrenerjik antagonist karvedilol ve selektif β_1 adrenerjik antagonistler bisoprolol ve metoprolol kalp yetersizliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır.¹²⁻¹⁴

- 1997 de, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA), karvedilolu, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf II-III kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde endike olan ilk β adrenerjik antagonist olarak onayladı. Karvedilolun kalp yetersizliğindeki yararlı etkileri;

primer olarak β adrenerjik bloker etkilerinin yanında α_1 - adrenerjik antagonisti etkilerinin de olmasındandır (antiproliferatif ve vazodilatör etki). Karvedilolun anti-oksidadan özellikleri de kalp yetersizliğindeki etkilerine olumlu katkıda bulunmaktadır; bunu ya direk kimyasal indirgeyici etkileri ile ya da indirek olarak oksijen tüketimini veya oksidatif stresi azaltarak yapmaktadır (Bakınız Bölüm 1.2).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Kalp yetersizliği hastalarının çoğunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin aktivasyonu artmıştır. Plazma norepinefrin düzeyi gibi, artan plazma renin aktivitesi derecesi de bu hastalarda prognostik bir göstergedir.^{15,16} Hafif kalp yetersizliği hastalarında plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron konsantrasyonu ya artmamış ya da çok hafif artmıştır. Bununla beraber bu hastalarda artmış hücre dışı sıvı ve total kan hacmi nedeniyle, normal plazma renin ve aldosteron değerleri rölatif anlamlı olmayabilir. Ağır kalp yetersizliği hastalarında, plazma renin ve aldosteron değerleri yüksektir.

Kalp yetersizliğinde sadece renin anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu artmamıştır, aynı zamanda aldosteronun etkisi de normal olgulara göre daha kalıcıdır. Normal olgularda yüksek doz mineralokortikoid, başlangıçta renal sodyum tutulumunu artırır, böylece hücre dışı sıvı hacmi 1,5 ile 2 litre artar. Bununla beraber, renal sodyum tutulumu da sona erer, sodyum dengesi yeniden düzenlenerek fark edilebilir ödem oluşturmaz. Mineralokortikoid aracılı sodyum tutulumundan bu "kaçış", primer hiperaldosteronizmde neden ödem olmadığını açıklamaktadır; en azından bir kısmında, bu

kaçış, toplayıcı kanallardaki aldosteron etkisinin olduğu bölgeden sodyum atılımının artmasına bağlıdır.

Aldosteronun sodyum –tutucu etkisinden bu kaçışa, kalp yetersizliği hastalarında rastlanmamaktadır, dolayısı ile bu hastalarda aldosterona cevap olarak sodyum tutulumu devam etmektedir. Bunlara mineralokortikoid reseptör blokeri olan spironolakton verilmesiyle önemli miktarda natriürez olmaktadır.

α -adrenerjik uyarı ve anjiotensin-II proksimal tubulunda sodyum transportunu artırır; bununla birlikte, RAAS (renin anjiotensin aldosteron sistemi) aktive olmuş kalp yetersizliği hastalarında nefronun distal parçası ve toplayıcı kanallarına sodyum atılımının azalmış olması beklenmektedir. Toplayıcı kanallara sodyum atılımının azalması, bu hastalarda kalıcı aldosteron- aracılı sodyum tutulumunun ve kaçış fenomeninin olmamasının en olası açıklamasıdır (Şekil 4).

Kalp yetersizliği hastalarında aldosteron antagonisti ile tedavinin yenilenmesi, 1663 hasta ile yapılan iki yıllık randomize aldakton değerlendirme çalışmasının (RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study) sonuçlarına göre yapılmıştır. Bu çalışmada, düşük doz spironolakton (25 ile 50 mg/gün) verilenlerde plaseboya göre ölüm riskinde %30 azalma olduğu gösterilmiştir.

Artmış aldosteron sekresyonunun proksimal tubuler sodyum transortuna ek olarak, kalp yetersizliği hastalarında anjiotensin –II’ nin renal etkileri de vardır. A-II, afferent ve efferent renal arteriollerin her ikisinde de vazokonstrüksiyona neden olur. Glomerulde mesangial kontraksiyona neden olarak, böylece glomeruler filtrasyon yüzey alanını küçültür. A–II’nin afferent arteriöl üzerindeki konstrüktör etkisi, arterioller hücrelere kalsiyum girişi ile olmaktadır ve bu etki kalsiyum kanal blokeri ilaçlarla inhibe edilebilir. Diğer taraftan efferent arteriöl üzerindeki konstrüktör etkisi arterioller hücrelerdeki depolardan kalsiyum mobilizasyonu ile olmaktadır, bu

etki kalsiyum kanal blokeri ilaçlarla inhibe olmamaktadır. Ciddi kalp yetersizliği hastalarında, anjiotensin –II, efferent arteriolde konstrüksiyonla glomeruler kapiller basıncın sürdürülmesine ve böylece glomeruler filtrasyon hızına yardım eder.

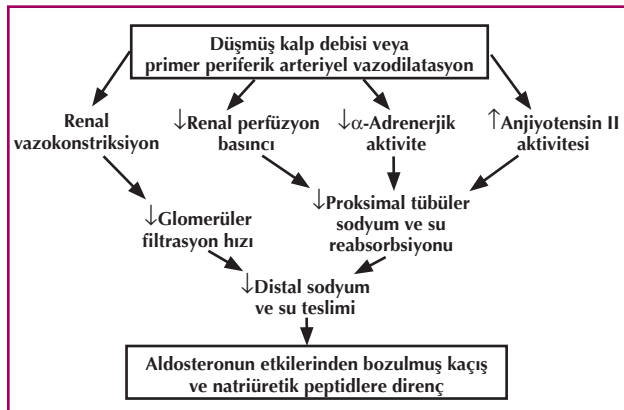
Ciddi kalp yetersizliği olan bazı hastalarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı renal fonksiyonlarda akut bozulma ile ilişkilidir. Bu etkiden anjiotensin –II’nin efferent arteriöl üzerindeki konstrüktör etkisinin bloke edilmesi ve böylece glomeruler kapiller basıncın ve glomeruler filtrasyon hızının azalması sorumlu tutulmaktadır. Yeni bir klinik çalışma da, (Yaşlılarda Losartanın Değerlendirilmesi, Evaluation of Losartan in the Elderly ELIT) 722 yaşlı kalp yetersizliği hastasında, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril ile anjiotensin 2 subtip 1 (AT1) reseptör antagonisti Losartanı karşılaştırmıştır (Lancet 1997;349: 747-52). Her iki grup arasında serum kreatinin konsantrasyonunda farklılık yoktu ve hiperkalemi olumsuzluğa yol açmadı. Her iki grupta sadece %10,9 hastada serum kreatinin konsantrasyonu 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/L)den fazla artış göstermiştir (Bölüm 1.2).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri günümüzde kalp yetersizliği hastalarında birinci basamak tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ilaçlar, kalp yetersizliğinin bütün evrelerindeki hastalarda ve akut myokard enfarktusu sonrası klinik kalp yetersizliği olsun veya olmasın, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sağkalımı iyileştirmektedir. Ayrıca, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu, kalp yetersizliğinin genel habercisi olan sol ventrikül hipertrofisini tersine çevirmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında anjiotensin dönüştürücü enzim inhibisyonunun, kardiyak art- yük ve kan basıncının azalmasına ek olarak myokard hücrelerine direk etkisinden dolayı yararlı etkileri olduğunu gösteren yerleşmiş kanıtlar bulunmaktadır. Anjiotensin –II, kardiyak myositler üzerine mitojenik etkiye sahiptir. Kardiyak yeniden biçimlenmenin sonucu olarak, tüm myokard dokusuna göre, kapiller ağda rölatif azalma meydana gelmektedir ve bu da hastalarda iskemik hasara zemin hazırlamaktadır. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu bu yeniden biçimlenme sürecini tersine çevirebilmektedir.

Anjiotensin reseptör antagonistlerinin kardiyak yeniden biçimlenme üzerine etkileri de anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile benzer bulunmuştur. Bununla beraber, kalp yetersizliği hastalarında anjiotensin reseptör antagonistlerinin mortalite üzerine etkileri henüz açıklanamamıştır. Yukarıda bahsedilen kalp yetersizliği olan 722 yaşlıda, 48 haftalık takip boyunca losartan alanlarda, kaptopril alanlara göre mortalite daha düşük (sekonder sonlanım noktası) bulunmuştur. Bununla birlikte, primer sonlanım noktası olan serum kreatinin konsantrasyonunda değişiklik, her iki grup arasında farklı değildi.



ŞEKİL 4. Arteriyel yetersiz dolumun azalmış distal tübüler sodyum ve su sunumuna neden oluşunun mekanizmaları. Bozulmuş Aldosteron “kaçışı” ve Natriüretik peptid hormonuna karşı direnç.

Kalp yetersizliği hastalarında, normalde susamayı inhibe eden düşük serum osmolalitesine rağmen, susama hissi artmıştır. Anjiyotensin-II santral susama merkezini uyarak susamayı artırır.

Hiponatremisi olan kalp yetersizliği hastaları, normal serum sodyum konsantrasyonuna sahip olanlara göre kardiyak aritmilere daha meyilli ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine ise daha duyarlı olmaktadır.

Arjinin Vazopressin Nonozmotik Salınımı

Kalp yetersizliği hastalarında fazla sodyum ile su tutulumu olabilmekte ve hiponatremiye yol açabilmektedir. Aslında hiponatremi, kalp yetersizliği hastalarında kötü bir prognostik belirteçtir.

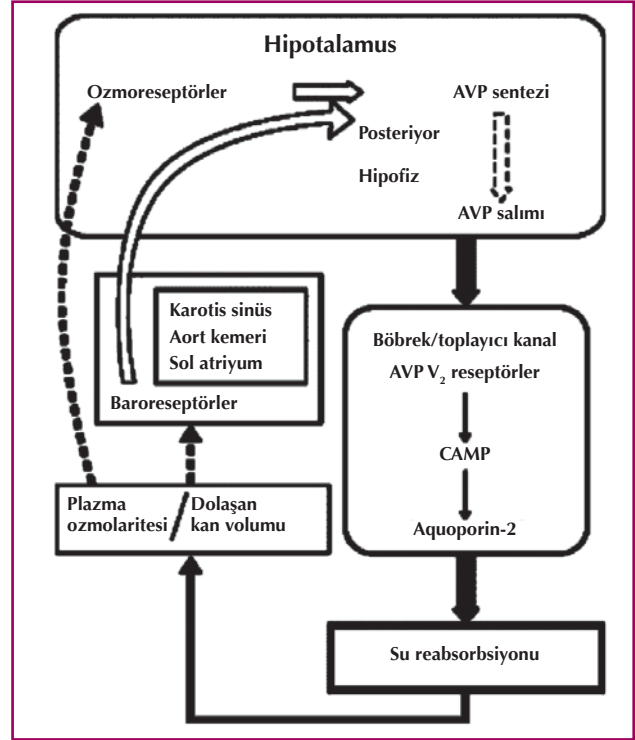
Hiponatremi, kısmen kalp yetersizliği ile ilişkili olarak artmış susama ve bunun neden olduğu artmış su alımından meydana gelmektedir.

Bununla beraber, tekbaşına artmış su alımı hiponatreminin bir nedenidir. Çünkü renal kapasite ile solut yükü normal olmadan su ekskresyonu oldukça önemli miktardadır. (günde 10-15 litre). Hiponatremili KY hastalarında, hiponatremi normalde arjinin vazopressin salınımını inhibe eder; hiposmolalite süregelen yüksek plazma arjinin vazopressin konsantrasyonlarıyla birlikte (Şekil 5).

Bu gözlem, hiponatremide arjinin vazopressinin asıl sorumlu olduğunu göstermektedir. Akut düşük debili kardiyak yetersizliği olan farelerde “arjinin vazopressin antagonisti bir peptid”, su atılımını artırmıştır. Ancak, bu antagonistler, insanlarda parsiyel antagonist olarak etki etmemiştir. Bununla birlikte, kalp yetersizliği olan hastalardaki ön çalışmalar, “Arjinin vazopressinin peptid olmayan, oral olarak aktif antagonistinin”, bozulmuş üriner dilüsyon kapasitesini tersine çevirdiğini, solut yükü olmadan su atılımını artırdığını ve hiponatremiyi düzelttiğini göstermiştir (JACC 1997;29-Suppl A: 169A.abstract).

Kalp yetersizliği hastalarında, yetersiz arteriyel doluluk nedeni ile nonosmotik arjinin vazopressin salınımından karotis baroreseptörlerin aktivasyonu sorumludur. Kalp yetersizliğinde atriyal basıncın artmasından sonra, **Henry-Gauer atriyal refleksinin** arjinin vazopressini baskılaması ve diüze neden olması beklenmektedir. Ancak, kalp yetersizliği hastalarında üriner dilüsyon bozulduktan sonra, arteriyel baroreseptörlerin aktivasyonu, atriyal reseptörlerin aktivasyonunu geçersiz kılmaktadır ve böylece nonosmotik arjinin vazopressin salınımı devam etmektedir.

Arjinin vazopressin, böbreğin toplayıcı kanallardaki esas hücrelerin bazolateral yüzündeki vazopressin V2 reseptörlerini aktive ederek, antidiüze neden olmaktadır (Şekil 5). Bu reseptörlerin aktivasyonu, adenilil siklaz yolağı vasıtasıyla hücre içi sinyal olayları kaskadını başlatmaktadır. Aquaporin-2 su kanalları toplayıcı

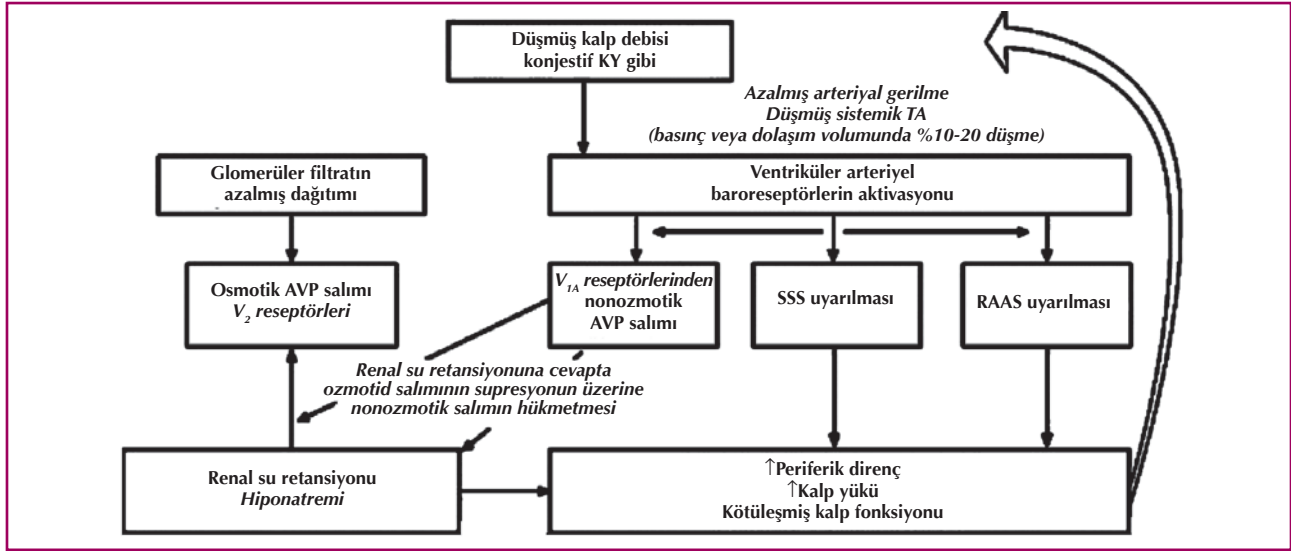


ŞEKİL 5. Normal koşullarda su dengesinin AVP (arginin vazopressin) V2 reseptör uyarılması ile düzenlenmesi.²⁰

kanalların sitoplazmik veziküllerinden, apikal yüzeylerine doğru yer değiştirmektedir. Bu su kanalları, üriner konsantrasyon mekanizmalarının tersi akımla, osmotik gradient oluşumuna cevap olarak, su moleküllerinin tek bir bağının apikal membrandan geçişine izin verir. Arjinin vazopressin, sadece, aquaporin-2 su kanallarının apikal yüzeye taşınmasını artırmaz, aynı zamanda, aquaporin-2 sentezini de artırır (Şekil 5, Şekil 6). Kalp yetersizliği olan farelerin korteks ve papillasında, aquaporin-2 su kanalları artırılmıştır, bu etki, peptid olmayan V2 reseptör antagonisti ile geri döndürülmektedir (J Clin Invest 1997;99: 1500-5). Vazopressin aracılığı ile aquaporin-2 su kanallarının toplayıcı kanalların apikal membranına doğru yer değiştirmesi, aquaporinin rolünün üriner ekskresyonunda artması ile birlikte. Yukarıda bahsedilen kalp yetersizliği olan insanlarda arjinin vazopressin antagonisti ile yapılan çalışmada (JACC 1997;29-Suppl A: 169A.abstract), ilaç üriner aquaporin-2 ekskresyonunu azaltmış ve bu da solut olmadan su atılımının artışı ile koreledir.

Arjinin vazopressin ile vasküler düz kas hücrelerinde vazopressin V1 reseptörlerinin aktivasyonu, ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır (Şekil 6).

Kalp yetersizliği olan köpeklerde, vazopressin V₁ antagonisti, taşikardiye uyarmış, sistemik vasküler direnci azaltmış ve sonuçta kardiyak debiyi artırmıştır (Am J



ŞEKİL 6. Su retansiyonuna neden olan olaylar çemberinde AVP. Hiponatremi konjestif KY'yi kötüleştirir. Kalp debisinin azaltan olaylar (konjestif KY'de) sonucunda, hiponatremi ile birlikte düşük debi AVP salımının osmotik düzenlemesi üzerinde nonozmotik salımın egemenliğine neden olur ve kalp fonksiyonunu kötüleştirir.

Bu senaryoda, RAAS ve SSS aktivasyonundan sonra renel su retansiyonu meydana gelir (ozmotik AVP salımının supresyonuna neden olarak).

Kompanse KY'de, aşırı vazokonstriktör aktivitenin ters etkileri diğer değişiklikler ile dengelenir (vazodilatasyon gibi). Fakat dekompanseasyonda, dengesizlik oluşur (Osmotik AVP regülasyonuna göre nonozmotik uyarılma daha üstündür); kardiyak fonksiyonu kötüleştirir ve düşük kalp debisi osmotik AVP salımını, ödem ve hiponatremiyi uyarmaya devam eder.²⁰

Physiol 1994;267:H2245-H2254). Bundan başka, vazopressin V1 antagonistinin kardiyak debi üzerine etkisi, birlikte vazopressin V2 reseptör antagonisti verildiğinde daha fazladır (Şekil 5). Kalp yetersizliği olan farelerde vazopressin V2 antagonistinin kullanılması sağkalımı artırmıştır (*J Cardiovasc Pharmacol* 1986;Suppl 7: S96- S100). Bu nedenle, kalp yetersizliğinde vazopressin V1 reseptör antagonisti ve vazopressin V2 antagonistinin kombinasyonunun, tek başına kullanılmalarından daha etkili olacağı düşünülmektedir.

Natriüretik Peptidler

Atriyal natriüretik peptid, normalde atriyumda, daha az oranda da ventrikülde sentezlenen, atriyal distansiyon sırasında dolaşıma salınan, 28 aminoasitli bir peptittir (Bölüm 1.3). Kalp yetersizliği hastalarında, atriyal basıncın artmasıyla, plazma atriyal natriüretik peptid konsantrasyonları artar. Beyin veya B-tipi natriüretik peptid, primer olarak ventrikülde sentezlenen ve kalp yetersizliği hastalarında dolaşıma salınımı artan, 32 aminoasitli bir peptittir. Erken kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda beyin natriüretik peptid plazma konsantrasyonlarının artması nedeni ile, plazma beyin natriüretik peptid, kalp yetersizliğinde duyarlı bir diagnostik markerdir (ESC 2008 Heart Failure Guidelines).

Atriyal natriüretik peptid, etkisini böbrekler üzerinde temel olarak glomerullar ve toplayıcı kanallar seviyesinde göstermektedir. Glomerulde, efferent arteriolde konstrüksiyona, afferent arteriolde dilatasyona neden olur. Böylece glomerul filtrasyon hızını artırır. Toplayıcı kanallarda, sodyum reabsorbsiyonunu azaltır bu sayede ise sodyum atılımını da artırır. Atriyal natriüretik peptid aynı zamanda, renin ve aldosteron sekresyonunu inhibe eder.

Beyin natriüretik peptidin böbrek, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkileri, atriyal natriüretik peptid ile benzerlik göstermektedir.

Kalp yetersizliği hastaları ekzojen olarak verilen natriüretik peptidlerin natriüretik etkilerine dirençlidir (*J Clin Invest* 1948;76: 1362-74).

Bu direnç; renel natriüretik peptid reseptörlerinin azaltarak-düzenlemesinden (down regülasyondan), proksimal tubulde nötral endopeptidazlarla natriüretik peptidlerin artmış yıkımından ve proksimal tubulde artmış sodyum reabsorbsiyonu veya glomeruler filtrasyon hızının azalmasının sonucu toplayıcı kanallarda azalmış sodyum atılımından kaynaklanıyor olabilir (Şekil 4).

Pek çok gözlem, kalp yetersizliğinde natriüretik peptidlerin direncinde, azalmış distal sodyum atılımının rolünü desteklemektedir. Plazma atriyal natriüretik peptid konsantrasyonu ile ikincil haberci- hormon olan

rak diastolik disfonksiyonu kötüleştirir (*Arch Int Pharmacodyn* 1981;254: 304-16).

Sonuç olarak, kalp yetersizliği hastalarında, sentetik beyin natriüretik peptid infuzyonu, pulmoner kapiller kama basıncını, sistemik vasküler direnci azaltır ve kardiyak debiyi artırabilir.

Endotelial Hormonlar

Prostasiklin ve prostaglandin E, pek çok hücrede araşidonik asitten üretilen vazodilatör hormonlardır.

Temel olarak otokrin hormonlardır ve cinslerine bağlıdır, biri veya ikisi, glomeruler afferent arteriolde bulunur. Anjiotensin -II, norepinefrin ve renal sinir stimülasyonu, bu vazodilatör prostaglandinlerin sentezini artırır ve bunlar daha sonra bu üç uyarının vazokonstriktör etkilerini zayıflatır. Bu vazodilatör prostaglandinler, kalp yetersizliğinde meydana gelen nörohormon aracılı renal vazokonstrüksiyonu dengeleyebilmektedir.

Prostaglandin sentezinde anahtar bir enzim olan siklooksijenaz inhibitörü etkisi olan non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) verilen ciddi kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulması hatta akut böbrek yetersizliği gelişmesi bu görüşü desteklemektedir.

Nitrik oksid, prostasiklin ve prostaglandin E den daha güçlü bir vazodilatördür. Endotelial hücreler, yapışıl bir nitrik oksid sentaz enzimi içermektedirler. Kalp yetersizliğinde bu enzim aktivitesi azalmaktadır. Bu nedenle, kalp yetersizliğinde endotelial hücrelerde azalmış nitrik oksid sentezi nedeni ile, konsantrasyonları artmış olan anjiotensin -II, norepinefrin ve arjinin vazopressin gibi endojen vazokonstriktörlerin konstruktör etkisi, artmaktadır.

Endotelin en güçlü vazokonstriktörlerden biridir, bazı kalp yetersizliği hastalarında plazma endotelin konsantrasyonları artmıştır.

Yüksek plazma endotelin konsantrasyonları, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf III-IV kalp yetersizliği hastalarında kötü prognoz ile birlikte. Bununla beraber, kalp yetersizliğinde endotelinin sistemik ve renal vazokonstrüksiyona lokal (otokrin) etkisi sistemik (endokrin) etkisinden daha fazla katkıda bulunmaktadır.

Tümör nekrozis faktör gibi bazı sitokinlerin plazma konsantrasyonları da kalp yetersizliğinde artmıştır.

Tümör nekrozis faktör myokardiyal fonksiyonu baskılar ve sepsisli hastalarda tümör nekrozis faktör antikorlarının verilmesi, kardiyak fonksiyonu iyileştirmiştir. (Ancak klinik çalışmalarda < NYHA -II kalp yetersizliğini kötüleştirmiştir; KY'de kullanımı mutlak kontraindikedir). Tümör nekrozis faktör aynı zamanda, vasküler düz kaslarda nitrik oksid sentaz aktivitesini artırmaktadır.

SONUÇ

Yetersiz arteriyel dolum, düşük debili KY'de azalmış kardiyak debiden, yüksek debili KY'de ise azalmış periferel vasküler dirençten dolayı oluşmaktadır. Baroreseptör aracılı nörohormonal olayları başlatmaktadır:

Özellikle sempatik sinir sistemi aktivasyonu, Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve Vazopressinin nonosmotik salınımını başlatır ve böylece vital organlara doğru arteriyel perfuzyonu devam ettirmeye ve yönlendirmeye çalışır.

Uzun dönemde, bu nörohormonal etkiler, pulmoner ödem, hiponatremi, artmış kardiyak art- yük ve ön- yük ve kardiyak yeniden biçimlenme gibi zararlı etkileri oluşturabilir. Bu olaylar dizisi, **Şekil 7'**de anlatılmıştır.

Kalp yetersizliğinde yetersiz arteriyel dolumun uzun dönem sonuçlarının anlaşılması, diüretiklere ek olarak anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve β-adrenerjik-reseptör blokerleri gibi yararlı tedavilere önderlik etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization for heart failure in the United States, 1973-1986: evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990; 150:769-73.
2. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:1065-72, 1127-34. [Erratum, *N Engl J Med* 1989; 320:676.]
3. *Idem*. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155-9.
4. *Idem*. A unifying hypothesis of body fluid volume regulation: the Lilly Lecture 1992. *J R Coll Physicians Lond* 1992;26: 295-306.
5. Gilmore JP. Contribution of baroreceptors to the control of renal function. *Circ Res* 1964;14:301-17.
6. Schrier RW, Berl T. Mechanism of effect of alpha adrenergic stimulation with norepinephrine on renal water excretion. *J Clin Invest* 1973;52:502-11.
7. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236:F321-F332.
8. Abraham WT, Port JD, Bristow MR. Neurohormonal receptors in the failing heart. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds. *Heart failure*. New York: Churchill Livingstone, 1997:127-41.
9. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
10. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
11. DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neural control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol* 1988;254: R1017-R1024.

12. 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.
13. CIBIS II Investigational Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
14. 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.
15. Francis GS, Benedict C, Johnston 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.
16. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1659-66.
17. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in heart failure. *NEJM* 1999;341:577- 85
18. Fekler GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor MC. Pathophysiology of Acute heart failure-is it all about fluid accumulation?. *Am Heart J* 2008;155:9-18
19. Cas LD, Bristow MR. Pathophysiology of acute heart failure- it is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J* 2008;155: 1-5
20. Thierry HL, Claudia S. Vasopressin dysregulation: Hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. *International Journal of Cardiology* 120 (2007) 1-9

B. KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİNDE ALDOSTERON

Aldosteron yaklaşık 50 yıl önce kan ve idrardan izole edildi, adrenal kaynaklı olduğu açıklandı ve steroid yapısı tanımlandı. Böbrekler, barsaklar, ter ve tükürük bezlerinden sodyum reabsorpsiyonu ve potasyum atılımı etkileri nedeni ile mineralokortikoid olarak isimlendirilir. Diyetle sodyum eksikliği durumunda sodyum ve su kaybının önlenmesindeki fizyolojik rolü günümüzde net olarak açıklanmıştır. Konjestif kalp yetersizliği, siroz ve nefrotik sendromda sodyum tutulumuna katkısı bilinmektedir.¹⁻³ Geçtiğimiz 20 yıl boyunca çok fazla önemsenmeyen aldosteronun fizyolojik öneminin anlaşılması, ACE inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması ve bunların anjiyotensin-II'nin eliminasyonundaki olası rolleri ve adrenal gudden aldosteron üretiminin önemli bir belirleyici olması ile mümkün olmuştur. Son zamanlarda aldosteron ve onun konjestif kalp yetersizliğindeki rolü ile ilgili kanıtlar önem kazanmıştır⁴⁻⁶ (Şekil 8).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Vücutta tuz, ekstraselüler sıvıdan sağlanmaktadır. Her arteriyel vurumla kanın mikrodolaşımın değişim damarlarına atılması, fazla miktarda tuz akımına neden olmakta ve bu da ekstra selüler sıvıda dinamik denge- nin devamını sağlamaktadır.

Kalp yetersizliğinde, azalmış kan akımını paylaşmada organlar arasında yarış hali ortaya çıkmaktadır. Özellikle, egzersiz sırasında, iskelet kaslarının çalışması sırasında meydana gelen vazodilatasyon, böbrekleri almakta oldukları kan akımından mahrum bırakmaktadır.

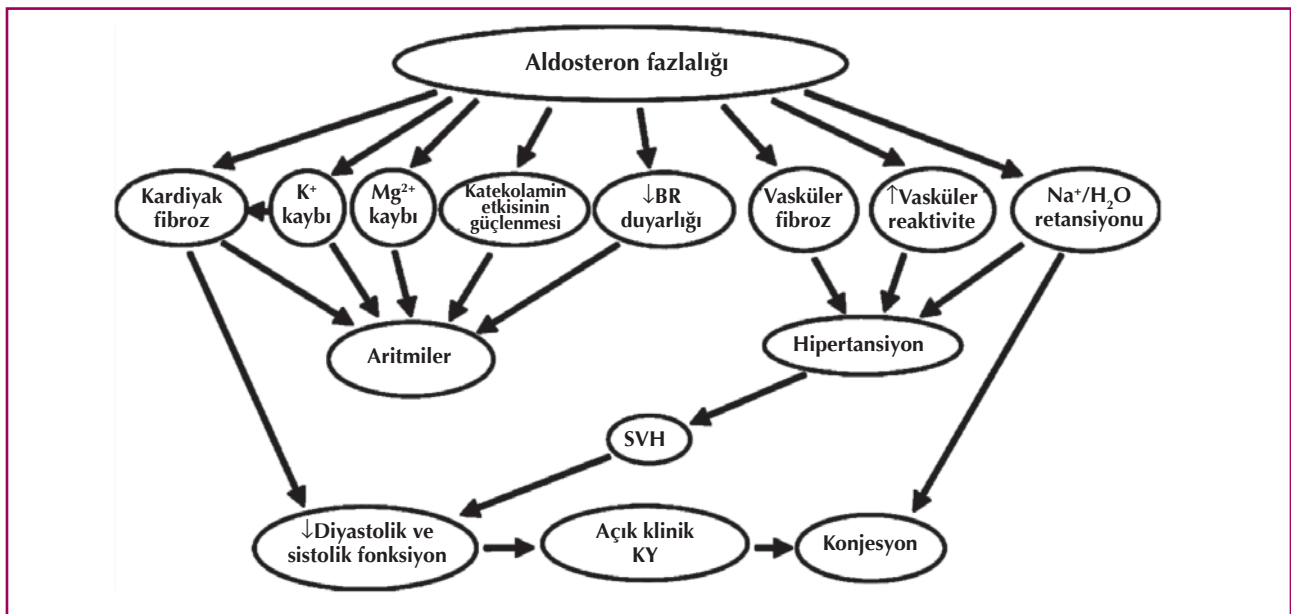
Memelilerde, su ve tuz dengesinin normal regülasyonu, negatif "geribeslenme (feed-back) döngüsü" ile işleyen çok çeşitli duyu-algılayıcıları ve kontrollerini içermektedir. Renal perfüzyon ve tubuler sodyum atılımının duyu-algılayıcıları böbrekte bulunurlar ve effektor hormonlar (Renin gibi) endokrin organlardan üretilir. Bunların arasından anahtar rolü olan Renin, distal tubuldeki makula densenin komşuluğunda bulunan afferent arteriollerde dizilmiş jukstaglomeruler hücrelerden salgılanmaktadır.^{9,10}

Aldosteron adrenal bezlerde üretilir (Şekil 9). Renin, karaciğerde sentezlenen anjiyotensin peptid prekursoru olan anjiyotensinojenin 4 aminoasitini ayırır ve onu biyolojik olarak dekaeptid olan anjiyotensin-I'e çevirir. Endotelial hücrelerin plazma membranına bağlı olan anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-I'in 2 aminoasitini ayırır ve onu anjiyotensin-II'ye dönüştürür.

Anjiyotensin-II nin, dolaşımdaki dengenin sürdürülmesinde çok önemli etkileri vardır. Renal ve sistemik dolaşımdaki arteriollerde konstrüksiyon yapar ve nefronun proksimal segmentinden sodyum reabsorpsiyonunu sağlar.

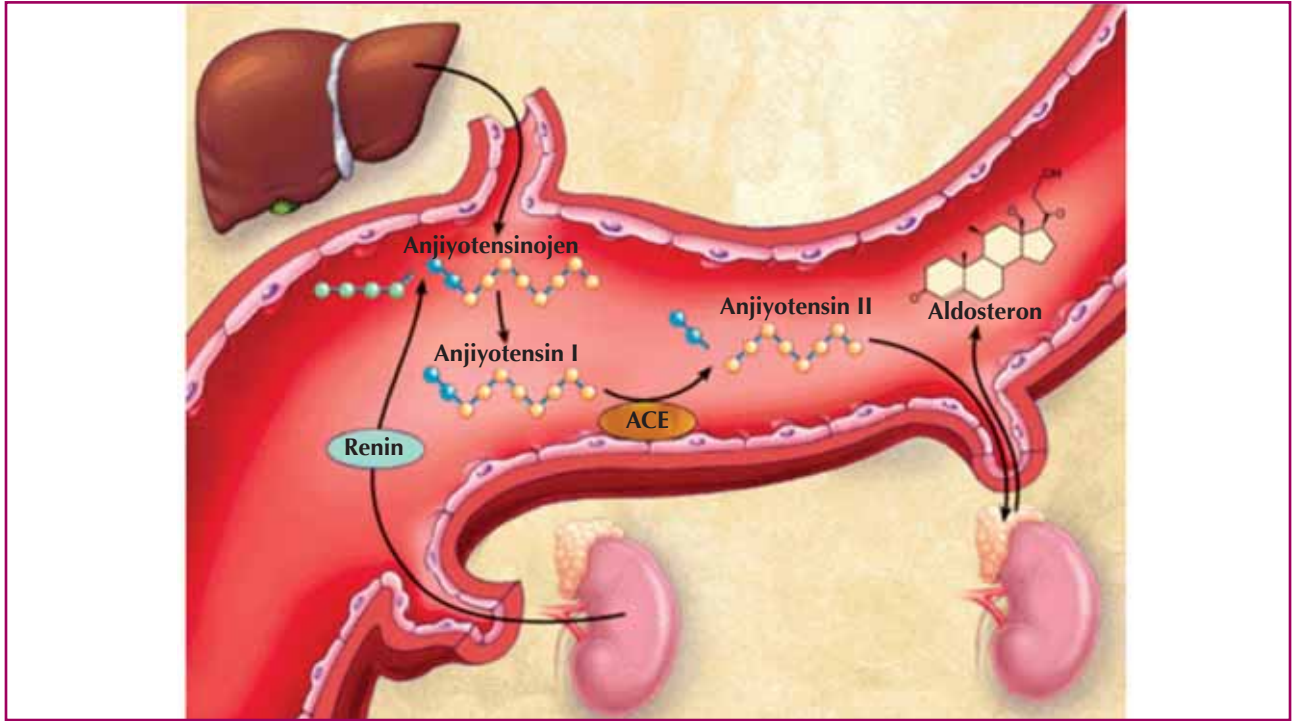
Ayrıca, nefronun distal segmentinde, barsaklarda, tükürük ve ter bezlerinde sodyum reabsorpsiyonu yapar (potasyum ile yer değiştirerek), aldosteronun adrenal korteksten salgılanmasını uyarır.

Renin salgılanmasındaki değişiklikler, sodyum ve su alımındaki değişikliklere cevap olarak meydana gelmektedir. Su ve tuz alımı olduğunda renin sekresyonu inhibe olur, olmadığında aktive olur.¹¹ Bu sistemin akti-



ŞEKİL 8. Kötü ve olumsuz etkilere sebep olabilen muhtemel aldosteron mekanizmaları (Exp Pharmacol Physiol 2001;28: 783-91).

BR: Baroreseptör, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi²¹



ŞEKİL 9. Renin-angiotensin aldosteron sistemi. Bütün anjiotensin peptidlerinin prekursoru olan anjiotensinojen, karaciğerde sentez edilir. Dolaşımda afferent renal arteriollerin jukstaglomeruler hücrelerinden salgılanan renin tarafından parçalanır.

Renin anjiotensinojenden 4 aminoasit ayırarak anjiotensin I'ı oluşturur.

Daha sonra anjiotensin I, endotelial hücrelerin membranına bağlı bulunan enzim olan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiotensin II'ye çevrilir.

Anjiotensin 2 adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasından Aldosteron üretimini uyarır. Aldosteron üretimi aynı zamanda potasyum, kortikotropin, katekolaminler (örn: norepinefrin) ve endotelin tarafından da uyarılmaktadır. (*N Eng J Med* 2001;345:1690)

vasyonunda periyodik bir işleyiş vardır. Besin alımına bağlı olarak bu günlük olabilir veya açlık gibi su ve besin yokluğunda günlerce sürebilir. Renal perfüzyonun azaldığı durumlarda (renal hipoperfüzyon), normalde dik pozisyona geçme veya ayakta durma ile azalabilir ve renin sekresyonunu uyarır.¹²

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, diyare, kusma, yüksek ısıli ortamlarda yoğun ve uzamış terleme gibi tuz ve su kaybına neden olan durumlarda dolaşımın dengesini korur. Sistemik efektor-hormonların plazma konsantrasyonları, intravasküler volumun ve renal perfüzyonun azalmasına cevap olarak hızla yükselir. Anjiotensin-II, intravasküler volumun azaldığı durumlarda aldosteron üretiminin temel uyarıcısıdır.^{1,13}

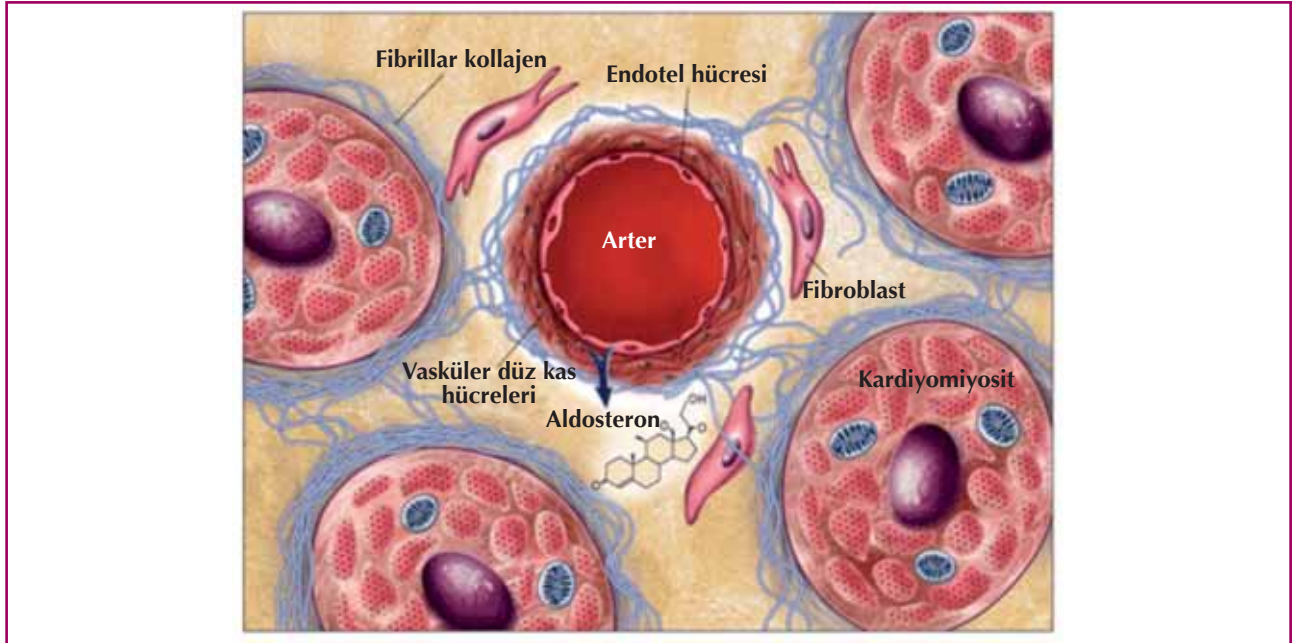
Aldosteron üretiminin bir diğer major fizyolojik uyarıcısı potasyumdur; aldosteron sekresyonu, potasyum dengesi için gereklidir çünkü, aldosteron idrar, feçes, tükürük ve terle potasyum atılımını artırabilir.^{14,15} Böylece, yüksek potasyum alımında, aldosteron hiperkalemiden korunmaya yardım eder. Örneğin, yüksek potasyum içeren yiyeceklerin tüketilmesi veya iskelet kaslarından potasyum salınımına neden olan şiddetli

fiziksel aktivite sonrasında aldosteron sekresyonu artar. Aldosteronun potasyum dengesindeki önemi, aldosteron eksikliği olan hastalarda (Addison's disease) en belirgindir. Bu hastalarda, genellikle hiperkalemi vardır ve mineralokortikoid tedavisi ile geri döndürülebilir.¹⁶

Aldosteron üretiminin önemli bir uyarıcısı da potasyumdur.

Anjiotensin-II ve aldosteronun su ve tuz dengesine ayrı ayrı etkilerine ek olarak, dolaşımın dengesinin devamlılığı ile ilgili başka önemli endokrin etkileri de vardır. Koagülasyona katkıda bulunurlar, özellikle "plazminojen aktivator-inhibitör" üretimini artırarak, kanama bölgesinde trombosit agregasyon ve aktivasyonuna neden olur¹⁸, intravasküler volumun azalması ile arteriyel basıncı korumak için sistemik arteriollerini kasarak susamayı uyarır.

Anjiotensin-II ve aldosteron, aynı zamanda doku zedelenmesini takiben inflamatuvar ve onarım sürecinin düzenlenmesinde de rol alır. Bu güç nedeni ile, bunlar, sitokin üretimini, inflamatuvar hücre adezyonunu ve kemotaksisini uyarır; tamirin olduğu yerde makrofajları aktive eder ve fibroblast gelişimini ve skar dokusunun



ŞEKİL 10. İntromyokardiyal koroner arterlerde, endotelial ve vaskuler düz kas hücreleri tarafından ekstraadrenal aldosteron üretimi (N Engl J Med 2001;345:1692).

formasyonunu devam ettiren tip-1 ve tip-3 fibriller kolajen sentezini uyarır.

Bir dokudaki hücrelerden sentezlenen bir madde, dönüp aynı veya diğer farklı hücrelerde etkisini gösterebilir, bunlara sırasıyla otokrin veya parakrin özellikler denmektedir.

Son çalışmalar, aldosteron sentaz haberci RNA'nın (mRNA) varlığını göstermiştir; bunun aktivitesi, kalp ve kan damarlarındaki endotelial ve vaskuler düz kas hücrelerinden aldosteron üretimi ile ilişkilidir (Şekil 10).

Kalpde aldosteronun üretimi, anjiyotensin-II ve diyetteki sodyum ve potasyum değişiklikleri ile düzenlenmektedir. Lokal olarak üretilen aldosteronun fizyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir. Fakat erken bulgular, myokard infarktüsü sonrası doku tamirine (rejenerasyon) katkıda bulunabileceklerini düşündürmektedir.

Aldosteron ve Konjestif Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

60 yıl kadar önce, konjestif kalp yetersizliği olan hastaların idrar ve plazmasında, sodyum tutucu aktiviteye sahip bir madde bulundu, bu buluş, konjestif kalp KY'nin patogeneğinde böbreğin rolüne dikkat çekti. Bu madde, intravasküler volüm artışı ve kilo alımının yer aldığı KY'nin başlangıç aşamalarında daha belirgin olmaktadır. Böylece, ekstraselüler volüm artışını oluşturan su ve tuz tutulumu ile volüm kaybı önlenmektedir.

Daha sonra, renal hemodinamik ile ilgili çalışmalar; glomeruler filtrasyonda daha ciddi bir azalma ile

birlikte renal kan akımındaki anlamlı azalmayı ve korunmuş ve artmış filtrasyon fraksiyonunu ortaya çıkarmıştır.

Sodyum tutulumu sadece idrarda değil, feçes, ter ve tükürükte de belirgindir, bu da yaygın sodyum ihtiyacını işaret etmektedir. Pek çok değişikliğe aracılık eden bu "tuz-aktif madde"ye başlangıçta *elektrokortin* denmiş ancak, daha sonra, adrenal orijini ve 18 aldehid steroid yapısı nedeniyle adı Aldosteron olarak isimlendirilmiştir.

Kalp yetersizliğinde, idrar ve plazmada miktarı oldukça artmış aldosteronun varlığı, renal ve ekstrarenal alanlarda sodyum ve su tutulumu ile korelasyon göstermektedir.

Diyetlerinde normal miktarlarda tuz bulunan normal olgularda, aldosteronun sekresyon hızı günde 100-175 µg (227-485 nmol) dır. KY hastalarında aldosteron sekresyon hızı 400-500 µg/gün (1100-1400 nmol/gün) e kadar artabilir.³⁴ Normal tuz alımı olan normal olgularda plazma aldosteron değerleri 5-15 ng/dl (139-416 pmol/L) aralığındadır, konjestif kalp yetersizliği hastalarında ise 300 ng/dl (8322 pmol/L)'ye ulaşabilir. Bu konsantrasyon sodyum alımı oldukça kısıtlı olan normal olgularda da benzerdir.

Konjestif KY hastalarında aldosteron sekresyonu pek çok uyarı ile düzenlenir. Bunlara anjiyotensin-II ve serum potasyum konsantrasyonundaki artış dahildir. Normal olgularda, kortikotropinin, aldosteron üretiminde kısa ömürlü ve ihtiyari bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla beraber, konjestif KY hastalarında, plazma

kortikotropin konsantrasyonları, yüksek plazma kortizol konsantrasyonlarının sonucu olarak kronik olarak artmış olabilir ve böylece aldosteron sekresyonunun artışına katkıda bulunabilir. Konjestif kalp yetersizliği hastalarında, dolaşımdaki katekolaminler, endotelinler ve arjinin vazopressin aldosteron sekresyonuna küçük, ilave etkiler sağlayabilir.

Konjestif kalp yetersizliği hastalarında, aldosteronun karaciğerdeki metabolik klirensinin azalması da, plazma konsantrasyonlarının artmasına katkıda bulunur. Normal olgularda, aldosteronun hepatik klirensi, karaciğerden "ilk geçişte" tamamlanmaktadır, bu nedenle hepatik venöz plazmada aldosteron ya çok az miktarda bulunur ya da hiç bulunmaz. Konjestif KY hastalarında hepatik perfuzyonun azalması nedeni ile aldosteron klirensi de azalmıştır; bu problem, dik pozisyona gelmek veya ayakta durmakla alevlenmektedir. Aldosteronun konjestif KY ve diğer ödematöz durumların patofizyolojisindeki önemi, bu hastalardaki aldosteron reseptor antagonisti tedavinin ödemi azaltmadaki etkinliği ile desteklenmektedir.

Konjestif KY hastalarında, plazma renin aktivitesi ve plazma anjiotensin-II konsantrasyonu artmıştır. Sonuncusu, nefronun proksimal segmentinden sodyum reabsorbsiyonunu teşvik eder ve selektif olarak efferent renal arteriolun tonusunu artırır. Aldosteron distal kortikal toplayıcı kanallardaki hücrelerde sodyum reabsorbsiyonunu teşvik eder ve böylece konjestif kalp yetersizliğinde üriner sodyum tutulumu neredeyse tam olur.

Aldosteronun azalmış sodyum atılımı, hipokalemi ve hipomagnezemi gibi klasik mineralokortikoid özelliklerine ek olarak, konjestif KY'nin patofizyolojisine katkısı olan başka olumsuz etkileri de vardır. Bu etkiler, koroner ve renovasküler yeniden şekillenme, endotelial hücre ve baroreseptör disfonksiyonu ve kalp-hızındaki değişiklik ile beraber olan myokardiyal norepinefrin "uptake" nin inhibisyonudur.

Distal nefronun kortikal toplayıcı kanallarındaki hücreler, aldosteronun klasik hedef hücreleridir. Bu hücrelerde sodyum reabsorbsiyonunu ve potasyum sekresyonunu uyarmasına ek olarak, aldosteronun, böbrek morfolojisi üzerine tuz-bağımlı etkileri de vardır.

Normal sodyum alımı olan hayvan çalışmalarında, uninefrektomi sonrası, kalan böbrekte, distal ve toplayıcı tubüllerde hipertrofi ve hiperplazi sonucu nefronlarda, büyüme olmaktadır. Bu büyüme, böbreğin fonksiyonu ve ağırlığında artış ile sonuçlanmaktadır. Benzer şekilde, sodyumdan kısıtlı veya yüksek potasyum içeren diyet de aynı hücrelerin boyutu ile böbrek kitlesini artırmıştır. Bu hücrelerdeki büyüme, diyetdeki potasyumun azaltılması, sodyum atılımını artıran, sodyum-proton değişimi inhibitörü olan amiloridle veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile önlenabilir.

Aldosterona karşı toplayıcı kanal hücrelerinde meydana gelen morfolojik değişiklikler, geçicidir ve, artmış

Na/K ATPaz mRNA dışavurumu (ekspresyon) ve bu hücrelerde artmış enzim aktivitesi ile ilişkilidir. Bu enzim, bu hücrelerdeki sodyum ve potasyumun elektrokimyasal gradientinin sürdürülmesini sağlar, böylece intravasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki osmolarite ve iyon içeriğinin korunması sağlanır. Epitelial hücrelerdeki bu mineralokortikoid aracılı büyüme, sodyum pompasına bağımlı olup epitelial hücrelere sodyum girişine dayanmaktadır. Bu hücrelere sodyum kanalla veya sodyum-proton değişimi ile sodyum girişi olmaktadır.

Sodyum, Aldosteronun uyardığı Na/K-ATPaz ekspresyonu ve aktivitesi için gerekli bir modulatordur.

Uninefrektomi yapılan ve diyetle sodyum ile birlikte deoksikortikosteron veya aldosteron verilen farelerde hipertansiyon ve beraberinde nefroskleroz, kalp ve sistemik organların küçük arterlerinde ve arteriollerde perivasküler fibroz gelişmiştir. Aldosteronun bu vasküler yeniden şekillenme üzerindeki etkileri, fibroz dokuda, ilgili damarların perivasküler aralığında, fibroblastların ve inflamatuvar hücrelerin ortaya çıkması ve replikasyonunun sonucu olarak olmaktadır. Morfolojik olarak ayırt edilemez bir yeniden-şekillenme, KY olan insan kalbinde de meydana gelmektedir ve bu değişiklikler, kalbin elektriksel ve mekanik fonksiyonlarında ve koroner vazodilatör rezervde pek çok yan etki ortaya çıkarmaktadır.

Morfolojik çalışmalar göstermektedir ki, hayvanlar ve insanlarda kronik mineralokortikoid fazlalığı (tuz yüklenmesi ile beraber), atriyum ve ventriküllerde, beraberinde böbreklerde ve diğer organlarda fibrozise neden olabilir. Bu nedenle aldosteron, organlarda yeniden şekillenmeyi ve fibrozisi başlatabilir. Gerçekten, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin her bir efektor hormonu, vasküler yeniden-şekillenmeye birbirinden bağımsız olarak katkıda bulunabilir.

Aldosteronun vasküler yeniden-şekillenme üzerindeki önemi, spriolakton kullanılan yeni çalışmalarla gösterilmiştir.

Vasküler yeniden şekillenmeye önderlik eden aldosteronun bu büyümeyi teşvik edici etkileri, sodyum bağımlıdır, aldosteronun fibroblastlara sodyum girişini artırdığı düşünülmektedir. Bunu kısmen, önceden var olan havuzlarda sodyum pompalarını aktive ederek veya iyileştirerek (hızlı adaptasyon), bu pompaları hücre membranına egzozitozla yerleştirerek yapar.

Fibroblastlardaki büyüme ve kollajen sentezi aynı zamanda aldosteron bağımlı Na/K ATP'azın transkripsiyonel düzenlenmesini de içerir. Bu, pompanın, genin promoter bölgesindeki hormon-cevap elementinin reseptör-ligand kompleksi ile etkileşimine ihtiyaç göstermektedir (yavaş adaptasyon).

Yüksek tuz diyeti ile beslenmiş ve deoksikortikosteron verilmiş farelerin, kalp, aorta ve iskelet kaslarındaki

Na/K ATPazın α_1 ve β alt birimlerinin mRNA konsantrasyonları artmıştır. Bu artış hipertansiyonla ilişkisizdir, deoksikortikosteron düşük sodyum diyeti ile birlikte verildiğinde meydana gelmez.

Konjestif Kalp Yetersizliği ve Tuz Açlığı Sendromu

Konjestif KY hastalarında, tuzdan fakir diyet olmadığında veya intravasküler volumun azalması durumunda RAAS uygunsuz biçimde aktive olur ve patolojik etkileri ortaya çıkarır. İntravasküler ve ekstrasvasküler volumde yersiz artışa ve kalp, böbrekler ve diğer organlarda fibrozise neden olur. Bu istenmeyen sonuçlar, konjestif KY'nin progresif doğasına katkıda bulunur. Bu kötü klinik gidiş, tekrarlayan semptomatik yetersizlik epizodları ve ani kardiyak ölümü içermektedir.

Konjestif KY, “**konjese organlardan ve hipoperfüze dokulardan kaynaklanan işaretler ve semptomlar grubunu**” içermektedir. Bozulmuş ventriküler fonksiyonla başlar, ancak su ve tuz tutulumu ile sonuçlanan pek çok olay ile takip edilir.

Sodyum tutulumunun rolu nedeniyle konjestif KY'nin ciddiyeti, akut KY hastalarında olduğu gibi (örn; miyokard infarktüsü sonrası) sistolik ve diastolik pompa fonksiyonunun göstergeleri ile ölçülemez. Sadece klinik kalp yetersizliği olan hastalarda değil, kronik sistolik ventriküler disfonksiyonu olarak tanımlanmışlarda da, konjestif kalp yetersizliği vardır.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sistemik kan akımı veya dağılımını öngöremez, bu nedenle renin anjiotensin aldosteron sistem aktivasyonu ile sonuçlanan renal perfuzyonu da öngöremez. Azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar, egzersiz dispnesi, ağır kas hareketleri sonrası olan yorgunluk gibi intravasküler ve ekstrasvasküler volumda artış işareti içermeyen kompense KY'ye sahip olabilirler. Sistolik disfonksiyonu olan hastaların bu semptomları istirahat ve hafif egzersizde olmaya başladığı zaman artık dekompanse KY vardır. Kompense KY olan hastaların idrarlarındaki sodyumun potasyuma oranı gerilmiş atriyum ve ventriküllerden salgılanan natriüretik peptidler nedeniyle 1.0 dan fazladır (**Şekil 11**).

Dekompanseasyon, renal perfuzyonda orta-belirgin azalma olduğunda ortaya çıkar. Plazma renin aktivitesi artar ve anjiotensin-II artışı ile sonuçlanır ve aldosteron üretimi natriüretik peptidlerin etkisini geçersiz kılar. Üriner sodyum tutulumu neredeyse tama yakındır (örn: sodyum/potasyum oranı 1,0'dan küçük) ve intravasküler ve ekstrasvasküler volum artmıştır.

5 kıtadan 19 ülkede yürütülen, orta-ciddi veya ciddi kalp yetersizliği olan 1660 dan fazla hastanın alındığı uluslararası bir çalışmada (Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması **RALES**), plasebo ile karşılaştırıldı-

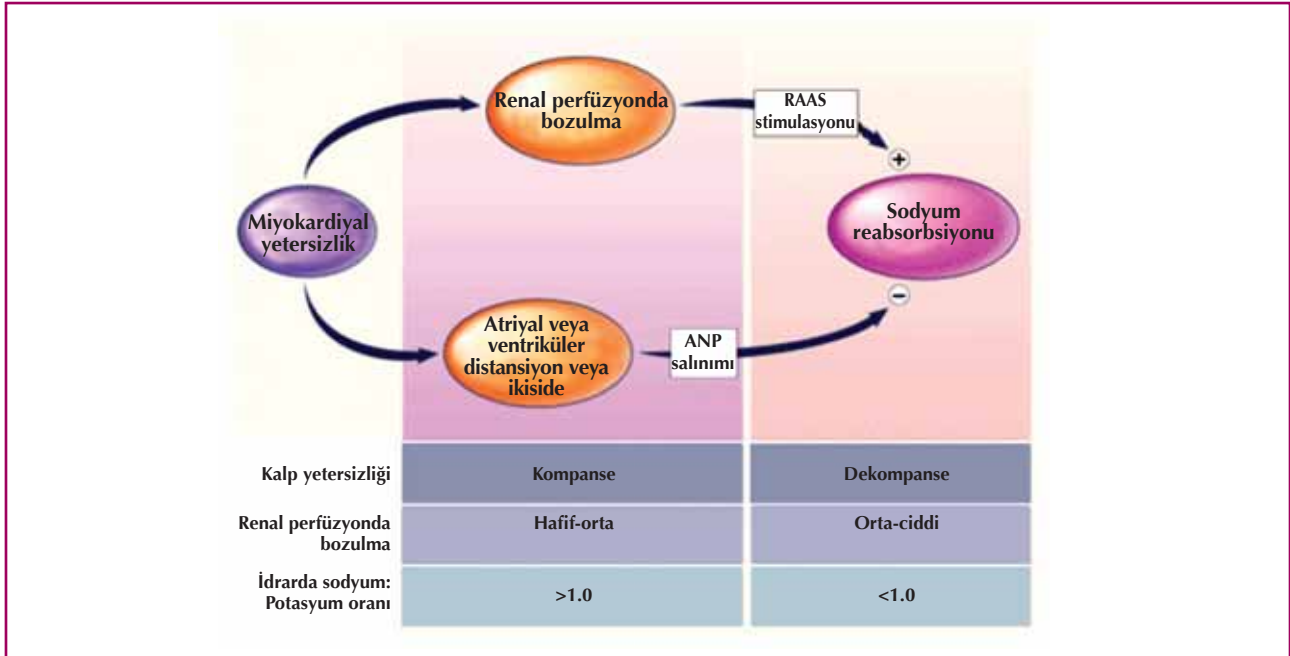
ğında, ACEİ ve kıvrım diüretiklerine ek olarak spironolakton (günde 25 mg) ile tedavi edilenlerde, herhangi bir nedenden ölüm oranında %30 azalma saptandı (**Tablo 2**). Ek olarak, ani kardiyak ölüm, progresif kalp yetersizliğine bağlı ölüm ve semptomatik kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda da benzer azalmalar vardı (Bölüm 1.2). Bu çalışmaya alınan hastaların bazal serum kreatinin konsantrasyonu 2,5 mg/dl (221 nmol/L) den küçüktü; spironolakton alan hastaların %2'sinden azında ciddi hiperkalemi meydana gelmiştir.

Bu olumlu sonuçlar, aldosteronun etkilerinin tümü olmasa da çoğunluğu etkisinin antagonizması sonucu gibiydi sonuçta; aldosteron konjestif kalp yetersizliğinin patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.

Aldosteronun organ fibrozisini başlatmasındaki rolünün değerlendirilmesinde, yakın zamanda yayınlanan RALES in alt grup çalışmalarının sonuçları ilginçti. Bu alt grup çalışmasında; 261 hastada kollajen sentezinin serum markerları seri olarak ölçüldü (*Circulation* 2001;103:476). İnsanlarda ve farelerde kollajen sentez markerları ile kardiyak fibrozisin morfolojik kanıtı korelasyon göstermiştir (*Circulation* 2000;101:1729-35). Bu markerlardan biri olan tip 3 kollajenin N-terminal propeptidi hastaların çalışmaya dahil edilmesi sırasında ölçüldü ve serum konsantrasyonları, artmış ölüm ve hastaneye yatış riski ile korele bulunmuştur. Bu bulgu, hem iskemik hem de idiopatik dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda bu propeptidin bağımsız bir öngördürücü olduğunu doğrulamış ve önemini artırmıştır.

6 ayda, plasebo grubunda, kollajen sentezi ve diğer markerlarının düzeyleri aynı veya bazal değerlere göre daha yüksekti. Fakat, spironolakton alan hastalarda sağ kalımın iyileşmesi, serum propeptid konsantrasyonlardaki azalma ile ilişkilidir. İskemik kalp hastalığına bağlı semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda, yüksek doz spironolaktonun da serum propeptid konsantrasyonlarında azalma yaptığı bildirilmiştir (*Cardiovasc Res* 1997;35: 30-4). Bu bulgular ayrıca, kalp yetersizliğinde fibrozisin ve doku kollajen döngüsünün önemini vurgulamaktadır ve spironolakton yapısı yeniden şekillenmeyi azalttığını göstermektedir.

- Bugün, konjestif kalp KY olan hastaların standart tedavisinde, düşük doz spironolakton ACEİ ve kulp-diüretik ile birlikte, digoksin olsun veya olmasın tedavide bulunmalıdır. Bu kombinasyon tedavisinin başlangıcında ve sonrasında düzenli olarak serum potasyum ve kreatinin değerleri ölçülmelidir (Bölüm 1.2). Kıvrım diüretiklerinin kalitürez etkisi nedeniyle tedaviye eklenen potasyum, aldosteron sekresyonunu veya etkisini azaltan bu ilaçların başlanması ile birlikte artık verilmemelidir (Bölüm 2.1). Aldosteron ilişkili vasküler yeniden-şekillenmede gerekli bir modulator olan sodyumun önemi nedeniyle, diyetle sodyum kısıtlanmasının ciddiyeti kanıtlanmıştır.



ŞEKİL 11. Üriner sodyum tutulumunun olup olmamasına göre gösterilmiş kompanse ve dekompanse kalp yetersizliği, intravasküler ve ekstrasvasküler hacim artışının işaretleri ve semptomları ile birlikte. Renal perfüzyonda hafif-orta azalma ile birlikte olan kompanse kalp yetersizliğinde, gerilmiş atriyumdan atriyal natriüretik peptid (ANP) gibi natriüretik peptidler salınmaktadır. Bunlar sodyum atılımını uyarır (geri emilimi azaltarak, **eksi işareti**). Bu nedenle üriner sodyum potasyum oranı 1,0 dan büyüktür. Renal perfüzyonda orta-ciddi azalma ile birlikte olan dekompanse kalp yetersizliğinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur ve natriüretiklerin etkisini sonlandırır ve nerdeyse tama yakın üriner sodyum geri emilimi sağlar (**artı işareti**) ve üriner sodyum potasyum oranı 1,0 dan küçük olur. Yayıncının izni ile Weber ve Villarreal 74 den çoğaltılmıştır. (*N Engl J Med* 2001;345:1695)

Diğer taraftan, diüretik tedavisi ile birlikte ciddi tuz kısıtlaması, volum azalmasına ve RAAS aktivasyonuna neden olabilir. Bu nedenle, konjestif kalp yetersizliği hastalarında optimal günlük sodyum düzeyi bilinmemektedir.

Sonuç

Memelilerde, terleme, kusma, diare ve hemoraji ile doku yaralanması gibi hayatı tehdit edici şartlar için adaptasyon mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlardan birisi RAAS aktivasyonudur. Konjestif kalp yetersizliği duru-

munda bu aktivasyon uygunsuzdur. Bu durum, miyokard yetersizliği gerçekleştiğinde belirgin tuz tutulumu sonucunda klinik bir sendrom olarak başlamaktadır.

- Aldosteronun bu renal ve ekstrarenal sodyum ve su tutulumu (potasyum atılımında artma) ve kalp ve diğer organlarda vasküler yeniden şekillenmeyi uyarması gibi uzun dönem olumsuz etkileri, KY'nin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki hormonların etkisi veya üretimi ile ilgili farmakolojik giri-

TABLO 2. RALES çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında, spironolakton alan hastalarda kalp ile ilgili hastalıklar, kardiyak nedenli ölüm ve ölüm riskindeki azalma (*N Engl J Med* 1999;341:709-17)

Değişkenler	Plasebo (N = 841)	Spironolakton (N = 822)	Risk Azalması (%)	P Değeri
Ölüm	386	284	30	<0.001
Kardiyak sebeplerden ölüm	314	226	31	<0.001
KY'nin ilerlemesi	189	127	36	<0.001
Ani ölüm	110	82	29	0.02
Kardiyak sebeplerle hastaneye yatış	336	260	30	<0.001
KY'nin kötüleşmesi	300	215	35	<0.001

şimler, konjestif kalp yetersizliğinin tedavisinde önemli bir unsurdur. Bu hastalarda ACEİ nin yararlılığı onaylanmıştır. Anjiotensin reseptör antagonistlerinin de aynı şekilde ispatlanmıştır.

- Son olarak RALES çalışması, konjestif kalp yetersizliği hastalarında ACEİ ve kıvrım diüretikleri ile kombine edilen aldosteron reseptör antagonistlerinin etkinliğini gösteren güçlü kanıtlar sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Davis JO. The physiology of congestive heart failure. In: Hamilton WF, ed. Handbook of physiology: a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts. Section 2. Circulation. Vol. 3. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1965:2071-122.
2. Coppage WS Jr, Island DP, Cooner AE, Liddle GW. The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. J Clin Invest 1962;41:1672-80.
3. Luetscher JA Jr, Johnson BB. Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. J Clin Invest 1954;33:1441-6.
4. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991;83:1849-65.
5. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Card Fail 1996;2:47-54.
6. 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;341:709-17.
7. Harris P. Evolution and the cardiac patient. Cardiovasc Res 1983;17:373-8.
8. Smith HW. Renal physiology. In: Fishman AP, Richards DW, eds. Circulation of the blood: men and ideas. New York: Oxford University Press, 1964:545-606.
9. Harris P. Evolution and the cardiac patient. Cardiovasc Res 1983;17:437-45.
10. Nishimura H. Comparative endocrinology of renin and angiotensin. In: Johnson JA, Anderson RR, eds. The renin-angiotensin system. Vol. 130 of Advances in experimental medicine and biology. New York: Plenum Press, 1980:29-77.
11. Villarreal D, Freeman RH. 'Til death do us part: a case of failed affection. Cardiovasc Res 1995;30:27-30.
12. Cohen EL, Conn JW, Rovner DR. Postural augmentation of plasma renin activity and aldosterone excretion in normal people. J Clin Invest 1967;46:418-28.
13. Tobian L. Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension. Physiol Rev 1960;40:280-312.
14. Silva P, Brown RS, Epstein FH. Adaptation to potassium. Kidney Int 1977;11:466-75.
15. Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. Vol. 2. New York: Raven Press, 1995: 1763-96.
16. Liddle GW. Physiology of aldosterone. In: Addison GM, Wirenfeldt Asmussen N, Corvol P, et al., eds. Aldosterone antagonists in clinical medicine. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978:91-7.
17. Okubo S, Niimura F, Nishimura H, et al. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. J Clin Invest 1997;99:855-60.
18. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. J Clin Invest 1995;95: 995-1001.
19. Weber KT. Hormones and fibrosis: a case for lost reciprocal regulation. News Physiol Sci 1994;9:123-8.
20. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. NEJM 2001;345 1689-97
21. Krishna K, Gaddam M, Eduardo P, Saima H, and David AC. Aldosterone and Cardiovascular Disease. Curr Probl Cardiol 2009;34:51-84.
22. Thierry HL, Claudia S. Vasopressin dysregulation: Hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. International Journal of Cardiology 120 (2007) 1-9
23. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. N Engl J Med 2003;348: 2007-18.

Okunulması Tavsiye Edilen Kaynaklar

SOL VENTRİKÜL REMODELLİNGİ

(Yeniden Biçimlenme)

"PostMİ veya kırılmış kalbin Dramı"*

(* evre B KY)

Ventriküler remodelling görüşüne ilk kez 1985'de odaklanılmıştır; farelerin koroner arterin bağlanması sonrasındaki oluşan artmış SV dilatasyonu ve bozulmuş SV fonksiyonunun sebep ve şekilleri araştırılmıştır (Şekil 12).

Bu araştırmacılar ventrikül mimarisindeki değişiklikleri *"remodelling"* olarak sunmuşlardır (Lancet 2006; 367:356-67).

- Post-infarkt remodelling, 1990'da; *"ventrikül topografisinde infarktüstüden sonra akut ve kronik oluşan değişiklikler diye tanımlanmıştır"* ve önemli tedavi hedefi olarak belirtilmiştir.

Bundan sonra, diğer kalp hastalıklarının sebep olduğu mekanik streslere (basınç ve volüm yüklenmesi) ce-

vap olarak meydana gelen normale göre değişik ventriküler patolojilerin tanımında da bu görüş kullanılmıştır.

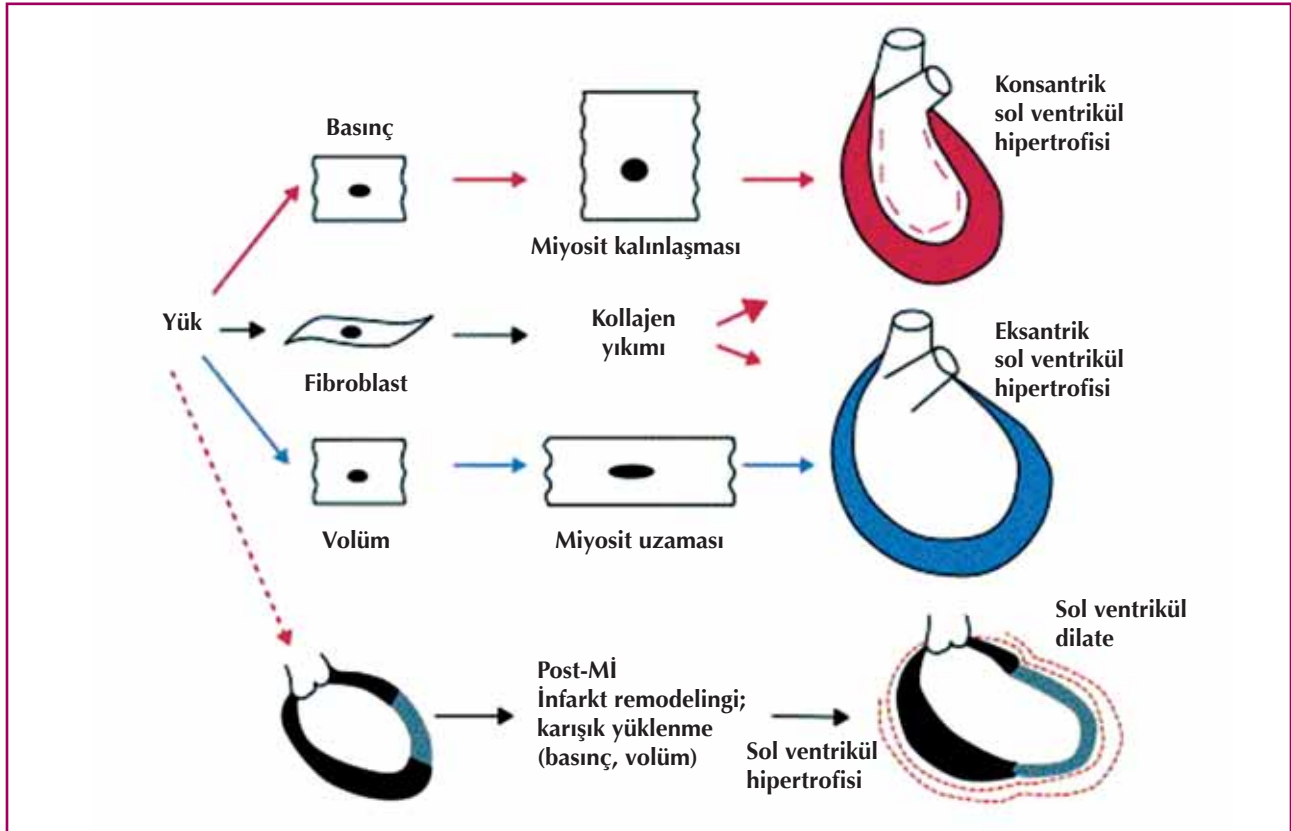
- **PostMİ Ventriküler remodeling:** Mİ sonrası, ventrikül miyokardiyumu ve kavitesinde zamana bağlı oluşan strüktürel- ultrastrüktürel- fonksiyonel değişikliklerdir.

Sonuçta ventrikülün büyüklüğü artmış, volumu genişlemiş, şekli bozulmuş ve duvarı incelmıştır.

Bu değişikliklerin bir kısmı fizyolojiktir, bozulmuş miyokard fonksiyonunu erken dönemde kompanse etmektedir, bir kısmı ise patolojik olup (özellikle geç dönemde) fonksiyonların daha fazla kötüleşmesine yol açar.

(Enar R. Akut miyokard infarktüsü: Komplikasyonlar. Argos iletişim AŞ. 1999. s. 479- 527)

Sonuç olarak; ventriküler remodelling (VR) çeşitli etyolojik sebeplere bağlı olarak gelişen kalp yetersizliğinin (KY) anahtar özelliğidir ve KY'nin klinik sonuçlarını, prognozunu etkileyen fizyopatolojik ve progressif bir süreçtir.



ŞEKİL 12. Ventriküler remodellingin 3 major şekli: 1. Konsantrik SVH: Basınç yükü kardiyomiyosit büyümesine yol açınca ventrikül içine doğru büyüme. 2. Eksantrik-SVH: Volüm yüklenmesi miyosit büyümesine yol açınca SVH gelişir. 3. Post-Mİ infarkt bölgesi gerilince → SV volümünü infarkt bölgesi ekspansiyonu sonucu artır; non-infarkt bölgesinde basınç ve volüm yükü. Her 3 şekilde de Fibrozis gelişimi dilatasyona yardımcıdır (Lancet 2006; 367: 356-67'den).

PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

A. SV Hipertrofisi – Artmış Basınç Yükü

“Grossman” hipotezine göre; basınç yüklenmesi ile miyosit büyümesi ve genişlemesi sonucunda duvar kalınlığı artmaktadır böylece basıncın sebep olduğu duvar stresi artarak yeniden düzenlenmektedir (ventrikül volumu ve duvar kalınlığı tarafından).

Bu görüşün temeli “Laplace kanunu”na dayanmaktadır, buna göre; artmış duvar kalınlığı duvar stresini azaltmaktadır, ancak aksine ventrikül volumunun artışı ile duvar stresi artmaktadır.

Şayet oluşan hipertrofi yeterliyse, sistolik duvar stresi normalleşir ve böylece kalbin performansı mekanik olarak kompanse edilmiş olur; kalbin kompensatuvar hiperfonksiyonu (kontraktilite gücü ve hızının artışı).

Bu ventrikül zamanla daha sonra yetersizlik ve dilatasyona geçmektedir.

Süreğen volem yüklenmesi ile diyastolik duvar stresi artmaktadır, sebebi; miyosit uzaması ile eksantrik hi-

pertrofi, artmış ventrikül çapıdır (ventrikül volumunun artışı, dilatasyon).

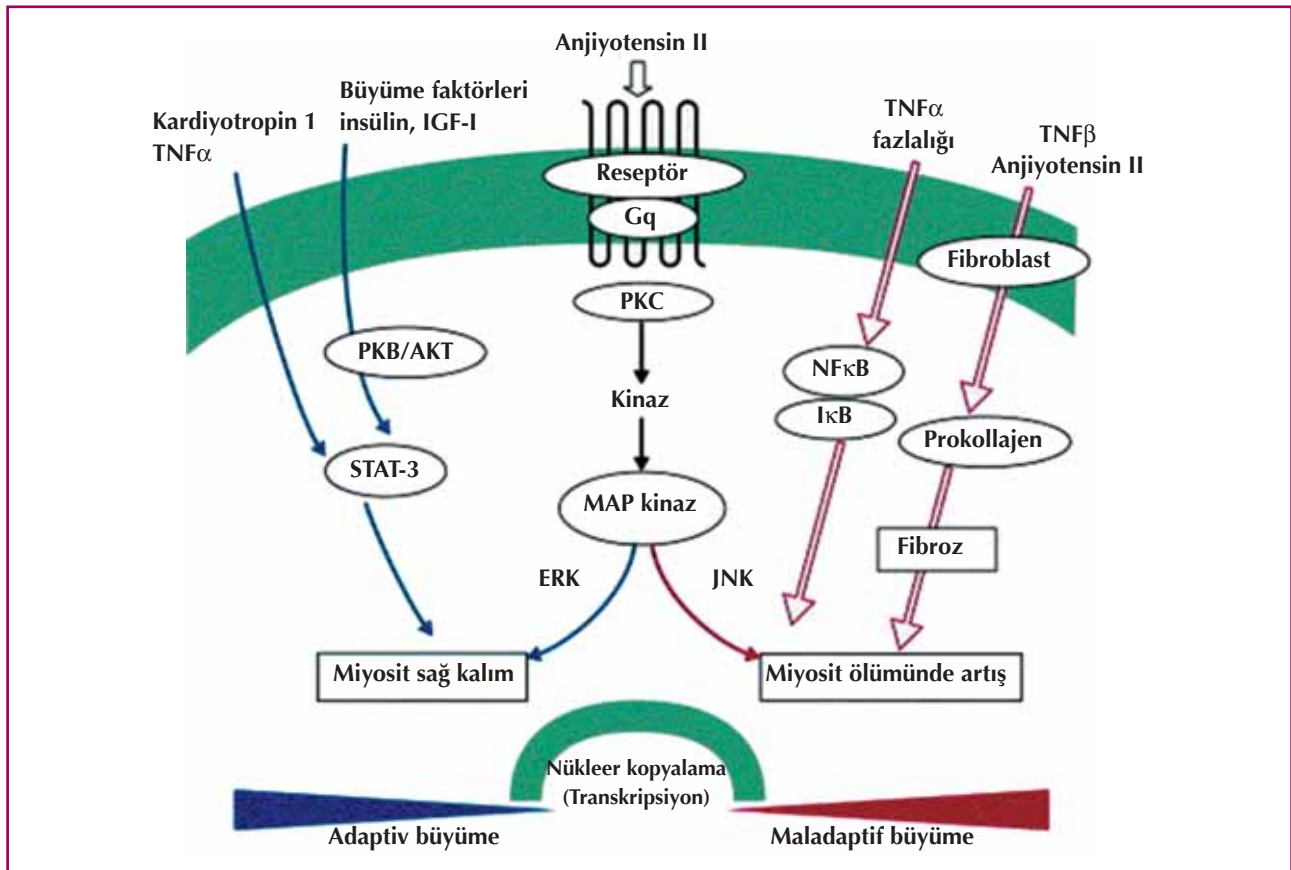
Basıncın sebep olduğu adaptif ve mal-adaptif sinyaller:

Sinyal uyarılarının tabiatı ile ilgili olarak; miyositler hem hayatta kalmakta, hemde kompensatuvar olarak hipertrofiye olmakta veya apoptozise gitmektedirler; apoptozis kardiyomiyosit kaybına neden olarak SV yetersizliği ve dilatasyonunu artırmaktadır.

Bu moleküler fizyopatolojik yollar hem adaptif hemde mal-adaptif hipertrofi ile sonuçlanmaktadır.

1. Bu mekanizmalardan birisi ani mekanik yüklenme veya artmış sistolik duvar stresine cevap olarak miyokardtan lokal *Anjiyotensin-II* (Anj-II) salınması.

Anj-II, reseptörüne bağlandıktan sonra, “protein Gq” ve sonra protein kinaz-C’nin € izoformunu aktive ederek; *MAP* (mitojen- aktive eden protein) kinaz enzim sistemine yönelik sinyali başlatır (Şekil 13).



ŞEKİL 13. Hipertrofik işaret (signalling; sinyal) yolları: Yollar öncelikle miyosit sağ kalımına (adaptif hipertrofi), sağ tarafta ise apoptozis ve fibrozis ile hücre ölümüne yol açmaktadır.

Major yol Anjiyotensin II’den yola çıkmaktadır; MAP (mitojen-aktive edilmiş protein), bu kinaz ailesinin bir üyesi olup; → sağ kalıma (ERK ile) gitmektedir. JNK ise hücreyi apoptozise götürmektedir.

Kardiyotropin-1 ve TNF gibi sitokinler düşük düzeyde uyarılarla sağ kalım etkisi gösterir.

TNFα’nın yüksek düzeyde patolojik apoptotik etkileri vardır. ERK: Ekstrasellüler düzenleyen kinaz, MAP: Mitojen-aktive edilmiş protein, PKC: Protein kinaz-C, PKB: Protein kinaz-B, IGF: İnsüline-benzer büyüme faktörü, TGFβ: Değiştirici büyüme faktörü-b, TNFkB: NFkB; Nükleer faktör KB (Lancet 206;367:357).

Bazı MAP-kinaz komponentleri diğerlerinin aksine apoptozisi uyarır ve böylece hücre yaşamını kısaltır, artmış apoptozis direk olarak kontraktıl proteinlerin disfonksiyonuna sebep olur.

2. Diğer mal-adaptif yollar, Anj-II ve aldosteron'a cevap olarak fibrozisin artmasıdır. TGF (Transforming growth factor)- β , TNF- α gibi *sitokinler* iki-yönde etkili görünmektedir; düşük konsantrasyonda koruyucu, yüksek konsantrasyonda ise maladaptifdirler.

Şayet basıncın sebep olduğu Anj-II uyarılması; adaptif büyümeden çok maladaptif büyümeye götürürse, apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ile miyosit kaybı, hücre yaşamının uzatılmasından daha ağırlıktadır; bu yolun genetik olarak kesilmesi hipertrofiyi azaltmakta ve miyokardı korumaktadır.

3. Basıncın sebep olduğu diğer adaptif süreç IGF-I (*Insulin-like growth factor*) ile başlamaktadır; IGF-I'nın, güçlü PKB (Protein kinaz B) enzimlerini de içine alan sinyal sistemi vardır; bu uyarıların yaşamı uzatıcı etkileri vardır (büyümeyi artırarak, apoptozisi inhibe ederek).

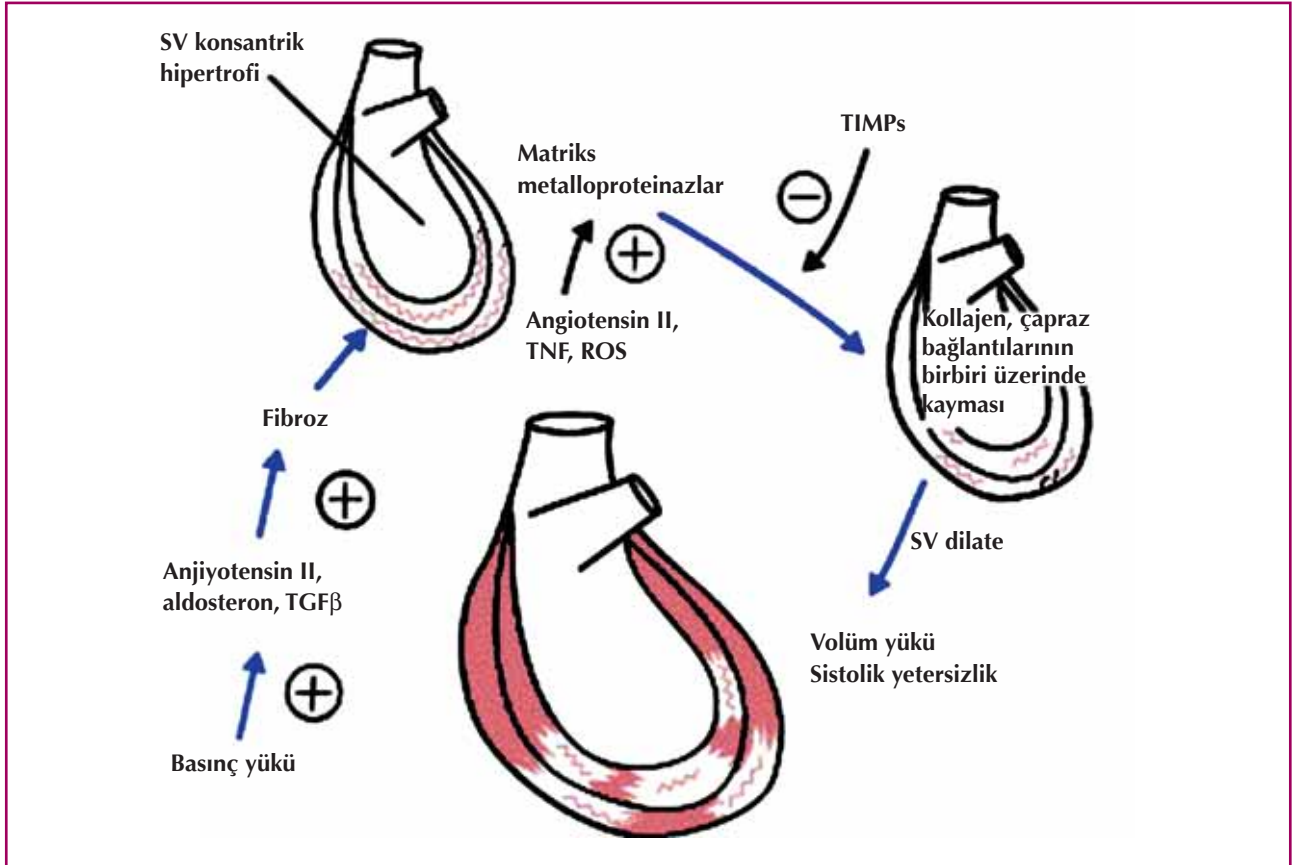
- Aort stenozu (AS), sadece miyosit büyümesi ile değil, ayrıca maladaptif fibrozis, miyosit dejenerasyonu sonucunda gelişen miyosit kaybı ile de ilişkilendirilmiştir
- Aort stenozu, Anj-II ve TGF- β gibi büyüme- sinyallerinin varlığı ve etkinliğinin patolojik kanıttır.
- Epidemiyolojik olarak SVH (Sol ventrikül hipertrofisi) kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin major risk faktörüdür (kan basıncı düzeyinden bağımsız).

Kompanse-eden hipertrofidan, yetersizlik kalbine geçiş:

Konsantrik SVH'sinde SV yetersizliğinin patolojik anatomik değişikliklerinin (ventrikül dilatasyonu gibi) başlıca sebebi; *Hipotez*: Maladaptif biyolojik kuvvetlerin adaptif kuvvetlerden daha etkili olmasıdır.

Ekstrasellüler matriks fibroblastlar tarafından sentez edilmekte ve miyokardın sito-skeleton (hücre-iskelet; miyokard dokusunun "hücre-sel- bağ dokusu- vasküler iskeleti") mimarisini sağlamaktadır (Bölüm 1.1).

Artmış kollajen sentezi (Anj-II, TGF- β , aldosteron ile), fibrozise sebep olmaktadır.



ŞEKİL 14. Konsantrik hipertrofidan, dilate olmuş ve yetersizlik gelişmiş SV'ye geçiş: Metalloproteinazlar TIMP'slerin aksine kollajeni yıkmakta. Kollajeni artıran primer uyarı; gerilmenin meydana getirdiği Anjiyotensin-II oluşumudur. Metalloproteinazlar, kollajen çapraz-bağlarını ayırmaktadır (*renkli çizgi*), sağlam hücreler ile SV yeniden yapılanmakta ve dilate olmaktadır. ROS: Serbest oksijen radikalleri. TIMPs: Tissue inhibitors of matriks metalloproteinases (*Lancet* 2006; 367:356-367).

a. Metalloproteinazlar (MMP): Kollajeni yıkarlar ve TIMPs (*Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*; matriks metalloproteinazları inhibitörleri) metalloproteinazların bu etkisini kısıtlamaktadır (**Şekil 14**).

Birçok MMP izoformlarından MMP-9 ve TIMP-1 ve -2 insanlarda önemlidir.

- MMP-TIMPs dengesi MMP lehine bozulunca; artmış MMP aktivitesi ile kollajen çapraz-bağları dejenere olmakta ve bozulmakta; hipertrofik SV'de dilatasyon başlamaktadır. Gelişmekte olan ventriküler dilatasyon, ayrıca ventrikül miyokardının dejenasyonunu daha fazla presipite etmektedir, bu mekanizmalar; nörohumoral aktivasyon ve gerilmenin sebep olduğu apoptozis ile oksidatif stresir.

b. Hücrel büyüme başlatıcılar: Anj-II, α -agonistler, TNF- α ve mekanik gerilme. Aktif oksijen-radikallerinin oluşumunu artırır (ROS; *reactive oxygen species*).

ROS uyarılmasının sonuçları, etkin olarak adaptif ve maladaptif sinyallerin her ikisine de sahiptir; hipertrofik cevap; düşük oranda ROS teşekkülünden fibrozise ve yüksek oranda miyosit ölümüne kadar oldukça geniş bir patolojik spektrumdan sorumludur. ROS oluşumu endotelial nitrik oksid (NO) sentaz (eNOS) tarafından da uyarılmaktadır.

eNOS blokajı ROS oluşumunu azaltmıştır.

İleri derece basınçla yüklenmiş kalpte; sadece çok hafif konsantrik hipertrofi gelişmiş fakat, dilatasyon olmamıştır; sonuçta normal SV kavitesi ile küçük miktarda fibroz meydana gelmiştir.

Yüksek oranda ROS teşekkülü ayrıca SVH'den SV yetersizliğine geçişe yardımcı olabilir. Oksidatif stresin plazma ve miyokardiyal markerleri, kronik sistolik SV yetersizliğinde yükselmiştir; bu artış KY'nin klinik ciddiyeti ile ilişkilidir.

c. Adrenerjik ve RAAS aktivasyonu: Ventriküler dilatasyonu artırarak klinik KY'ye geçiş hızlandırdığı tahmin edilmektedir.

Adrenerjik ve hücrel hiperadrenerjik sinyaller ile başlatıldıktan sonra; adrenerjik sinyaller muhtemelen MMP aktivasyonunu şiddetlendirebilir, sonraki ise miyokardiyal adrenerjik reseptörleri azaltarak-düzenlenmesi (downregulation) ve hiperfosforilasyon ile sarkomemal kalsiyum-salan kanalların inhibiyonuna sebep olmaktadır; böylece SV fonksiyonlarında daha fazla mekanik disfonksiyon gelişir. Adrenerjik sinyal hücrenin kalsiyum yüklenmesi ve bunun tetiklediği apoptotik kardiyomiyosit ölümüne götürebilir.

d. Artmış miyokardiyal Anj-II: Yukarıdaki patofizyolojik süreçlere ilave olarak, sitozolik kalsiyumda artışa ve ROS teşekkülüne bağlı olarak apoptozisi şiddetlenmektedir.

Bunların ötesinde Anj-II, profibrotik mediyatörlerin ekspresyonunu (dışa vurumu) da artırır.

- ACEİ'ler, TFG- β 'yı bloke ederek miyokardiyal ve perivasküler fibrozisi azaltır.

- **Dolaşımda yükselmiş Anj-II**, sodyum ve suyun renal absorpsiyonunu artırarak su retansiyonuna sebep olur ve böylece kalp üzerinde artmış volem yükünde daha fazla gerilmeye neden olarak, başka patolojik anormallikler meydana getirir. Artmış Anj-II'nin yönettiği aldosteron salımı sodyum retansiyonu ve kardiyak fibrozun her ikisini de artırır. Fibrozis ve artmış hücre ölümünün kombinasyonu, miyokardiyumu histolojik ve fonksiyonel disorganizasyona götürür, sonucu; kötü kasılan miyokardtır.

- **Siklik GMP** ile, yönetilen inhibitör kardiyovasküler sinyaller, zararlı adrenerjik etkiler ile mücadele etmektedir. Daha ötesi bu sinyaller siklik-GMP sentezini genetik olarak artırır.

Siklik-GMP; yükselmiş basıncın meydana getirdiği patolojik SV remodellingini inhibe eder.

- **Sildenafil**, siklik-GMP'nin yıkımını inhibe ederek ve büyüme yolunu aktive ederek aortik obstrüksiyonun (AS gibi) oluşturduğu yetersizlik ve hipertrofiyi önlemekte ve iletmektedir.

Siklik-GMP NO oluşmasına sebep olmaktadır. Sildenafil ayrıca KY hastalarında sistemik vazodilatördür; vasküler sertliği ve vazokonstriksiyonu azaltmaktadır (sistemik ve pulmoner vasküler rezistansı düşürür). KY'de akciğer konjesyonludur, sildenafil pulmoner vasküler rezistansı düşürerek alveolar gaz değişimini artırabilir.

- Ventrikül adalesinin pasif gerilmesi TNF- α mRNA sentezini artırmaktadır. Düşük düzeylerde TNF- α uyarılması, yaşamı-uzatan yolları (gp130 reseptör) artıran diğer sitokinler (kardiyotropin-1) ile bağlantılıdır (**Şekil 14**).

Kardiyotropin-1, apoptotik ölümden korumaktadır. Artmış miyokard mRNA TNF- α ekspresyonu mitral regürjitasyonunda saptanmıştır, mitral kapak cerrahisi ile yetersizliğin sebep olduğu volem yüklenmesi düzeltildikten sonra mRNA TNF- α dışavurumu (ekspresyon) azalmış veya geriye dönmüştür. TNF- α fazlalığı maladaptif cevaplara sebep olmaktadır; KY'nin ciddiyetini artırmaktadır (AS ve MR'nin herikisinde de).

Diğer maladaptif uyarılar: (1) gerilmenin sebep olduğu ROS salımı; apoptozis ve miyosit harabiyetini artırır. (2) Artmış MMP aktivitesi, interstisyel kollajen yıkımı ve reaktif fibrozis odaklarının teşekkülü ile ilişkilendirilmiştir; bu patoloji basıncın sebep olduğu SV hipertrofisinin son evresine benzemektedir (**Şekil 14**). Volem yüklenmesi atriyal natiüretik peptid (ANP) salımına sebep olmuştur, ANP kardiyak hipertrofiyi şiddetlendirmiştir.

B. Aort Stenozu

Yüksek basıncın sebep olduğu konsantrik remodellinge aort stenozu (AS) klasik bir örnektir.

Konsantrik hipertrofiden SV yetersizliğine progresyon birçok çalışma tarafından desteklenmiştir. AS'de postoperatif dönemde SVH'nin regresyonu kanıtlanmıştır.

AS'nin takibinde; yükselmiş intraventriküler basıncı, SV duvar kalınlığının boşluk volumuna oranını uyarıştır (kalınlı/ volum atmış).

Opere-olmamış AS'de, azalmış diyastolik doluma, rağmen konsantrik hipertrofi ile idame ettirilen optimal EF', korunmuş normal kalp debisinin sebebidir. Aort kapak replasmanından sonra, bu değişikliklerin tamamı normale dönmektedir.

Kronik ağır AS'de kardiyak debi düşebilir ve diyastol sonu basıncı yükselebilir.

Belirgin diyastolik disfonksiyon sonucunda; SV'nin yeterli dolamaması, sistolik disfonksiyona bağlı olarak da tam boşalamaması sonucunda sistol- sonu volumu artmakta, bunu kompanse etmek için SV kavitesi genişlemektedir.

Semptomatik AS, klinik KY'li erişkinlerin yarısında SV disfonksiyonundan sorumludur. Hastaların 1/3'de konsantrik SV hipertrofisi bulunmaktadır. Postoperatif SV adale kitlesi ve diyastol-sonu kavite büyüklüğünün azaldığı bildirilmiştir; "sağlıklı duruma dönüş" (diyastolik fonksiyonlar dahil), geç postoperatif fazda olmaktadır.

Cerrahi öncesi azalmış SVEF'si ve büyümüş SV kavitesi kötü postoperatif iyileşme ile ilişkili bulunmuştur.

• **Sonuç olarak:** semptomatik AS hastalarında cerrahi daha erkene alınmalı, geciktirilmemelidir.

AS ile KY semptomları olan hastalarda; konsantrik hipertrofi ve azalmış sistolik fonksiyonunun her ikisinde bulunur; ancak bu bulgular SV'nin histopatolojik anormallikleri açığa çıkmış, fakat klinik KY'si olmayan AS hastalarında bulunmamaktadır.

Basıncın sebep olduğu konsantrik hipertrofide, SV diyastolik disfonksiyon ve dilatasyonunun herikisi de saptanmıştır. Buna göre:

- SV hipertrofisinin hücresel parametreleri:** Kalınlaşmış miyositler, hücre ölümü ve artmış fibröz dokudur.
- AS'de basıncın sebep olduğu başlama noktası:** Konsantrik hipertrofi ile diyastolik doluşta erken bozulmadır; bunu yükselmiş SV dolum basınçları ile aort kapak cerrahisinden sonra geriye dönen histopatolojik değişiklikler takip etmektedir.
- Hücresel ve sinyaller düzeyinde:** Maladaptif büyüme sinyallerinin aktivasyonu erken oluşmaktadır; bu süreç zararlı remodeling ile miyosit dejenerasyonu ve kaybına götürmektedir. Artmış fibrozis, MMP

aktivitesi değişiklikleri ile birlikte. Bu hücresel progresyon, artan SV yetersizliğine uymaktadır; erken konsantrik hipertrofiden, dilatasyona (eksantrik dilatasyon) doğru kötüleşmektedir; artmış SV adale kitlesi ile SV sistolik disfonksiyonu ve KY rastlaşmaktadır.

C. Mitral Regürjitasyonu; Volum Yüklenmesi, Remodelling

Volum yüklenmesinin klinik tablosu büyük ölçüde basıncı yüklenmesinden farklıdır (**Şekil 15**).

Şiddetli ventriküler volum yüklenmesinin başlıca sebebi primer kronik MR'dir. Bu süreç SV'yi irreversibil mekanik disfonksiyona götürebilir:

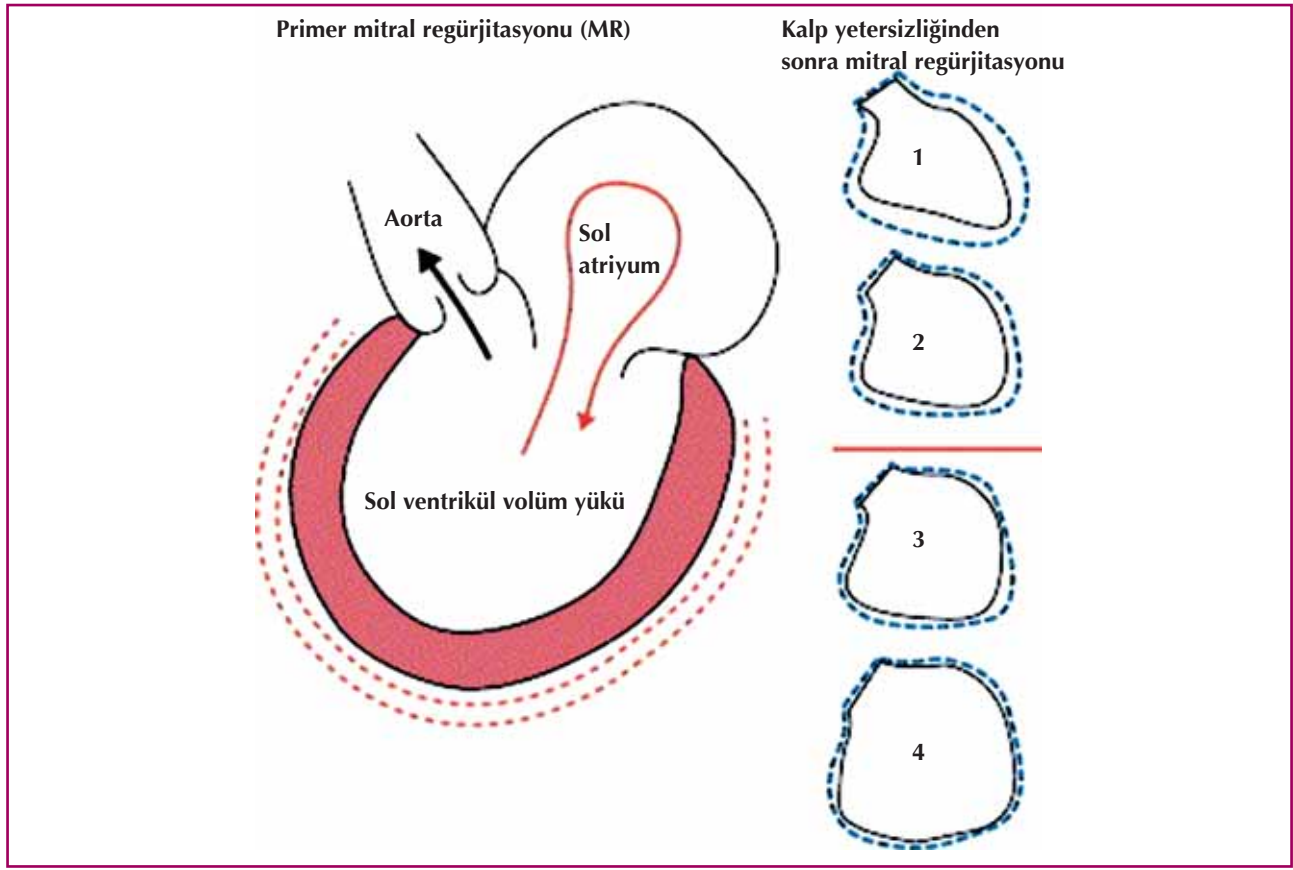
- **(a)** MR'nin kronik kompanse fazında; eksantrik hipertrofi ve SV dilatasyonu total atım hacmini artırmakta ve geriye- doğru (sol atriya) regürjitasyona rağmen öne doğru akımı idame ettirebilmektedir.
- **(b)** Kronik dekompanse olmuş faz; artmış diyastol-sonu ve sistol-sonu volumleri ile belirlenir; burada ventriküler dilatasyon, regürjitasyonun derecesini artırabilmektedir (oluşan mitral anulus dilatasyonu ile) ve böylece patolojinin progresyonunu artırır.
- **(c)** Sol atriya geriye kaçan kan volumunun miktarına bağlı olarak (regürjitan volum > öne giden volum) afterload ve sistolik kan basıncı düşme eğilimindedir, ayrıca SV'nin volum yüklenmesine bağlı (atriya kaçan regürjitan volumun diyastolde ventriküle dönmesi) preload yükselir; bu fazın atım hacmi ve kalp debisine yaptığı olumlu etkiden (volum yüklenme durumlarının dolayı MR maskelenebilir ve sistolik kısalma (EF, kısalma fraksiyonu) ölçülerinin sağlıklı sınırlarda kalması sağlanır (rezerv Starling kanunun çalışmasını sağlayarak).

• MR'nin pansistolik üfürümü ise; sol atriya volumu ve basıncı regürjitan volumdan dolayı artmış olduğundan, özellikle izovolemik erken ve holosistol fazlarda heriki boşluk (sol atriya ve ventrikül) arasında üfürümü oluşturacak gradiyent oluşamaz; "*oskültatuvarsessiz MR*".

Patofizyoloji:

Kronik MR'de kompanse fazdan dekompanse (klinik KY) faza geçiş miyofibrillerin kaybı, kalsiyum hemostazının değişmesi ve SSS (sempatik sinir sistemi) aktivasyonu, artmış ventriküler volum ve MR "*fasit- çember*" ile birbirine bağlanmıştır; MR, ventrikül dilatasyonuna sebep olmakta ve ventrikül şekli değişmekte, böylece MR progresyonu artar (sekonder MR'nin bir başka şekli veya fonksiyonel regürjitasyon).

Bazı hastalarda, uzun süren MR'de başarılı mitral kapak cerrahisinden sonra SV fonksiyonları düzeltilmektedir. MR'nin şiddeti ve prognozu arasındaki ilişkiye bağlı volum yüklenmesinin kendisi miyokardiyal disfonksiyonu kolaylaştırmaktadır (Bölüm 1.6).



ŞEKİL 15. Kronik volüm yüklenmesi örneği; Mitral Regürjitasyonu.

- Sol-panelde; primer MR'de eksantrik hipertrofi gelişmesi.
- Sağ-panel; fonksiyonel MR'de ventrikül sferikleşmesinin artışı, kırmızı çizgiden sonra fonksiyonel MR başlamakta, bu remodeling sürecini şiddetlendirmektedir.

Evreler: (1) bazal, (2) 2 hafta, (3) 3 hafta, (4) Son evre, dilate, sferik, duvarı incelmış duvarlı, hipodinamik SV oluşması (*Lancet* 2006; 367:361).

Sekonder veya fonksiyonel MR, SV remodellingine bağlı mitral kapak kompleksinin (aparatusu) fonksiyonel anatomisinin değişmesinin sebep olduğu regürjitasyonu ima etmektedir (burada papiller adaleler, yaprakcıklar ve kordaların hepside sağlıklıdır). Bu şekilde remodeling dilate olmuş kardiyomiyopatide de olmaktadır.

Global SV remodellinginde; elipsoid şeklindeki ventrikül dairesel (sferikliği artmış) şekle geçmektedir, bu topografik değişim fonksiyonel MR'yi artırmaktadır (Şekil 15).

Post-infarkt, SV şeklinde global veya lokal değişiklikler mitralin fonksiyonel anatomisini değiştirmektedir. Deneyssel olarak volum yükü post-Mİ remodellingi kötüleştirmekte ve SV dilatasyonuna sebep olmaktadır, moleküler ve hücresele olumsuz etkiler volum yükünün uzaklaştırılması ile geriye dönebilmektedir.

Fonksiyonel MR, SV remodellinginin sonucudur, sonra da dönerek MR remodellingin progresyonuna yardımcı olmaktadır. Fonksiyonel MR'nin cerrahi tamiri bazı hastalarda faydalı olabilir, fakat mortaliteye etkisi olma-

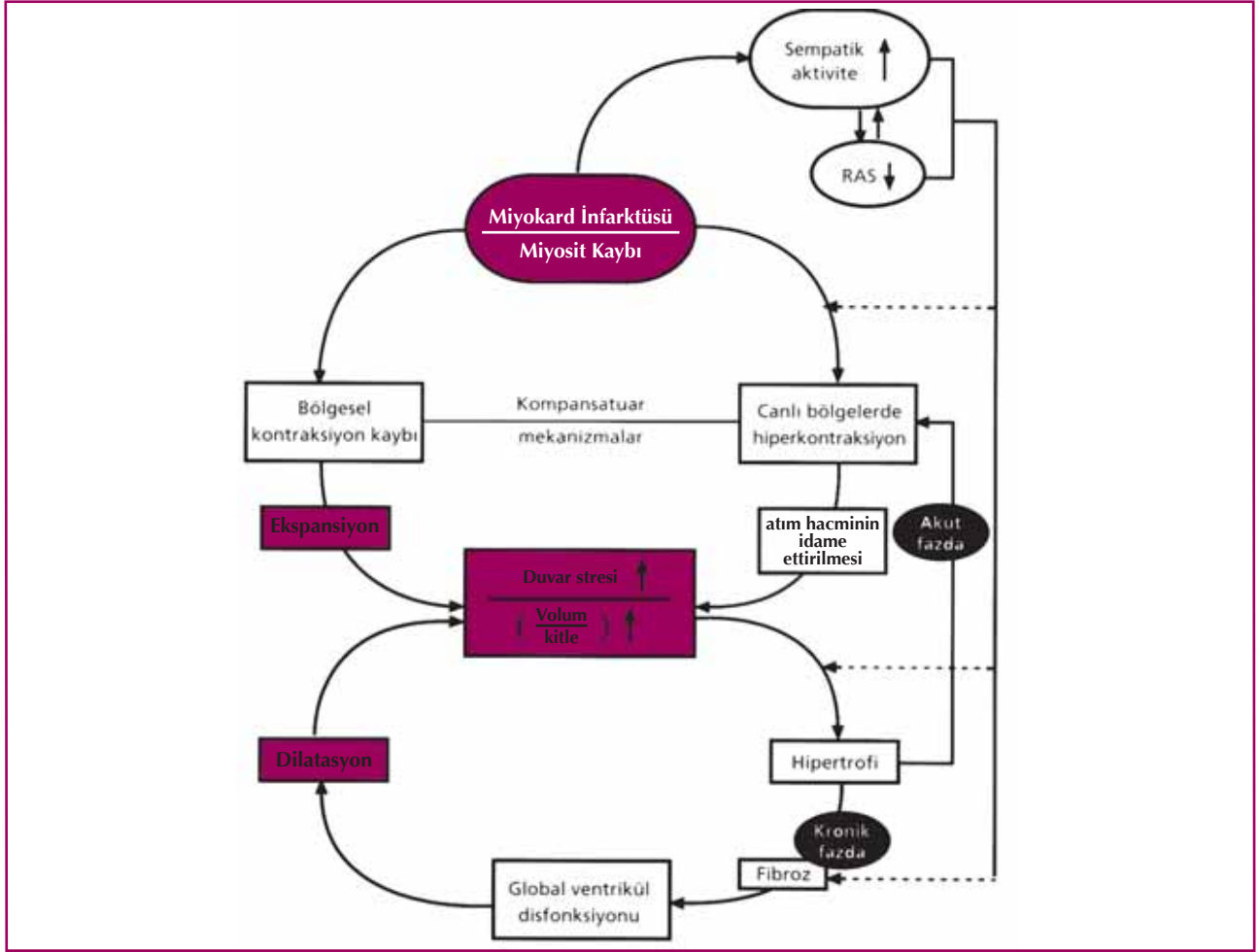
maktadır. Fonksiyonel MR gelişiminde SV şekline odaklanan deneyssel çalışmalarda, SV sferikliğinin, pasif olarak perikard yapıları ile yeniden şekillendirilmesi sonucunda regürjitasyon tamamen kaybolmuştur. Bu etki ile faydalı hücresele ve ekstrasellüler mekanizmalar ile birleştirildiğinde SV ve miyosit remodellingi düzeltilebilecektir.

D. Post-İnfarktüs Remodelling

- **PostMİ Ventriküler remodeling:** Mİ sonrası, ventrikül miyokard ve kavitesinde zamana bağımlı oluşan strüktürel- ultrastrüktürel- fonksiyonel değişikliklerdir.

Sonuçta ventrikülün büyüklüğü artmış, volumu genişlemiş, şekli bozulmuş ve duvarı incelmıştır. Bu değişikliklerin bir kısmı fizyolojik olup erken dönemde bozulmuş miyokardın fonksiyonunu kompanse etmektedir, bir kısmı ise patolojik olup fonksiyonların geç dönemde daha fazla kötüleşmesine yol açar (Şekil 16).

(EnarR. Akut miyokard infarktüsü: Komplikasyonlar. Argos iletişim AŞ. 1999. s. 479- 527)



ŞEKİL 16. AMİ sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun fizyopatolojik mekanizmaları ventriküler remodelling'in (genişleme ve disfonksiyon) progressif süreci: Akut miyokard infarktüsü sonrası bölgesel fonksiyonel miyokard kaybı sonucu, noninfarkt segmentlerde Starling etkisi ve artmış sempatik aktivite ve RAS sonucu önce hiperkontraktilite, sonra ise hipertrofi oluşur. Atım hacmi bir süre korunur. Ancak ilerleyen süreçte kompensatuar mekanizmaların olumsuz etkileri sonucu global ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu oluşur⁸.

Bu başlık altında, SV'de infarktüs ile başlayan kompleks ve oldukça karmaşık seriler halinde ters ve olumsuz etkiler bulunmaktadır:

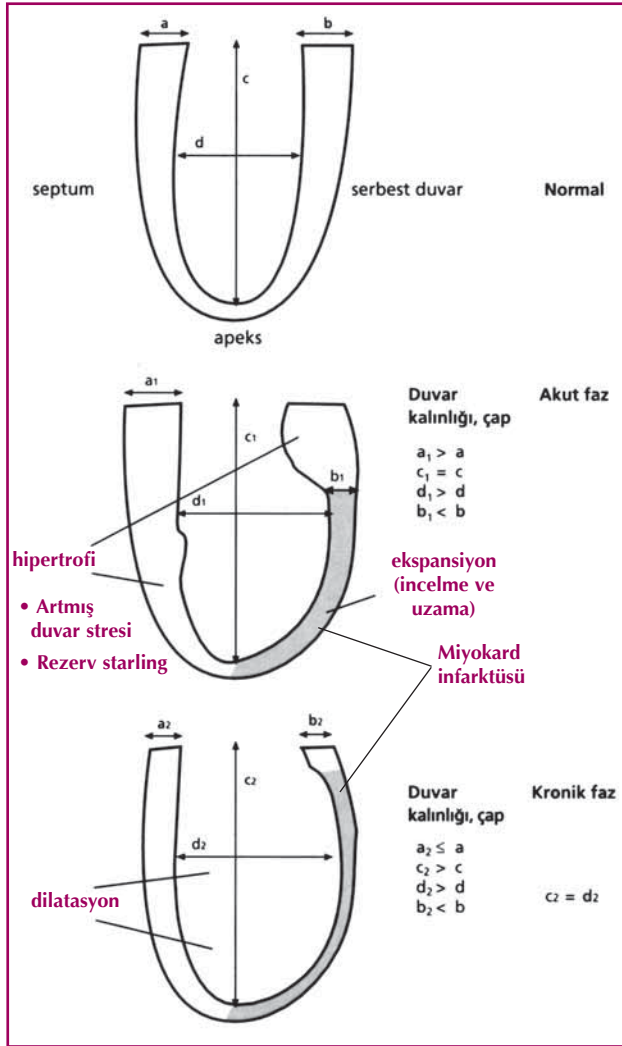
(a) İnfarkt bölgesinde; kasılmayan, genişleyen ve şişen nedbe dokusu oluşması; (b) volum yükünün sebep olduğu şişme; (c) artmış volum yükünün sebep olduğu basınç yükü; (d) Mİ sonrası gelişen tekrarlayan iskemik olaylar Post-Mİ SV remodelingine yardımcı olmaktadır (Şekil 17).

Sonuçta post-Mİ remodelingi; primer olarak volum ve basınç yüklerinin ikisini de (mixed yüklenme) ihtiva etmektedir. SV'nin global remodelingi Mİ büyüklüğü ile orantılıdır (Tablo 3).

- SVEF'sindeki düşüş Mİ büyüklüğü ile direk olarak ilişkilidir. Ancak SV volumundaki artış Starling me-

TABLO 3. Miyokard infarktüsünden sonra sol ventrikül remodellinginin klinik belirleyicileri⁸

İnfarktüs büyüklüğü:	(geniş > küçük)
İnfarktüs sonrası geçen zaman:	(geç > erken)
İnfarktüs lokalizasyonu:	(anterior > inferior)
İnfarktüs derinliği:	(transmural > subendokardiyal)
İnfarktüs bölgesinin duvar hareketleri:	(akinezi/diskinezi > hipokinezi > normal)
İnfarktüs arterinin durumu:	(tıkalı > açık)
İnfarktüs arteri:	(LAD > diğer)



ŞEKİL 17. AMİ sonrası sol ventrikül remodellinginin akut fazı (infarkt bölgesinde incelme, noninfarkt segmentlerde hipertrofi) ve kronik fazdaki (global ventrikül dilatasyonu) değişiklikler⁸

kanızması (rezerv Starling kuvveti) ile başlangıçta atım hacmini artırmaktadır, buna bağlı kalp debisi rölatif olarak normal kalmaktadır.

Şekil 18'de Post-Mİ remodellingin üç şekli özetlenmiştir:

1. Erken post-Mİ remodelling; faydalı olabilmekte ve yaşam beklentisini artırmaktadır, fakat uzun dönemdeki hemodinamik sonuçları zararlıdır. Anteroseptal Mİ'de, apikal bölgesel duvar stresinin erken yükselmesi SV volumunu artırmaktadır.

2. Geç ventriküler büyüme; progressif infarkt genişlemesi sonucunda değildir, daha çok; non-infarkt kasılabilir miyokard dokusunun uzunluğunun volum yükü sonucu artması.

3. SV'nin uzun-dönem progressiv remodellingi; sonucunda post-Mİ iki yıla kadar kardiyovasküler mortalite artmakta, ventriküler kavitesi ise büyümektedir;

bu hastalarda ACEİ tedavisi ile SV remodellingi çok az azalmasına rağmen, birlikte KY gelişimi ve kardiyovasküler ölüm anlamlı azalmıştır.

Tedavi ile ilgili olarak; Mİ birkez oluştuktan sonra tedavinin hedefleri; SV'yi geren veya deforme eden kuvvetleri azaltmak olmalıdır: **ACEİ tedavisi**, artmış apikal duvar stresini hafifletmeye yardım etmekte ve SV dilatasyonunu azaltmaktadır, bu tedavinin etki mekanizması; preloadu düşürerek SV volumunu etkilemektedir.

Ventrikül dilatasyonu engellenmişse, geriye yaşayan miyositlerin sadece hipertrofik cevabı kalmıştır ve bu ise bir miktar hemodinamik fayda sağlamaktadır.

Belirgin olarak infarkt arterinin reperfüzyonu sağlanmış (TIMI-3 perfüzyon) anteroseptal AMİ hastalarında ACEİ alanların sadece yarısının 90 günde SV volumu artmıştır ve bunların sadece %22'sinin ilk günde SVEF'leri anormal düşük saptanmıştır, bunlar ise 90 günde tamamen iyileşmiştir.

- Erken iyileşmenin açıklaması; post-reperfüzyon stunning'inin spontan düzelmesi veya SV miyositlerinin intrinsek kendi kendine-tamiridir (spontan iyileşme).

- ACEİ'ler, yüksek dozlarda daha düşük doza göre SV dilatasyonunu daha fazla azaltmıştır. 2005- AHA/ACC KY kılavuzunda önerilen çeşitli RAAS blokerlerinin (ACEİ, ARB, Beta-blokerler) dozları (**Tablo 4'**)de sunulmuştur.

Beta-blokerler; afterloadun ve sonra intrakaviter sistolik basıncın düşmesine yardımcı olmaktadır.

ACEİ ile tedavi gören KY hastalarında, Karvedilol ile 12 ayda EF yükselmiştir ve SV diyastol-sonu volumları (sistolik ve diyastolik) azalmıştır; Beta-blokerlerin volum azaltmaktan bağımsız etkileri, RAAS blokajı ile reinfarktı engellemektir.

Post-Mİ dönemde artmış MMP aktivitesi mevcut kollajeni yıkmakta ve çapraz bağları zayıf olan yeni kollajen oluşumunu artırmaktadır; yan-yana "**miyosit kayması**"nın (*slippage*) açıklamasıdır; bu mekanizma sonuçta iskemik ventriküler remodellingin gelişmesine yardım etmektedir.

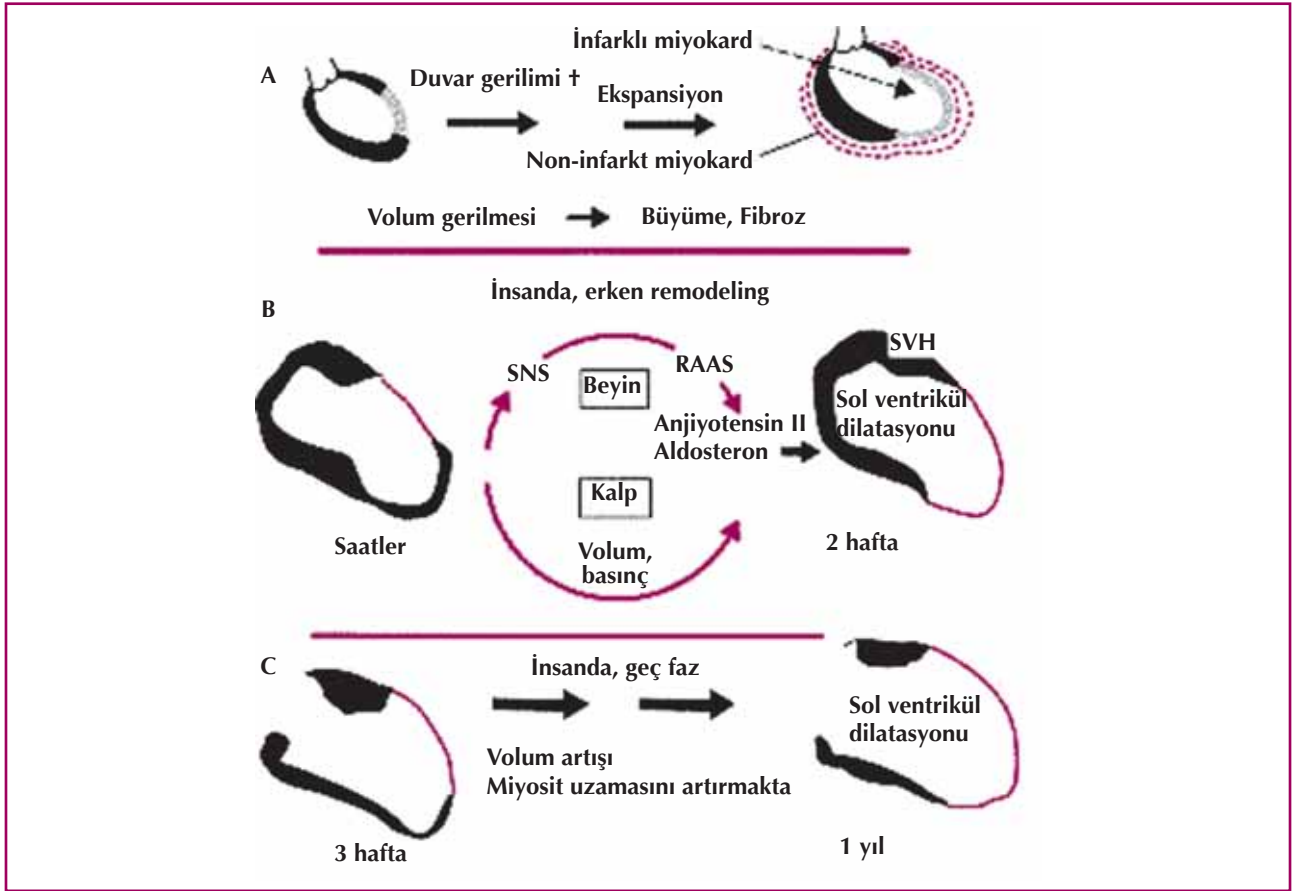
Miyosit kaymasının standart tarifi; miyositlerin uzaması ve SV duvarının incilmesi ve miyositlerin transvers şeklinin yuvarlaklıktan elipse değişmesidir.

Sinyal sistemleri arasındaki iki bağlantı değiştirilebilmektedir; bunlar RAAS ve TGF-β sistemleridir.

(1) SV remodelling sürecine TGF-β'de karışmıştır; fibroblastları aktive edip fibrozisi artırmıştır. ACEİ'ler, TGF-β ekspresyonunu azaltan peptidin yıkımını kısıtlamaktadır (dolayısı ile TGF-β ile fibrozis azalmaktadır).

Statinler, TGF-β'nin yönettiği kardiyak fibroblastların kollajen üretimini inhibe etmektedirler.

(2) Mİ sonrası SV remodellinginde sempatik aktivasyonu artmıştır; artmış sempatik aktivasyon beyin anji-



ŞEKİL 18. Post Mİ SV remodeling şekli. A-İnfarkt bölgesinin remodelingi ve non-infarkt bölgesinin volümünün artması. B-Erken postMİ-faz. C-Geç PostMİ Faz.

Siyah-non-infarkt bölgede endokardiyal hareketleri korunmuş olanın genişliği. SNS: Santral sinir sistemi, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (Circulation 1986;74:693-702'den kısaltılmıştır).

yotensinojenini aktive ederek deneysel olarak miyosit hipertrofisini, doku aldosteronu ise, interstisiyel fibrozisi ve SV dilatasyonunu artırır. RAAS'ın sistemik aktivasyonunun bir bölümünün kökeni muhtemelen lokal kardiyak aktivasyondur.

Bazı farmakolojik tedaviler ile SV remodellinginde bazen geriye dönüş sağlanmaktadır. Post-Mİ remodeling sürecinde tedavi yaklaşımı erken, agresif ve çok faktörlüdür. Buna göre:

1. Akut Mİ Fazında SV remodelingine etkili stratejiler:

İ. Mİ'nin akut-fazında; infarkt bölgesine yönelik tedaviler:

(a) İnfarkt arterinin zamanlı reperfüzyonu ve açıklığın devamlılığının sağlanması.

(b) Mİ dokusunun korunması ile (komplet RAAS blokajı; Beta-bloker, ACEİ, aldosteron antagonisti (gelecekte direk renin inhibitörleri) ve antiinflamatuvar

tedavi (statin), mal-perfüzyonun önlenmesidir (komplet trombosit inhibisyonu; aspirin, klopidoğral DMAH, intravenöz GP-IIb/IIIa inhibitörü kombinasyonları).

İİ. Akut-fazda non-infarkt bölgelerini korumak:

(a) 2-3 damar hastalarında bu bölgelerin iskemisinin önlenmesi,

(b) akut ve aşırı sempatik etkinin miyositolizis ve apoptozis sonucu kronik evrede oluşacak miyosit kaybının tetiklenmesini önlemek (AMİ'nin erken tedavisinde; Beta-bloker, yüksek doz ACEİ, geniş Mİ'de aldosteron antagonistleri).

İİİ. Reperfüzyon olanlarda hastane sonrası tekrarlayan iskemi ve reinfarktan korunma:

(a) KAH'ın risk faktörlerinden agresif sekonder korunma,

(b) Hastaneden çıkışta rezidüel iskeminin araştırılması ve SV fonksiyonlarının tayini,

TABLO 4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi inhibitörleri ve Beta-Blokerlerin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde sık kullanılan tedavi uygulamaları (2005 ESC KY kılavuzu önerileri)

İlaç	Başlangıçta Günlük Doz(lar)	Maksimum Doz(lar)
ACE inhibitörler		
Kaptopril	6.25 mg (3x1)	50 mg (3x1)
Enalapril	2.5 mg (2x1)	10 to 20 mg (2x1)
Fosinopril	5 to 10 mg (1x1)	40 mg (1x1)
Perindopril	2.5 to 5 mg (1x1)	20 to 40 mg (1x1)
Quinapril	2 mg (1x1)	8 to 16 mg (1x1)
Ramipril	5 mg (2x1)	20 mg (2x1)
Trandolapril	1.25 to 2.5 mg (1x1)	10 mg (1x1)
Anjiyotensin reseptör blokerleri		
Kandesartan	4 to 8 mg (1x1)	32 mg (1x1)
Losartan	25 to 50 mg (1x1)	50 to 100 mg (1x1)
Valsartan	25 to 40 mg (2x1)	160 mg (2x1)
Aldosteron antagonistleri		
Spironolactone	12.5 to 25 mg (1x1)	25 mg (1x1, 2x1)
Eplerenone	25 mg (1x1)	50 mg (1x1)
Beta-blokerler		
Bisoprolol	1.25 mg (1x1)	10 mg (1x1)
Karvedilol	3.125 mg (1x1)	25 mg (2x1)
Metoprolol succinate uzamış salınımlı (metoprolol CR/XL)	12.5 to 25 mg (1x1)	50 mg (2x1) hastanın ağırlığı > 85 kg ise 200 mg (1x1)

ACE = anjiyotensin converting (dönüştürücü) enzim; mg = milligram; kg = kilogram

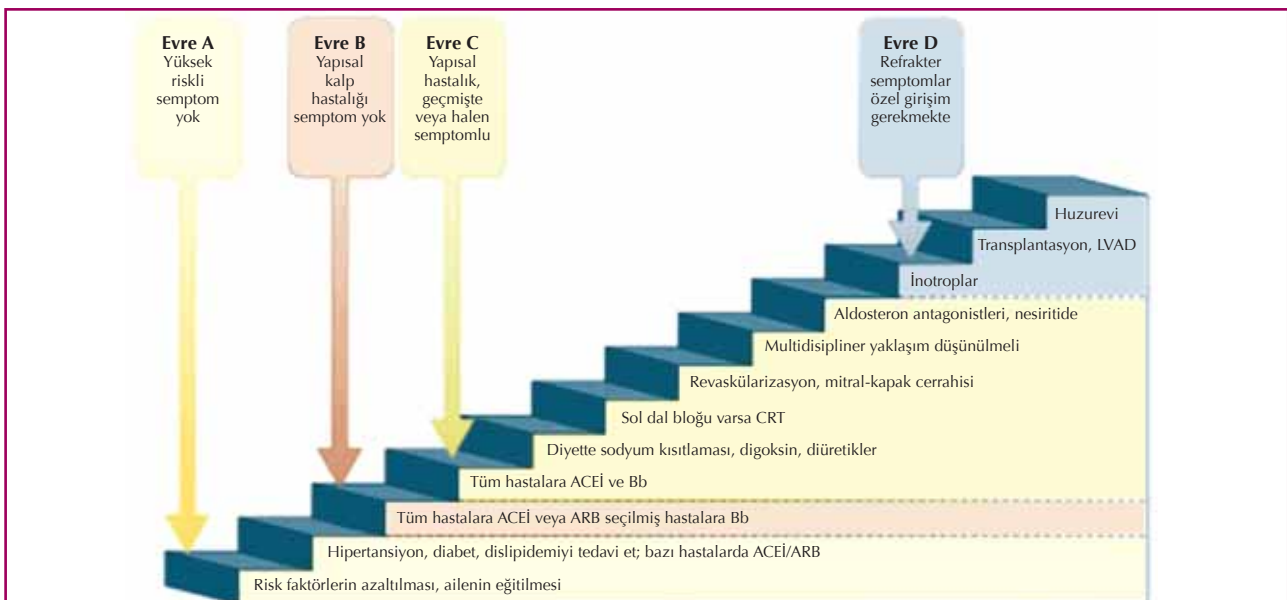
(c) Yüksek riskli hastalarda erken koroner anjiyografi ve gerektiğinde komplet revaskülarizasyon.

2. Post Mİ dönemin zamanından ilgisiz uygulanması gereken stratejiler:

(a) Eskiden Mİ geçirilmiş (saptanmış veya tanınan)

mamış Mİ) hasta, postMİ dönemin zamanından ilgisiz olarak asemptomatik, Evre-B KY gibi değerlendirilip dikkatle tedavi ve takip altına alınmalıdır (**Şekil 19**).

(b) Semptomatik KY olanlar ise mimkünse invaziv olarak tetkik edilmelidir (düzeltilebilen rezidüel iske mi veya mekanik komplikasyon aranmalıdır).



ŞEKİL 19. Kalp yetersizliğinin evreleri ve sistolik KY'nin tedavi seçenekleri. Bb: Beta bloker, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, CRT: Kardiyak resenkrizasyon. LVAD: SV yardımcı cihaz. (N. Engl J Med 2003; 348: 2007-18)

KAYNAKLAR

1. Dickstein K. Assesment of the heart failure: the cornerstone of effective management. *European Journal of Heart Failure* 7(2005)303-308.
2. ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Chronic Heart Failure. *JACC* 2005;46: 1179- 207.
3. ACC/AHA 2005 Guidline update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in Adult. *JACC* 2005;46:1116-43.
4. ESC Guidlines on the diagnosis and treatment of acute heart failure
5. Konstam MA. Reliability of ventricular remodelling as surrogate for use in conjunction with clinical outcomes in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96: 867-71.
6. Pfeffer MA, Gersh BJ, Commerford PJ, Oppie LH. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67.
7. Goldberg LR, Jessup M. Stage B Heart Failure, management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:2851-60.
8. Enar. Akut Miyokard İnfarktüsü: Komplikasyonlar. Argos İletişim AŞ. 1999. s. 479- 527.
9. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005. s.1003-10051.
10. Enar. Temel Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2007.s. 965-1001.

Sistolik Fonksiyonları Korunmuş Kalp Yetersizliği

Prof. Dr. Mustafa Demirtaş – Doç. Dr. Murat Çaylı – Uzm. Dr. Mevlüt Koç

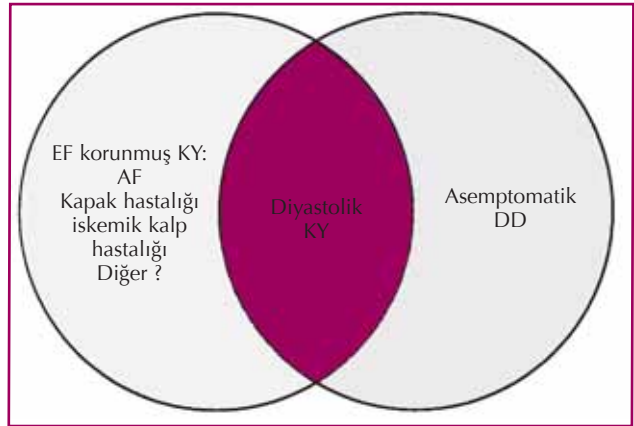
GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY) kalbin dokuların metabolizması için gerekli kanı pompalayamaması veya onu ancak dolum basınçlarını arttırarak sağlayabilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Kalbin pompa fonksiyonunda azalma ile oluşan kalp yetersizliği **sistolik**; ventriküler dolum bozukluğu ile gelişen tablo ise **sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği (SFKKY)** olarak sınıflandırılabilir.¹ Genellikle KY denince inotropik fonksiyon bozukluğu ile giden ve kalbin dilatasyonu ile karakterize düşük ejeksiyon fraksiyonlu sistolik KY akla gelmektedir. Oysa aynı klinik belirtileri vermesine rağmen, kalp dilatasyonu ile birlikte olmayan sistolik fonksiyonları korunmuş KY'ler sıklıkla gözden kaçmaktadır. Sadece diyastolik fonksiyon bozukluğu ile seyreden bu tür KY'ler diyastolik kalp yetersizliği olarak da adlandırılabilir.^{2,3} Fishberg 70 yıl önce KY'leri hiposistolik ve hipodiyastolik KY olarak tanımlamıştı.⁴ Her iki tür KY'leri klinik olarak birbirlerinden ayırmak zordur. Fakat bunların patofizyolojileri birbirlerinden oldukça farklılık göstermektedir. **Sistolik KY'ne genellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu eşlik ettiği için, sadece diyastolik fonksiyon bozukluğu ile seyreden KY'ne kolay ayırım için diyastolik KY yerine SFKKY terimi tercih edilmektedir.** Burada da bazı araştırmacılar asemptomatik diyastolik fonksiyon bozukluğunu, ejeksiyon fraksiyonu (EF) tamamen normal olan diyastolik KY ile EF'si sınırda normal SFKKY'nin örtüşmeleri nedeniyle ayırımın zor olduğunu iddia etmektedirler (**Şekil 1**).^{3,6,7}

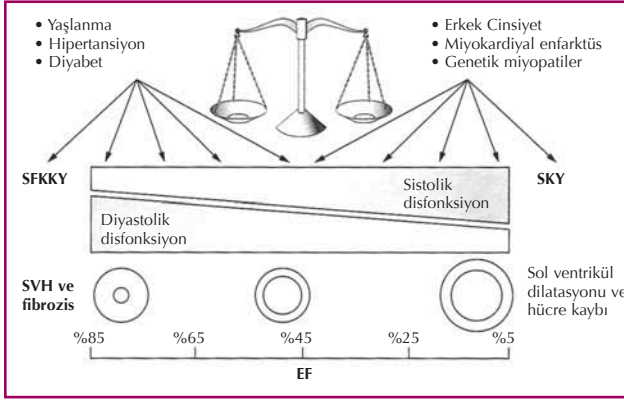
Sistolik KY ile SFKKY terim kargaşası son zamanlarda **"tek sendrom hipotezi"** ile izah edilmeye çalışılmaktadır: Buna göre KY bir bütündür ve her iki türü de aynı hastalık spektrumunun uç fenotipleri olarak da kabul edilmektedir (**Şekil 2**).³ SFKKY tanısı için kılavuzların önerdiği kriterler ve tanım olasılıkları **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ VE SEYİR

Gelişmiş ülkelerde insan ortalama ömrünün uzaması sonucu yaşlı popülasyondaki artış SFKKY'lerin daha sık görülmesine yol açtığı için gün geçtikçe bu konunun önemi daha da artmaktadır.^{7,8} Genellikle SFKKY ileri yaşlarda (>65 yaş) ve kadınlarda görülmektedir (**Şekil 3**). SFKKY'nin insidans, prevelans, mortalite ve prognozu önceki epidemiyolojik çalışmalarda heterojen tanı kriterleri kullanıldığı için farklılık göstermektedir. Bu yüzden bu çalışmalarda SFKKY prevelansı (%13-74) ve yıllık mortalite (%1.3-17.5) oldukça geniş aralıklarda bildirilmiştir.^{3,9} Daha yakın zamanlarda yapılan ciddi çalışmalarda tüm KY'nin yaklaşık yarısını SFKKY'nin oluşturduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalarda SKY ile SFKKY'de mortalite oranlarının benzer olduğu gözlenmektedir (**Şekil 4**).^{3,10,11,12} Owan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 yıllık mortalite, hastaneye yattıktan sonra SFKKY için %65, SKY için %68 bulunmuştur.¹¹



ŞEKİL 1. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon (DD), ejeksiyon fraksiyonu (EF) tamamen normal olan diyastolik KY ile EF'si sınırda normal SFKKY'nin örtüşmeleri.



ŞEKİL 2. "Tek sendrom" hipotezi. Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinden sistolik fonksiyonu azalmış kalp yetersizliğine geçiş spektrumu. Kalp yetersizliği iki uç arasında herhangi bir fenotipe görülebilir. SFKKY: Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği, SVH: sol ventrikül hipertrofisi, SKY: sistolik fonksiyonu azalmış kalp yetersizliği.

Ontario Çalışmasında bir yıllık mortalite SFKKY'de bir yıllık mortalite %22.2, SKY'de ise %25.5 idi.¹² Bu çalışmalarda SFKKY yaşlılarda (>65 yaş), kadınlarda, obezlerde, diabetes mellitusta, hipertansiflerde ve atriyal fibrilasyonlularda daha sıkça birliktelik göstermiştir.^{3,11,12} Obezite ve diyabetes mellitus olgularının %30-50'sinde, atriyal fibrilasyonu olan olgularda %20-40 ve hipertansifleri %60-80'inde SFKKY saptanmıştır.^{11,12}

PATOFİZYOLOJİ

Sistolik KY'inde miyositlerin uzaması ve matriksin yeniden organizasyonu sonucu ventriküller giderek genişlerken; SFKKY'de miyositlerde artmış hipertrofik cevap ve gelişen belirgin fibrozis sonucu boşluklarda genişleme olmaksızın konsantrik ventriküler yeniden şekillenme ön plandadır (Şekil 5).^{4,5} Bunun sonucunda sol ventrikül (SV) sertliği artar ve SV basınç-volüm eğrisi sola kayar. dP/dV 'ye karşın basınç eğimi SKY'ye göre daha dik olur ve ventrikül sertlik katsayısı artar (Şekil 6). Yüksek duyarlıklı mikromanometre kateteri ile girişimsel olarak izovolumik relaksasyon sırasında SV basınç azalmasının zaman sabiti (tau) ölçülebilir (Şekil 7).

TABLO 1. ESC ve ACC/AHA'ya göre SFKKY'nin tanımı

1. Kalp yetersizliğine ait semptom ve bulgular (ACC/AHA, ESC)
2. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal (ACC/AHA >%50) veya hudutta normal (ESC: %45-50).
3. Diyastolik fonksiyon bozukluğu kanıtı (ESC; anormal sol ventrikül relaksasyonu ya da diyastolik miyokardiyal sertliğin girişimsel olarak veya Doppler ekokardiyografi ile gösterilmesi)
4. Ciddi kapak veya perikart hastalıklarının yokluğu (ACC/AHA)

Normal bireylerde $\tau < 40$ ms olup, SFKKY'de τ uzar (> 48 ms).¹³ Bu veriler girişimsel yöntemlerle (katererizasyon) kolaylıkla saptanabilmesine rağmen pratik olmadığı için daha çok girişimsel olmayan ve pratik bir yöntem olan ekokardiyografi ile sağlanmaktadır.

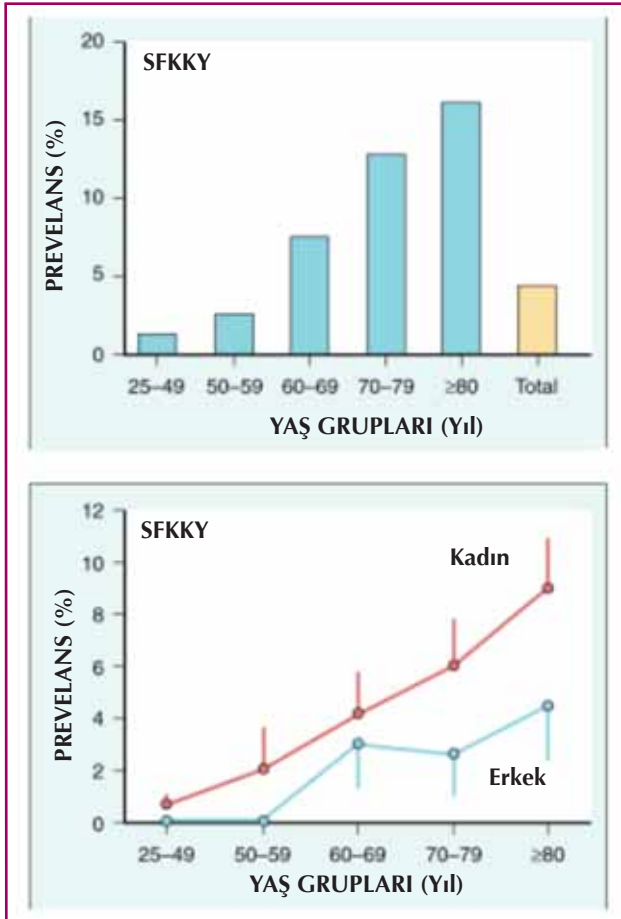
Normal diyastolik fonksiyon istirahat ve egzersizde diyastolik basınçlarda anormal artış olmadan ventriküler doluşun sağlanabilmesidir. Diyastol 4 evreden oluşur. Bunlar izovolumik relaksasyon, erken hızlı doluş, diyastazis ve atriyal sistol evreleridir. Normal bireylerde ventriküler doluşun %70-80'i erken hızlı doluş fazında olur ve yaş veya çeşitli hastalıklarda bu oran azalır. Erken diyastolik doluş sol atriyum (SA) ve SV arasındaki basınç gradiyenti aracılığı ile gerçekleşmekte olup, çeşitli faktörlerden etkilenir. Bunlar miyokardiyal relaksasyon (gevşeme), SV diyastolik sertlik, SV elastik rekoil, SV kontraktıl durum, SA basıncı, interventriküler etkileşim, perikardiyal sınırlandırma, SA sertliği ve mitral kapak alanıdır. Diyastaziste SV ve SA basınçları genelde eşitlenmiştir ve SV doluşunun ancak %5'i bu evrede olur. Taşikardi durumunda diyastazis kaybolur. Normal bireylerde SV doluşuna atriyal katkı %15-25'dir. Atriyal katkı PR intervali, atriyal inotropik durum, atriyal preload, atriyal afterload, otonomik tonus ve kalp hızından etkilenir.¹⁴

Diyastolik fonksiyonun en önemli belirleyicileri SV relaksasyonu ve SV diyastolik sertliğidir. Relaksasyon (aktin ile miyozin arasındaki çapraz bağların ayrılması) için sitozoldeki kalsiyumun sarkoplazmik retikulum

TABLO 2. Sistolik fonksiyonların korunmuş kalp yetersizliği tanım olasılıkları

SFKKY Olasılığı	KY Kesin Delili	Normal SV Sistolik Fonksiyon Delili (İlk 72 saat içinde)	Diyastolik Disfonksiyon Objektif Delili
Kesin	+	+	+
Muhtemel	+	+	-
Mümkün	+	+ (KY esnasında -)	-

SFKKY: Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği, SV: Sol ventrikül, KY: Kalp yetersizliği



ŞEKİL 3. Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinde yaş ve cinsiyete göre prevalans. SFKKY: Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği.

kalsiyum ATPaz (SERCA) aracılığı ile ATP kullanılarak sarkoplazmik retikulumuna alınması gerekmektedir. Bu nedenle **SV relaksasyonu aktif ve enerji gerektiren bir işlemdir. Yetersiz ATP veya ADP'nin arttığı durumlarda (örneğin iskemi) relaksasyon yavaşlar veya bozulur.** Diyastolik sertlik ise diyastol sırasındaki stres ve gerginlik arasındaki ilişkidir. **Kardiyak ekstrasellüler matriks, miyosit ve miyofiber düzeyindeki herhangi bir anormallik diyastolik sertliğe yol açabilir.** Diyastolik sertliğin artması durumunda SV diyastolik doluşu devam ettirebilmek için SA basıncının artması gerekmektedir. SA basınç artışı ilerledikçe pulmoner venöz basınç artışı ve pulmoner konjesyon gelişebilir.^{3,14}

- SFKKY'de temel olay anormal diyastolik fonksiyondur. SFKKY'de SV relaksasyon bozukluğu veya diyastolik sertliğin artması ya da veya her ikisinin beraberliği söz konusudur.¹⁴

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun 3 evresi mevcuttur (Şekil 8):^{14,15}

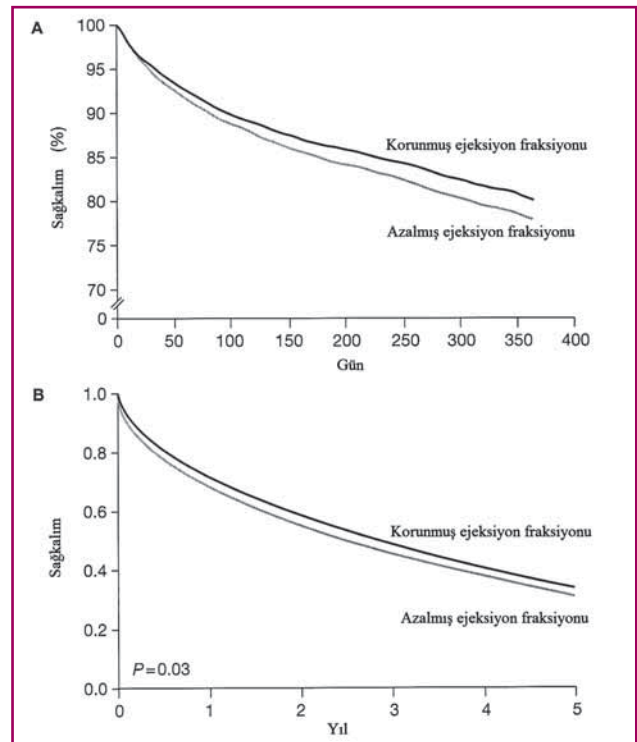
- Gecikmiş relaksasyon:** Relaksasyon bozulmuştur ancak SA basıncı yükselmemiştir. Bu evrede SV basınç düşüşü yavaşlamış (izovolümik relaksasyon za-

man uzaması) ve SV minimum basıncı artmıştır. Ayrıca erken diyastolde SA ile SV arasındaki basınç gradiyenti azalır. Böylece erken diyastolde SV'nin doluş hızı (E dalgası) azalır ve doluş süresi (deselerasyon zamanı) uzar. Erken diyastolde atriyal boşalma azaldığından SV doluşunu sağlamak için geç diyastolde atriyal kontraksiyon (A dalgası) artar.

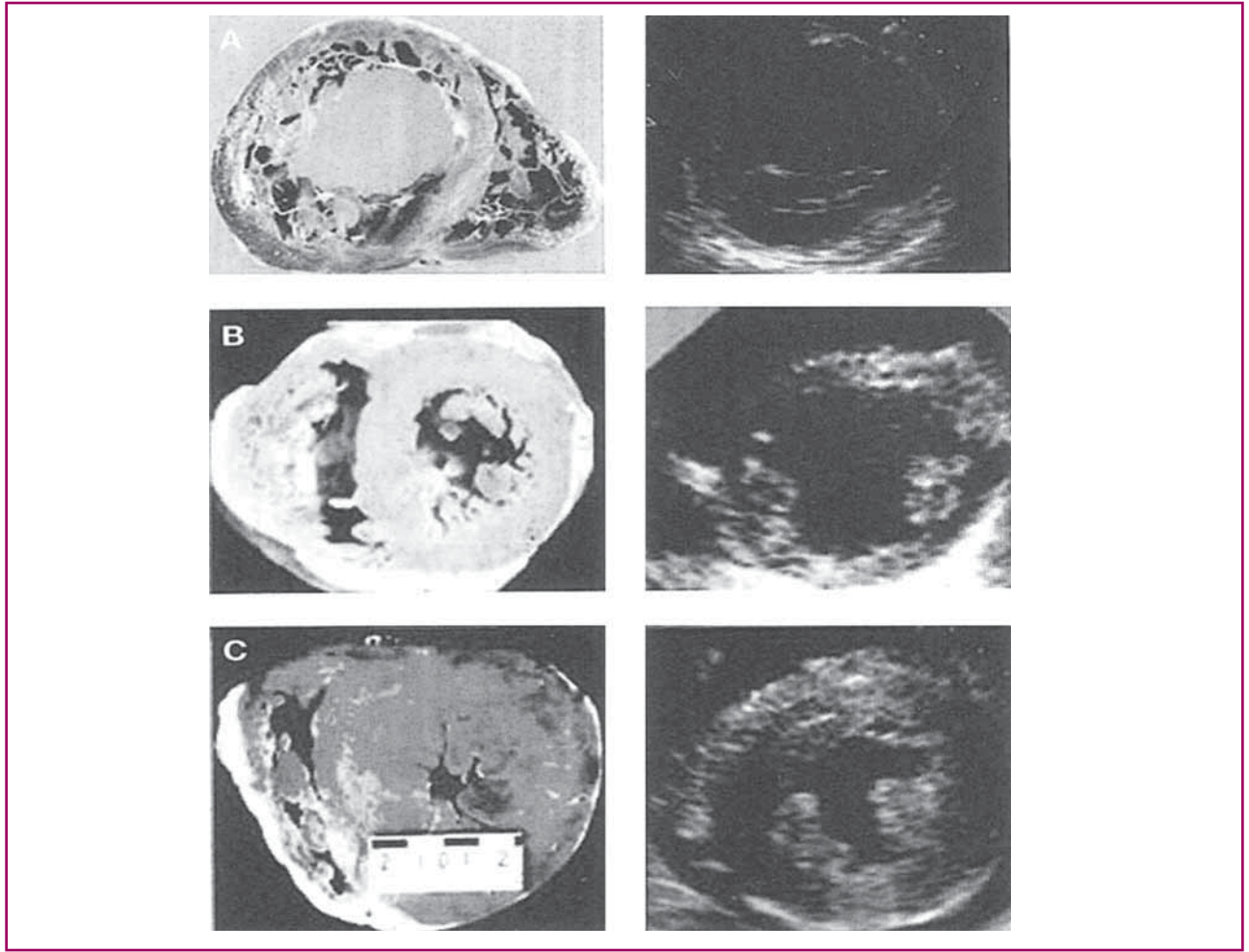
- Psödonormalizasyon:** SA basıncı yükselmeye başlamıştır. Bu sayede erken diyastolde SA-SV basınç gradiyenti tekrar sağlanmış olur. Böylece relaksasyon bozukluğu olmasına rağmen E dalgası hızı, deselerasyon zamanı ve E/A oranı normale gelir.
- Restriktif patern:** SV'nin pasif diyastolik sertliğinin belirgin olarak artması SA basıncında daha fazla yükselmeye neden olur. Sonuçta erken diyastolde LV basıncı hızla yükseldiğinden E dalgası hızı daha da artar ve deselerasyon zamanı kısalır. Ayrıca atriyal kontraksiyon azalır (A dalgası hızı küçülür).

Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğine yol açan bazı özel durumlar:

Yaşlılık: Yaş ilerledikçe hem relaksasyon bozulur hem de miyokardiyal fibrozis ve sertlik artar. Yaşlanma IVRT uzaması ve bozulmuş kalsiyum hemostazı ile ilişkilidir. Öte yandan yaşlılarda mikrovasküler fonksiyonlar da bozulur.^{3,14}



ŞEKİL 4. Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği ve sol ventrikül fonksiyonu azalmış kalp yetersizliği olan hastalarda sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri. A) Ontario çalışması¹¹ bulguları, B) Olmsted çalışması¹² bulguları.



ŞEKİL 5. A) Sistolik kalp yetersizliği; sol ventrikül dilatedir. B) Normal kalp, C) Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği; kon-santrik sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozis izlenmektedir.

Cinsiyet: Kadınlarda SFKKY gelişimi erkeklerden daha sıktır. Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre vasküler ve ventriküler sertliğin daha yüksek olduğu ve yaşlanma ile kadınlarda sertliğin daha dramatik artış gösterdiği belirlenmiştir.^{3,14}

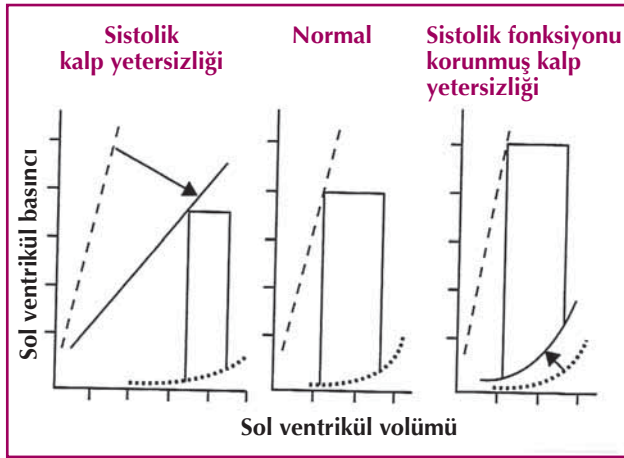
Hipertansiyon: Patolojik hipertrofi ile beraber interstisyel fibrozis ve intramiyokardiyal koroner arterlerin medyasında kalınlaşmalar söz konusu olup, sonuçta ventriküler sertlik ve uzamış gevşeme oluşur.^{3,14}

Diyabetes mellitus: Miyositer hipertrofi, interstisyel fibrozis ve mikrovasküler hastalık olup, kronik hiperglisemi ile mikrovaskülerizasyonda ve miyokardiyal kompliansta azalma görülür. Glikotoksisite sonucu ile-ri glikoze son ürün (AGE) üretimi, reaktif oksijen türleri üretimi, kalsiyum hemostazı, iyon kanal fonksiyonu ve mitokondriyal fonksiyon bozulur. Serbest yağ asitlerinin artmış döngüsü sonucu oluşan lipotoksisite de mi-

yokardiyal enerji üretiminin bozulmasına katkıda bulunur. **Glikolize hemoglobin (HbA1c) ve mikroalbumin ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında korelasyon vardır.**^{3,14}

İskemi: Akut miyokardiyal iskemi (koroner spazm, egzersiz, taşipacing, veya perkütan koroner girişim) ile diyastolik fonksiyonlar bozulur. **Kronik iskemik kalp yetersizliğinde SKY, SFKKY'den daha sık görülür.** Akut miyokart infarktüsü sonrası interstisyel ödem ve fibrozis sonucu duvar sertliği artar ve ventrikül dilate olur. Sonuçta SKY gelişir.^{3,14}

Atriyal fibrilasyon: Atriyal fibrilasyon SFKKY hastalarında sıklıkla akut dekompanseasyona neden olur. Ayrıca diyastolik fonksiyon bozukluğu da atriyal fibrilasyon gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu nedenle diyastolik fonksiyon bozukluğu, atriyal fibrilasyon ve SFKKY birlikte sık görülen ve birbirle riyle yakın ilişkili hastalıklardır.^{3,14}



ŞEKİL 6. Normal, sistolik ve sol ventrikül fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliklerinde sol ventrikül basınç-volüm ilişkileri.

Obezite: Obez hastalarda SFKKY prevelansı artış göstermektedir. Obez hastalarda artmış yağ dokusunun neden olduğu hemodinamik yük artışına ek olarak kronik inflamasyon, çeşitli biyokimyasal aktif peptid ve peptid olmayan medyatörler diyastolik fonksiyonu olumsuz etkilemektedir.^{3,14}

TANI

SFKKY tanısında kullanılan yöntemler **Tablo 3** ve **Tablo 4**'te özetlenmiştir. Girişimsel ve girişimsel olmayan tanı yöntemleri günümüzde kullanılmaktadır:

TABLO 3. Sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliğinde tanı yöntemleri

A. Girişimsel olmayan yöntemler

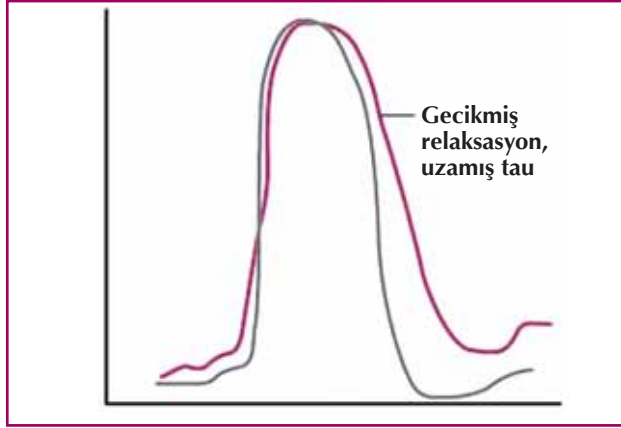
1. Klinik değerlendirme
2. Telekardiyografi
3. Elektrokardiyografi
4. Ekokardiyografi
 - 2D eko
 - M Mod
 - Doppler eko (pulsed wave-mitral/pulmoner ven)
 - Doku Doppler
 - Strain rate
5. Biyokimya (BNP)
6. Radyonüklid çalışmalar
7. MRI
8. CT

B. Girişimsel yöntemler

1. Sağ kalp kateterizasyonu
2. Endomiyokardiyal biyopsi

TABLO 4. Sistolik kalp yetersizliği ile sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği ayırımında pratik ipuçları

Kriterler	Sistolik KY	SFKKY
İleri yaş	++	++++
Kadın cinsiyet	++	++++
Öykü		
Koroner arter hastalığı	++++	+
Hipertansiyon	++	++++
Diabetes mellitus	+++	++
Kapak hastalığı	++++	-
Paroksizmal dispne	++	+++
Fizik muayene		
Obezite	++	++++
Kardiyomegali	+++	+
Yumuşak kalp sesleri	++++	+
S ₃ gallo	+++	+
S ₄ gallo	+	+++
Yüksek kan basıncı	++	++++
Mitral yetersizliği	+++	+
Raller	++	++
Ödem	+++	+
Juguler venöz dolgunluk	+++	+
Telekardiyogram		
Kardiyomegali	+++	+
Pulmoner konjesyon	+++	+++
Elektrokardiyografi		
Sol ventrikül hipertrofisi	++	++++
Q dalgası	++	+
Düşük voltaj	+++	-
Ekokardiyografi		
İki boyutlu ekokardiyografi		
Sol ventrikül hipertrofisi	++	++++
Sol ventrikül dilatasyonu	++	-
Sol atriyal dilatasyon	++	++
Düşük EF	++++	-
Renkli Doppler M Mod görüntüleme (Vp<45 cm/s)	-	+++
Doppler ekokardiyografi		
Diyastolik fonksiyon bozukluğu	++	++++
Strain rate	+++	+++
Biyokimya		
BNP +++++	+++	
Radyonüklid çalışmalar		
Ventriküler dilatasyon	++++	+
Miyokart hasarı	+++	±
Düşük EF	++++	-/±
MRI/CT		
Ventriküler dilatasyon	++++	-
Ventriküler hipertrofi	+	++++
Miyokart hasarı	+++	+
Düşük EF	++++	-/±
Girişimsel yöntemler		
Koroner anjiyografi	+++	++
Kalp kateterizasyonu	+	++++
Endomiyokardiyal biyopsi (etiopatolojik ayırım)	+	++++



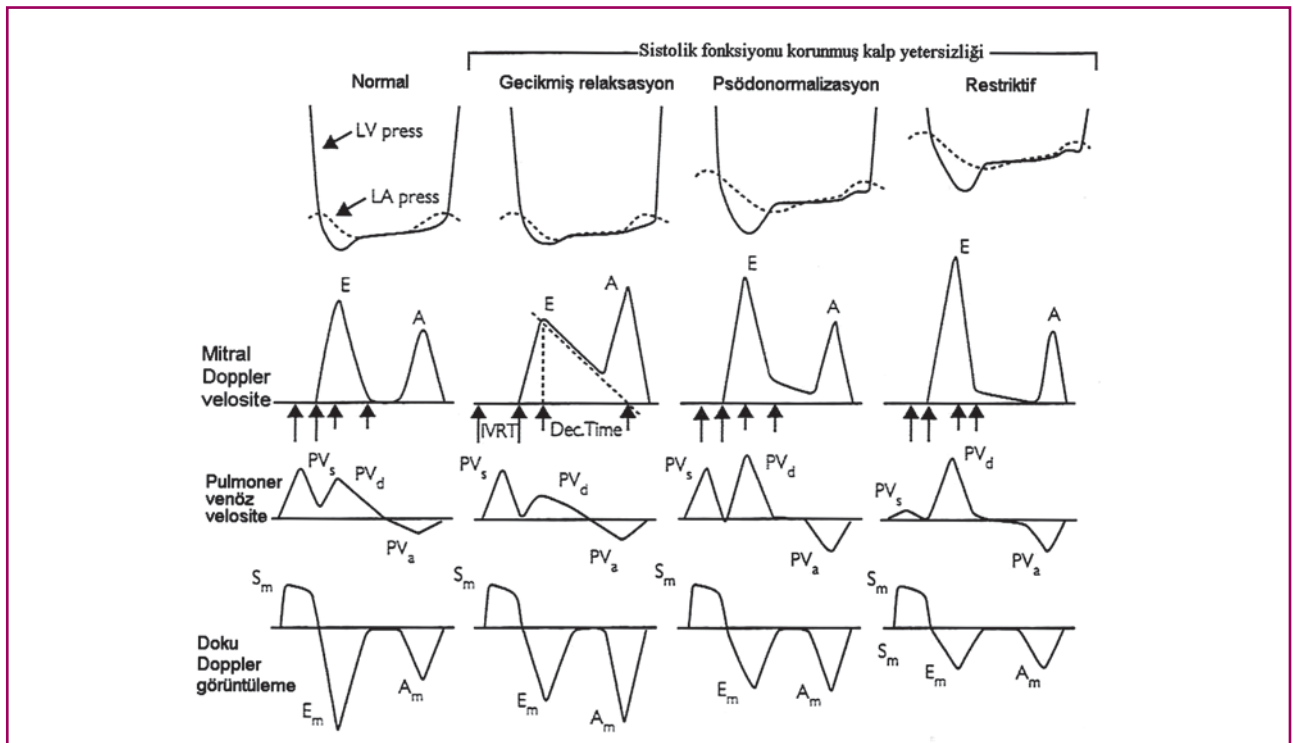
ŞEKİL 7. Normal (siyah) ve diastolik fonksiyon bozukluğu (renkli) olan hastalarda sol ventrikül basınç dalga formları.

A. GİRİŞİMSİZ OLMAYAN TANI YÖNTEMLERİ

1. **Klinik değerlendirme:** SFKKY'de semptom ve bulgular sistolik KY'den genelde ayrılamaz; **Dispne, periferik ve pulmoner ödem ve egzersiz intoleransı.** Akut kalp yetersizliği esnasında kan basıncı artışı SFKKY etyolojik olarak düşündürür. Ama sensitivitesi (%61-68) ve spesifitesi (59-70) düşüktür. EF'yi gösteren cihazlar olmazsa gerçek ayırım oldukça zordur. **Tablo 5'te** SKY ile SFKKY ayırımı özetlenmiştir.^{14,16}

2. **Elektrokardiyografi:** Bulgular değişkendir, ancak **SA anomali bulguları ve SV hipertrofisi** eşlik edebilir.¹⁶ Kesin ayırmada yararı kısıtlıdır.
3. **Telekardiyografi:** **Kalp boyutları** genelde SKY'dekinin aksine **normal** sınırlardadır. **İleri evrelerinde SA dilatasyon** (sağda çift kontur) ve **pulmoner konjesyon bulguları** gözlenebilir.¹⁶
4. **Ekokardiyografi:** Sistolik ve diastolik kalp fonksiyonlarını değerlendirme için en temel pratik görüntüleme yöntemidir. **EF'ye ek olarak kalp boşlukları, duvar kalınlığı, kapak yapıları ve fonksiyonu, perikart ve diastolik parametreler** değerlendirilebilir. Öte yandan santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncı tahminleri yapılabilir.^{14,15,16}

Diastolik fonksiyon bozukluğunun şiddet ve progresyonu transmitral pulsed wave (PW) Doppler eko ile değerlendirilebilir (**Tablo 5**). Ayrıca PW Doppler ekokardiyografi ile pulmoner ven muayenesi ve doku Doppler ekokardiyografi ile diastolik fonksiyonların değerlendirilmesine ek olarak normal-psödonormalizasyon ayırımı yapılabilir. Diastolik disfonksiyonun erken evresinde ventriküler relaksasyon bozulmuştur. Bu diastolik doluş bozulması (düşük E, uzayan deselerasyon hızı) ve geç diastolde artan atriyal kontraksiyon ile karakterizedir (*gecikmiş relaksasyon*; **Evre I diastolik disfonksiyonu**). Hastalık ilerleyerek SA basıncı artar ve sonuçta mitral kapaktaki geçiş basın-



ŞEKİL 8. Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinde kalp kateterizasyonu ve Doppler ekokardiyografi bulguları.

TABLO 5. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre Doppler ekokardiyografik bulgular

	E/A	DZ (msn)	İVRZ (msn)	PVAGAH (cm/s)	Ea (cm/s)	Ea/Aa
Normal	>1	<220	<100	<35	>8	>1
Gecikmiş relaksasyon	<1	>220	>100	<35	<8	<1
Psödonormalizasyon	>1	<220	<100	>35	<8	<1
Restriktif patern	>2	<150	<60	>35	<8	<1

DZ: Deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı, PVAGAH: Pulmoner ven atriyal geri akım hızı, Ea: Mitral annuler erken diyastolik hız, Aa: Mitral annuler geç diyastolik hız

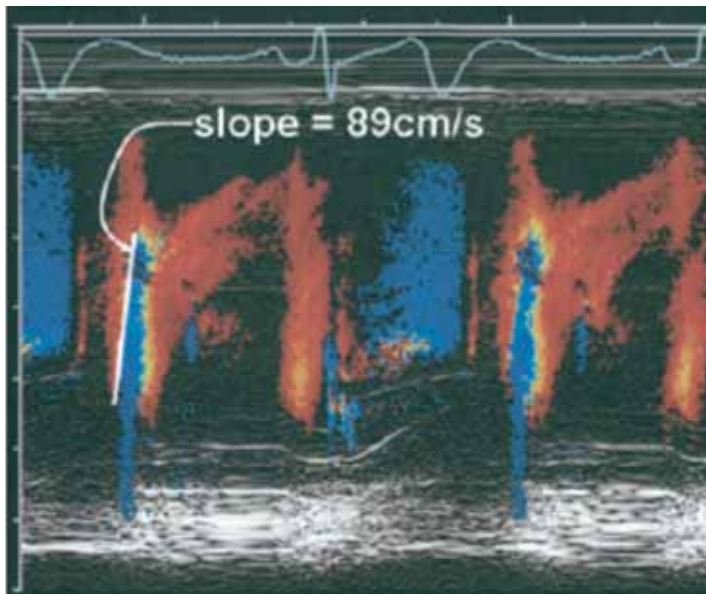
cında (E hızında) artış ve deselerasyon hızında azalma ile sonuçlanır ("psödonormal" pattern; **Evre II diyastolik disfonksiyonu**). Hastalığın daha da ilerlemesiyle SA basıncı daha da artar. Sonuçta *restriktif doluş patterni* olan yüksek E hızı ve uzamış izovolumik relaksasyon zamanı (**Evre III diyastolik disfonksiyon**) gözlemlenir (**Şekil 8**).^{14,15,16}

Renkli Doppler M-Mod görüntüleme de diyastolik fonksiyonu değerlendirmede kullanılan diğer bir ekokardiyografik metoddur (**Şekil 9**). Bu metod ile renkli Doppler M-Mod yayılım hızı (Vp) ölçülür ve Vp'nin azalması (< 45 cm/s) diyastolik fonksiyon bozukluğunun önemli bir göstergesidir. **Strain rate görüntüleme** ile ise SV bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir, ancak SKY ile kesin ayırıcı tanıda katkısı sınırlıdır.¹⁷

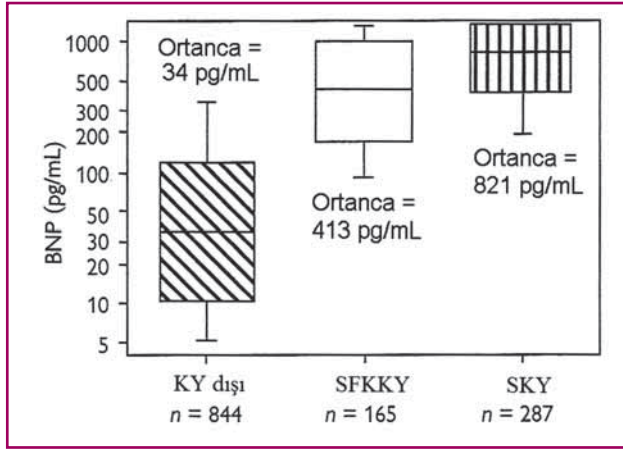
5. Biyokimyasal testler (B tipi natriüretik peptid): Normal serum BNP düzeyi yaş ile beraber artar ve kadın cinsiyette daha yüksektir. **Birçok çalışmada SFKKY hastalarında BNP ve NT-proBNP değerle-**

rinde KY olmayanlara göre artış olduğu gösterilmiştir. Bu artış SKY olan hastalar ile karşılaştırılabilir düzeyde olup SFKKY hastalarında daha düşüktür. Ancak kesin olarak SKY ve SFKKY ayırımı yapamaz (**Şekil 10**).¹⁸ Serum BNP <100 veya NT-proBNP <400 pg/mL olması KY tanısını dışlarken, Serum PNP >400 veya NT-proBNP >2000 pg/mL olmasının KY tanısını koymada oldukça yüksek tanısal değeri sahiptir (**Şekil 11**).¹⁹

- 6. Radyonüklid görüntüleme:** Equilibriyum radyonüklid ventrikülografi (MUGA) ile SV sistolik fonksiyonu ve SV zaman-aktivite eğrisi kullanılarak SV doluş karakteristiği değerlendirilebilir.¹⁹ Ayırıcı tanı da rutinde kullanımı kısıtlıdır ve pratik değildir.
- 7. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI):** Duvar kalınlığı, kalp boşluklarının çapları ve EF ölçülebilir, kapak yapı ve fonksiyonu değerlendirilebilir. Ayrıca perikart hakkında da bilgi verir.²⁰ Pahalı yöntem olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır.



ŞEKİL 9. Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinde renkli Doppler M-Mod ekokardiyografi.



ŞEKİL 10. SKY (Sistolik kalp yetersizliği) ve SFKKY (sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinde) ortanca serum BNP düzeyleri. KY: Kalp yetersizliği.

8. **Kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT):** Elektrokardi-yografi gating spiral BT ile SV sistolik ve diyastolik volümler, EF, duvar kalınlığı ve duvar hareketi değerlendirilebilir. Kardiyak BT perikart hakkında mümkün bilgi verir.²¹ Ekokardiyografi kadar değerli olmamakla birlikte ekojenitesi iyi olmayan olgularda yarar sağlar.

B. GİRİŞİMSEL TANI YÖNTEMLERİ

1. **Kalp kateterizasyonu:** Pulmoner kapiller, pulmoner arter, sağ ventrikül, sağ atriyum ve SV basıncı ölçülebilir. Ayrıca yüksek duyarlılıklı mikromanometre kateteri ile tau hesaplanabilir. Böylece kalp kateterizasyonu ile basınç-volüm eğrileri (Şekil 6) ve tau (Şekil 7) kullanılarak SFKKY kesin tanısı konulabildiği gibi restriktif ve konstriktif patolojilerin ayırımı da yapılabilir.¹⁶

2. **Endomiyokardiyal biyopsi:** SFKKY tanısında rutin olarak önerilmemekle birlikte **infiltratif kardiyomyopati şüphesi varsa etiyolojik tanıda (amiloidoz, sarkoidoz, hemosideroz vb.) ve yönetimde yarar sağlar.**

TANI ALGORİTMASI

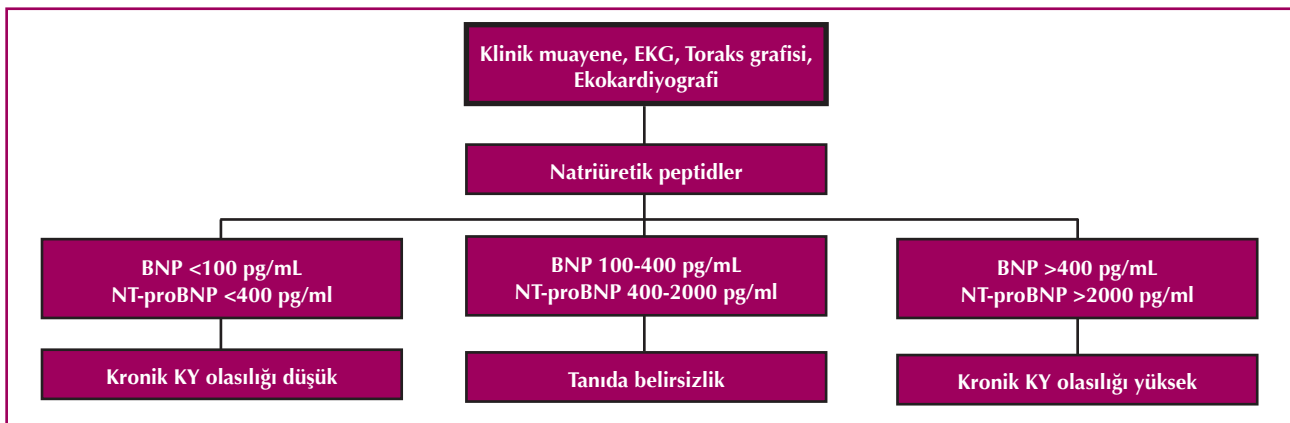
SFKKY tanısı **Tablo 1'**de ve tanım olasılıkları **Tablo 2'**de özetlenmekle beraber günlük pratikte zorluklarla karşılaşıldığı için kolay algoritmalara gereksinim duyulmaktadır. Bunun için en çok tercih edileni **Şekil 12'**de görülmektedir.

AYIRICI TANI

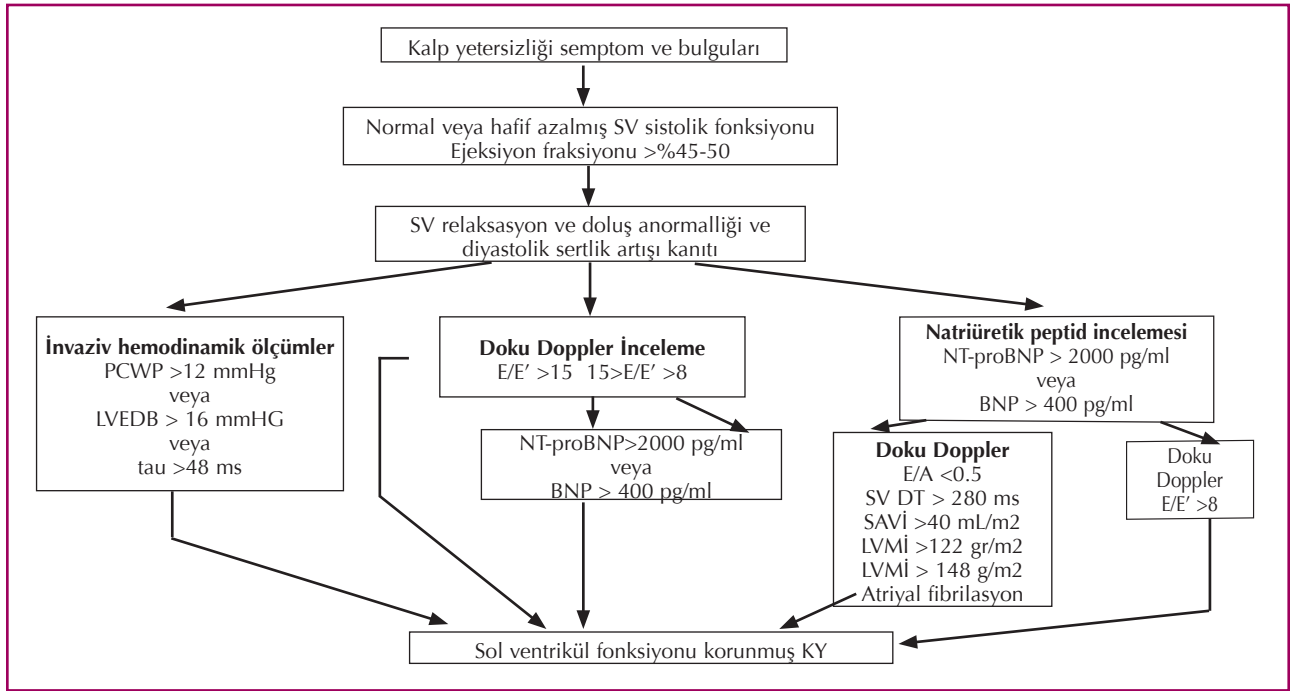
Volüm yüklenmesi işaret ve belirtilerinin olmadığı nefes darlığı şikayeti olan hastalarda, SFKKY ayırıcı tanısı zordur. Bu durumla karışan pek çok neden vardır (**Tablo 6**). Bu yüzden ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için en çok tercih edilen algoritma **Şekil 13'**de gösterilmiştir.

TEDAVİ

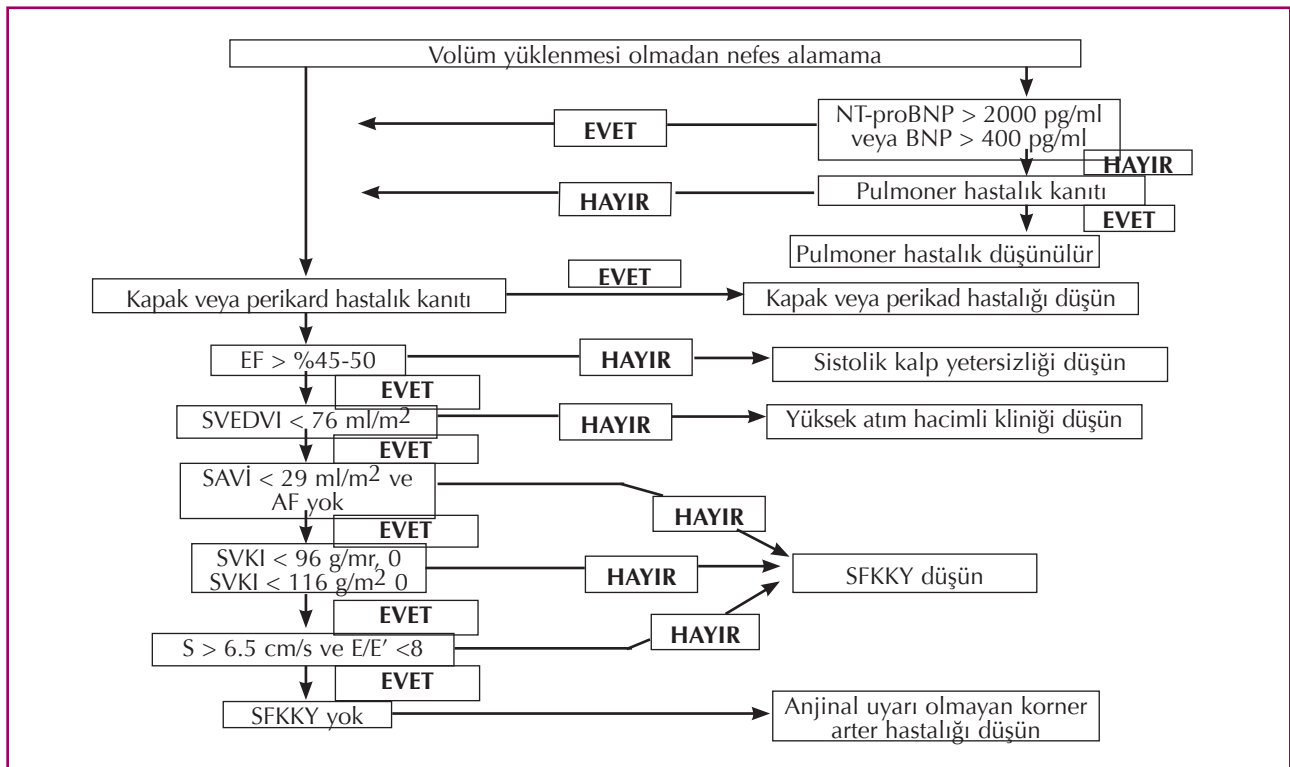
SKY'nin tersine, yeterli randomize çalışma olmadığı için SFKKY yönetiminde bir fikir birliği yoktur. Güncel çeşitli kılavuzlarda bu yüzden bazı farklılıklara rastlamak mümkündür. Ancak, SFKKY hastalarının alındığı kontrollü çalışmalarda digital, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılmıştır. Bu çalışmalar küçük olup, herhangi bir sonuca varılamayan öneriler elde edilmiştir.³⁰⁻³⁴ Bununla beraber, SFKKY olan hastaların çoğunluğu, mevcut hastalıklarına eşlik eden atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalıkları sebebiyle bu grup ilaçları almaktadırlar.



ŞEKİL 11. Kalp yetersizliği düşündürülen semptomlar bulunan, tedavi uygulanmamış hastalarda natriüretik peptidlerle kalp yetersizliği tanısı için akış şeması.



ŞEKİL 12. Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği tanı algoritması.



ŞEKİL 13. Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğini dışlama algoritması.

TABLO 6. Sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği tanısında ayırıcı tanı

- Yanlış kalp yetersizliği tanımı
- Ejeksiyon fraksiyonu ölçüm yanlışlığı
- Primer kapak hastalığı
- Konstriktif perikardit
- Restriktif (infiltratif) kardiyomyopati
- Epizodik veya reversibel sol ventrikül diyastolik disfonksiyon
- Ağır hipertansiyon, miyokardiyal iskemi
- Yüksek debili durumlar
 - Anemi, tirotoksikozis, arteryo-venöz fistül
- Sağ kalp yetersizliği
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Sağ ventrikül infarktüsü
 - Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
- Konjenital kalp hastalıkları
- Kalp içi kitleler (atriyal miksom vs.)
- Kalp dışı nedenli nefes darlığı, ödem ve yorgunluk (iskemi, solunum hastalıkları, obezite huzursuzluk, kronik sistemik hastalıklar vs.)

Kalp yetersizliğinin 2009 yılı Amerikan (ACC/AHA) ve Avrupa (ESC) kılavuzlarında SFKKY olan hastalarda 4 **ortak potansiyel tedavi hedefi** belirlenmiştir.^{22,23}

1. **Sistolik ve diyastolik hipertansiyonun kontrolü**
Hipertansiyon kalp üzerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklik yaparak ventriküler fonksiyonu olumsuz olarak etkiler. Sistolik kan basıncı artışı ile miyokardiyal relaksasyonun yavaşlaması ve olumsuz hipertrofi ile sol ventrikül sertliği artar.³⁵ Bu nedenle klinisyenin önerilen kılavuz eşliğinde sistolik ve diyastolik kan basıncını kontrol etmesi önerilir.³⁶ • **Komplike olmayan hipertansif hastalarda önerilen hedef kan basıncı sistolik kan basıncı <130 mmHg ve diyastolik kan basıncı <80 mmHg olmasıdır.**²²
2. **Taşikardili ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda, ventriküler hız kontrolünün sağlanması, mümkünse sinus ritminin sağlanması ve idame ettirilmesi**
Taşikardi ventriküler dolum ve koroner perfüzyon için gerekli olan zamanı kısıtlar. Bu nedenle **kalp hızının veya atriyal aritmili hastalarda ventrikül hızının azaltılması (beta bloker, digital ve bazı kalsiyum kanal blokerleri) SFKKY hastalarında semptomatik rahatlatma sağlar.** Benzer şekilde, SFKKY hastaları özellikle atriyal kontraksiyon kaybına hassastırlar. Bu nedenle **atriyal fibrilasyonu olan hastalarda normal sinus ritminin sağlanmasının potansiyel faydası olabilir.** Ancak bu grup hastalarda sinus ritminin sağlanmasının net yararı halen kesinleşmemiştir ve yapılan geniş randomize çalışmalarda KY olan atriyal fibrilasyonlu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Üstelik sistolik veya diyastolik ventrikül fonksiyonu bozuk olan atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinus ritminin idamesinin sağlanması daha zordur ve ilaç toksisitesi daha fazla görülmektedir.

3. **Pulmoner ödem veya konjesyonlu periferik ödem olan hastalarda diüretik tedavi ile sıvı birikiminin kontrolü**
Ventriküler dolum basıncının ana belirleyicisi dolaşımdaki kan miktarıdır ve diüretik tedavisi SKY olan hastalara benzer şekilde SFKKY hastalarında da nefes darlığında düzelme meydana getirebilir.
4. **Gerekli olgularda revaskülarizasyon ile iskeminin kontrolü**
Miyokardiyal iskemi ventriküler relaksasyonda bozulmaya neden olur. Bu nedenle, SFKKY olan hastalarda semptomatik ve/veya gösterilebilen miyokardiyal iskemi mevcut ise koroner revaskülarizasyon önerilir.³⁷

Farmakolojik olmayan tedavi:

Sistolik KY için yapılan yaklaşımlardan farklı değildir. Yaşam tarzı değişikliği, tuz ve sıvı kısıtlaması, diyet, ideal kilonun sağlanması ve düzenli izometrik egzersiz hem SFKKY tedavisinde hem de korunmada anahtar yöntemdir.^{14,22,23} Kan basıncı kontrolünün sağlanması ve diğer KY dekompanzasyonuna neden olan potansiyel faktörlerin önlenmesi önerilmektedir.

Farmakolojik tedavi:

- SKY tedavisinin aksine, diyastolik KY tedavisi klavuzunda bilgi eksikliği mevcuttur ve öneriler sınırlıdır (**Tablo 7**). Klinik araştırma ve randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda tedavi ile ilgili öneriler uygulanmaktadır. SFKKY'li hastaların tedavisinde ACC/AHA-ESC önerileri ve gelecekte umut veren ajanlar **Tablo 8'**de özetlenmiştir.²²
- **Digital:** KY tedavisinde klasiktir. Yüksek ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonlu veya taşikardili hastalarda diyastolik dolum süresini uzatarak semptomların kontrol altına alınmasında yarar sağlar. Ancak EF>%45 olan olgularda digitalin tüm nedenli veya kardiyovasküler hospitalizasyonu azaltmada ve sağ kalımı düzeltmede yararı gözlenmemiştir.¹⁴
- **Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerler:** Bu ajanların potansiyel avantajları ön yük ve ard yük azalması, sol ventrikül hipertrofinin gerilemesi, intertisyel kollojen birikiminin ve fibrozisin azalması olup, bu etkileri ile **sol ventrikül relaksasyonu üzerindeki faydalı etkileri vardır.**^{3,14,22,23}
- **Beta blokerler:** Kalp hızının kontrolü ve diyastol süresini uzatmada kullanılabilir. Bu sayede semptomlar kontrol altına alınabilir.^{22,23}
- **Kalsiyum kanal blokerleri:** Özellikle diltiazem veya

TABLO 7. Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği tedavisinde ACC/AHA önerileri

Öneri	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Klavuz bilgisi doğrultusunda sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrolü	I	A
Atriyal fibrilasyon hastalarında ventriküler hız kontrolü	I	C
Pulmoner konjesyon ve periferik ödemi olan hastalarda diüretik tedavi	I	C
Semptomatik ve belirgin sol ventrikül iskemisi ve buna bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda koroner revaskülarizasyon tedavisi	IIa	C
Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritmine çevirmek ve devamını sağlamak semptomlarda azalama yapabilir	IIb	C
Beta bloker, ACE inhibitörü, anjiyotensin II reseptör blokleri ve kalsiyum kanal blokleri ile hipertansiyon kontrolü KY semptomunu azaltmada etkili olabilir	IIb	C
Digital tedavisinin KY semptomlarını azaltması net olarak kanıtlanmamıştır	IIb	C

verapamil kalp hızının kontrolü ve diyastol süresini uzatmada kullanılabilir.^{22,23}

- **Diüretikler:** SFKKY tedavisinde diüretiklerin yerini araştıran geniş çaplı randomize çalışmalar yoktur.

Ancak pulmoner ve periferik konjesyonu azaltmada yararlıdır. Su ve tuz kısıtlama da volüm durumunu ayarlama için gereklidir. SFKKY'li hastalarda volüm açığı ve volüm fazlalığına anormal ventriküler yanıt nedeniyle diüretikler dikkatle kullanılmalıdır.^{3,14,22,23}

Geniş çaplı araştırmalar olmasa da **aldosteron antagonistleri** miyokardiyal fibrozis ve hipertrofinin geriletilmesinde böylece diyastolik fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesinde yararlı olabilir.³

Randomize kontrollü klinik çalışmalar:

Yukarıda vurgulanan bazı ajanlarla ilgili pek çok küçük çaplı araştırmalar olmakla birlikte randomize kontrollü klinik çalışmalar kısıtlıdır. Bazıları **Tablo 9'**da irdelenen bu çalışmalar aşağıda kısaca özetlenmiştir:

- **CHARM-Preserved (the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışması:** 3023 SFKKY olan olguya candesartan veya plasebo verildi. Üç yıllık takip sonucu KY ile ilgili hospitalizasyon azaldı, ancak kardiyovasküler mortalitede azalma belirgin değildi.²⁴

PEP-CHF çalışması (the Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure): 70 yaşın üzerinde 850 SFKKY'li olguda perindopril ve plasebo karşılaştırıldı. Bir yılın sonunda primer son noktayı azaltmada yarar gözlemlendi. **Tüm nedenlere bağlı mortalite veya planlanmamış KY hospitalizasyonu üzerine olumlu etki görüldü.** Klinik son nokta olarak fonksiyonel sınıf azaldı ve 6 dakika yürüme mesafesi uzadı.²⁵

DIG (Digitalis Investigation Group) çalışması: Bir alt çalışma olan DIG çalışmasında 988 SFKKY'li olguda mortalitede değişiklik olmamakla birlikte hospitalizasyonda azalma gözlemlendi.²⁶

TABLO 8. Sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliğinde tedavi stratejileri

I. Güncel Kılavuzlar (ACC/AHA-ESC)

- Sistolik ve diyastolik hipertansiyon kontrolü
- Sistolik ve diyastolik hipertansiyon kontrolü
- Atriyal fibrilasyonun ventrikül hız kontrolü veya sinüs ritminin sağlanması
- Pulmoner konjesyon ve periferik ödemin diüretikle kontrolü
- İskemik orijinli hastalarda revaskülarizasyon

II. Mekanistik Hedefler (umut veren ajanlar)

- Hipertrofinin geriletilmesi:
 - Renin anjiyotensin aldosteron sistemi antagonistleri
 - Rhokinaz ve tip-5 fosfodiesteraz inhibitörleri
- Fibrozisin geriletilmesi
 - Renin anjiyotensin aldosteron sistemi antagonistleri
 - TGF- β antagonistleri
 - Matris metalloproteinaz modulatorleri
 - İleri glikozillenmiş son ürün (AGE) yıkıcıları
- Kardiyomiyositlerin esnekliğinin düzeltilmesi
 - Titin modifikasyonu (protein kinaz aktivasyonu, izotip değiştirme)
- Kalsiyum homeostazını iyileştirme
 - SERCA 2a gen transferi
 - Fosfolamban fosforilasyonunu artırma
 - Parvalbumin
 - Ryanodin stabilizasyonu
 - Miyoflamentlerin kalsiyuma duyarlılığını azaltma
- Enerji kaynaklarının iyileştirilmesi
 - Revaskülarizasyon

TABLO 9. Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinde bazı randomize kontrollü çalışmalar

Çalışma	Ajan	Hedef doz	n	SVEF (%)	Ort. takip süresi (ay)	RR (primer son nokta)	RR (hospital izasyon)
DIG	Digoksin	0.25	988	>45	37	0.82	0.79
CHARM	Candesartan	32	850	>45	26	0.92	0.63
PEP-CHF	Perindopril	4	3023	>40	36.6	0.86	0.84
I-PRESERVED	İrbesartan	300	4128	>45	49.5	0.95	0.95

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RR: rölatif risk

I-PRESERVE (the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function) çalışması: Bu çalışmada 4128 olguda 1 yıllık sürede İrbesartanın hospitalizasyon ve mortaliteyi azaltmada yararlı olmadığı gözlenmiştir.²⁷

SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) çalışması: 70 yaşın üzerinde 752 KY hastasının 1/3'ünde SFKKY olup, bu hastalarda nebivolol ile plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuçlar SKY'deki gibi mortalite ve hospitalizasyon üzerine olumlu sonuçlar alınmış (hedef nebivolol dozu 10 mg/gün).²⁸

VALIDD (The Valsartan In Diastolic Dysfunction) çalışması: Hipertansiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar valsartan ve plasebo tedfavisini olarak randomize edilmiştir. Tedavinin 9. ayında kan basıncındaki düşüşün ve diyastolik fonksiyondaki düzelmenin iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür. Bununla beraber VALIDD çalışması SFKKY için spesifik bir çalışma değildir.²⁹

TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function in Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) çalışması: SFKKY'de spironolaktonun rolü ile ilgili olup çalışma halen devam etmektedir.

Gelecek vaad eden çalışmalar:³

Son zamanlarda yürütülmekte olan ve SFKKY patofizyolojisine dayanarak yapılan mekanistik hedeflere yönelik çeşitli çalışmalarla ilgili umut verici ajanlar aşağıda belirtilmiştir (Tablo 8).

- Hipertrofiyi gerileten ajanlar** (Rho-kinaz ve fosfodiesteraz 5-inhibitörü (örn: Sildenafil)
- Antifibrotik ajanlar** (transforming growth factor-B antagonistleri, matriks metalloproteaz modülatörleri ve glikoz cross-link yıkıcıları)
- Kalsiyum hemostaz düzenleyicileri** (SERCA 2a gen transferi parvalbumin ve miyoflamentlerin kalsiyuma sensitivitesini azaltarak etki eder)

- Sonuç olarak, konjestif kalp yetersizliği belirtileri olup kardiyomegalinin eşlik etmediği durumlarda

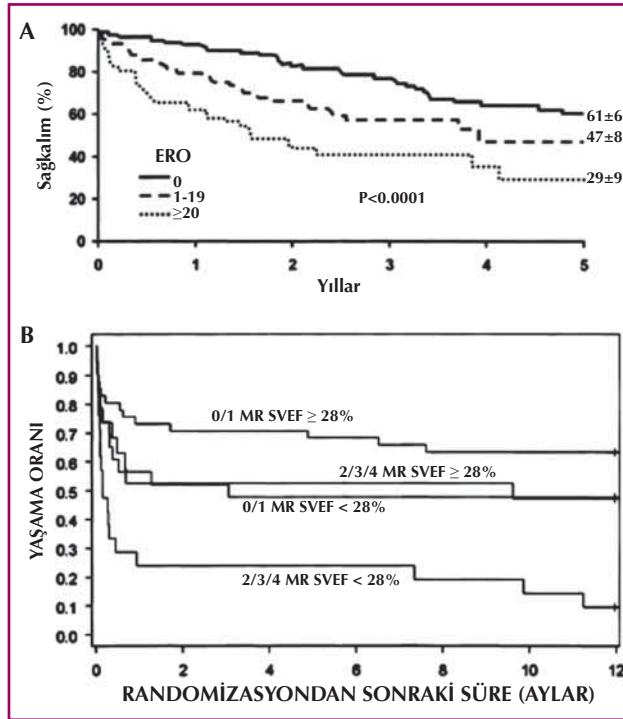
SFKKY akla gelmelidir ve önerilen algoritmalarla kesin tanıya ulaşılmalıdır. SFKKY tedavisinde her ne kadar fikir birliği olmasa da mevcut kılavuzların önerileri doğrultusunda hareket edilmelidir. Halen uygulanan mevcut tedavi yöntemleri ile SFKKY tedavisindeki yetersiz başarı daha geniş çaplı randomize çalışmaları zorunlu kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005;539-568.
- Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res 2000 Mar 45:4 813-25.
- Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Jul;5(7):375-86.
- Fishberg AM. Heart Failure. Philadelphia: Lea&Febiger: 1937.
- Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation. 2000;111(6):774-81.
- McMurray J, Komajda M, Anker S, Gardner R. Heart failure: Pathophysiology and diagnosis. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Sophia Antapolis: Blackwell Publishing 2006;685-715.
- Tecce MA, Pennington JA, Segal BL, Jessup ML. Heart failure: clinical implications of systolic and diastolic dysfunction. Geriatrics. 1999 Aug;54(8):24-8, 31-3
- Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res 2000 Mar 45:4 813-25.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevelans, clinical features, and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995;26:1565-1574.
- De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. Am Heart J. 2003;146(3): 411-9.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):251-9.

12. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006 Jul 20;355(3):260-9.
13. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinic utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler – catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794.
14. Mann DL. Heart failure with normal ejection fraction. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008;641-657.
15. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998 32: 4: 865-875.
16. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002 Mar 19;105(11):1387-93.
17. Feigenbaum H. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In Feigenbaum's Echocardiography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005;641-657.
18. 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.
19. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008;345-389.
20. Pennell D. Cardiovascular magnetik resonance. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008;393-412.
21. Achenbach S, Daniel WG. Computed tomography of the heart. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008;415-436.
22. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 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.
23. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1115-40.
24. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.
25. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45.
26. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):397-403.
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
28. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25.
29. Yip GWK, wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomized controlled trial of diuretic, ibesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008; 94: 573-80.
30. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
31. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol*. 1990;66:981-6.
32. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1993;71:602-4.
33. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction_or_40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80:207-9.
34. Warner JG Jr., Metzger DC, Kitzman DW, et al. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1567-72.
35. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation*. 1984;69:190-6.
36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
37. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:e340-7.

Giriş: İskemik mitral regürjitasyonu (İMR), miyokard infarktüsü, kronik kalp yetersizliğinde, cerrahi ve perkütan revaskülarizasyondan sonra gelişmesi kötü prognozün göstergesidir; iki katına yükselmiş mortalite anlamına gelir. Sıklıktır, hafif olsa bile mortaliteyi artırır. MR'nin ciddiyeti ile azalmış sağkalım arasında evrelendirilmiş rölatif bir ilişki vardır (**Şekil 1**).



ŞEKİL 1. A. Mİ'den sonra artan MR ile azalmış sağkalım. Etkili regürjitasyon deliği (ERO) alanı 20 mm²: hafif derece regürjitasyonu orta dereceden ayırmaktadır. B. Kardiyojenik şoktan sonra MR nin artışı ile SVEF'sine benzer şekilde sağkalım da azalmaktadır (*Circulation* 2005;112: 745- 58).

Teşhisi, hem oskültasyon ile ve hem de intra-operatif olarak konmaktadır, bundan dolayı yakalanması güç olabilir. Dinamik basınç yükseldikçe regürjitasyon paradoks olarak azalabilir. Tanımında halen sıklıkla “**papiller adale disfonksiyonu**”na gönderme yapılmaktadır, genellikle direkt papiller adale hasarı ile meydana gelmeyebilir, aslında papiller adale iskemisi ile azalabilir. Bununla birlikte yaprakcık hareketi tipik olarak kısıtlanır fazla olabilir de (veya heriklisi). Mevcut tedaviler MR'yi devamlı olarak ortadan kaldırmada, inkomplet etkili olduğundan, tedavisi ile ilgili tartışmaların sonuçlanması zordur.

İskemik MR'de, iskemi ile ilişkili ventriküler yapı ve fonksiyon değişikliğinin sebep olduğu MR için uygun model; ağırlıklı olarak postinfarktüs MR'dir.

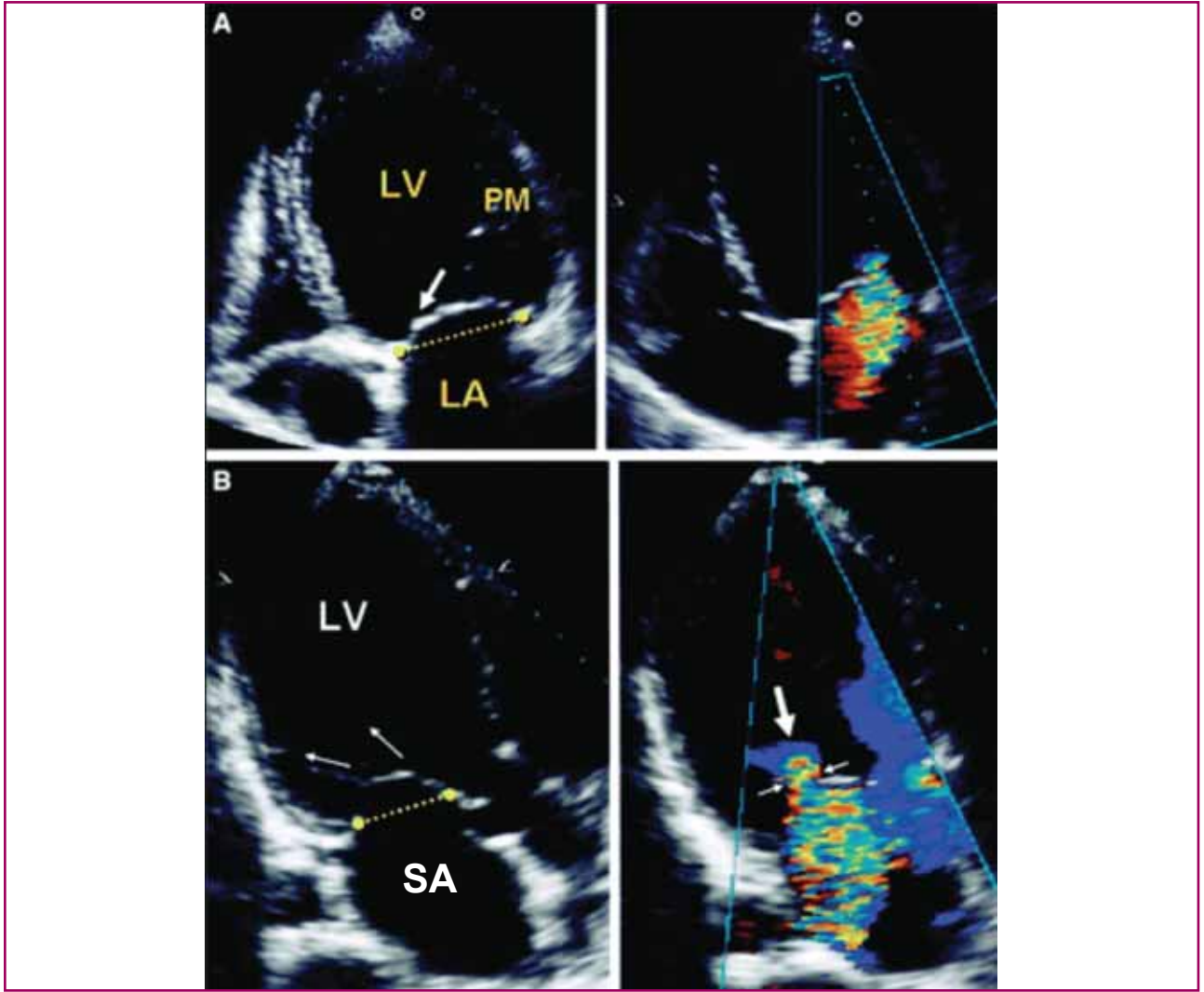
Aktif iskemi regürjitasyona yardımcı olabilir, örneğin intermitan “**flaş gibi parlayan**” pulmoner ödem meydana getirebilir, bununla birlikte kısa süreli tek-damar okluzyonunda MR sıklıkla hafiftir, bunlarda önceden var olan ventriküler anormallik yoktur.

- “**Fonksiyonel MR**” geniş olarak, bozulmuş ventrikül fonksiyonu bağlamında, normal yaprakcıkların anormal fonksiyonu olarak belirtilmiştir; tipik olarak, bütünüyle dilate ve hipokinetik ventriküllerde veya kapağın kapanmasını etkileyen SV duvarının segmenter hasarında olur (**Şekil 2**).

Mİ'den sonra takip edilen hastaların kabaca %20-25'de meydana gelir, bunların %50'si konjestif KY ile dir. Fonksiyonel MR klinik olarak cerrahi aciliyeti olan papiller adale (PA) rüptürünün dramatik tablosundan farklıdır.

İskemik Mitral Regürjitasyonunun Sonuçları

Miyokard infarktüsünden sonra mitral regürjitasyonunun bulunmasının sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Mİ sonrası hafif de olsa bile MR bulunma-



ŞEKİL 2. A, Sferik SV ile global disfonksiyonda iskemik MR. Sol, mitral yaprakcık kapanışı apikalde anulusa göre rölatif kısıtlanmış (noktalı çizgi), bazal kordaya bağlı anterior yaprakcığın kıvrılması (**ok**)

SA: sol atyriyumu göstermekte. **Sağda**, Doppler renkli akım haritalanmasında orta derecede MR.

B, iskemik MR ile inferior MI'de (uzun-eksen görüntülerinde solda). **Solda**, apikale doğru çekilmiş yaprakcıklar, ile anterior yaprakcık kıvrılması (**oblik ok**) ve posteriyör duvardan çıkan kord posteriyör yaprakcık hareketini kısıtlar (**horizontal ok**).

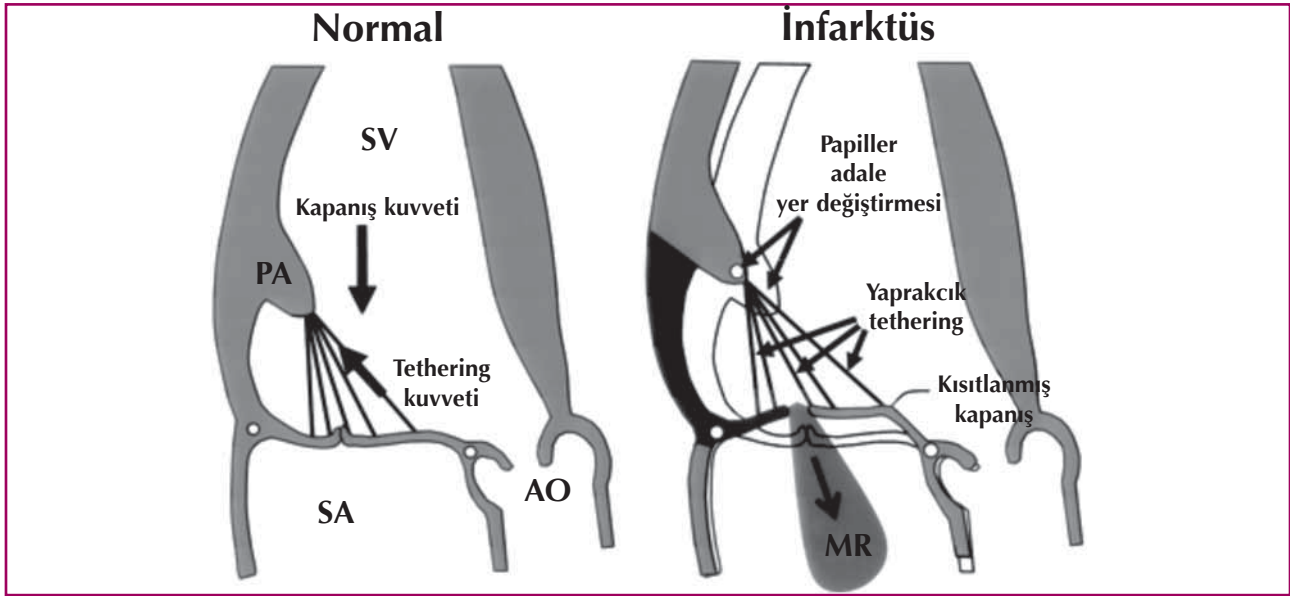
Sağda, orta derecede MR ile belirgin vena kontrakta (daralmış boyun, **ince oklar**) ve yönlenmiş akım (**kalin ok**). PM: Posteriyör mitral yaprakcık (*Heart, Lung. and Circulation* 2008;17S-S29).

sı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (SAVE). PostMI İMR bulunması 5 yıldaki sağkalım bağımsız ve anlamlı kötüleştirilmiştir (%39'a karşı %62, $p<0.001$). PKG için bekleyen hastalardaki en azından orta derecede MR dahi 3 yılda prognozu kötü etkilemiştir.

Bununla birlikte, çalışma verilerinin gününümüzde ortaya çıkardığı; ACBG'den sonra hafif-orta derece olsa dahi devam eden MR, cerrahi tamire giden hastalardan daha yüksek mortaliteye sahiptir. İlave olarak bu hastalarda konjestif KY ile hastaneye anlamlı daha yüksek orada tekrar yatış, senkop, atriyal fibrilasyon,

senkop ve inme olduğu gösterilmiştir. Yakın geçmişteki bu hastalarda mitral girişiminin faydasının olmadığını iddia eden yazıların, küçük ve heterojen hasta gruplarına dayandığından hatalı olduğu bildirilmiştir.

ACBG'ye giden MR bulunan ve bulunmayan hastaların sağkalımları anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (sırası ile 5 yılda %50 ve %65). Bununla birlikte bu çalışmadaki tüm hastaların EF'si <30 , MR çoğunlukla hafif (+), küçük bir bölümünde ise orta ağır (+++) derecede bildirilmiştir (*Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1476-8).



ŞEKİL 3. Normal ve post-Mİ'de mitral kapak yapılarının hareketi: Sol, Sistolde mitral yaprakcıkların üzerine etki eden kuvvetlerin dengesi. SA, sol atriyum. Ao, aorta. Sağ, Papiller adale (PA yer değiştirmesinin etkisi). Siyah gölgeleme inferobazal Mİ'yi gösteriyor; ince-çizgili gölgeleme normal zemindir. SV: Sol ventrikül, MR: Mitral regürjitasyonu, Ao: Aorta, SA: Sol atriyum. PA: Papiller adale (Heart, Lungand Circulation 2008; 17S-529).

MEKANİZMALAR

Sistolde normalde, SV kısıldığında, papiller adale (PA) kontraksiyonu ile PA uçları ve mitral anulus arasındaki mesafe sürdürülür ve prolapsusu önlenir. PA hasarı sonradan prolapsus oluşturur, bu sıklıkla geç-sistolik üfürüm ile uyumludur.

PA'lar normalde SV uzun eksenine paralel, yaprakcıklara ise diktir. Ventrikül basıncının yaprakcık yüzeyinde oluşturduğu kuvvetler normalde etkin olarak dengededir. İskemi veya KY PA'ların altındaki (üzerinde bulunduğu) miyokardiyal segmentlerde zarara sebep olur, böylece PA arkaya ve dışa-doğru "bel verir" (bulging). PA'lerin yer değiştirmesi, yaprakcıkları, bunların normal ucuca geldikleri noktadan uzağa, dikey olmayan doğrultuda çeker (Şekil 3). PA uçları arasındaki ve bir de anulusa olan mesafe azalır, yaprakcıklar ventrikül içine çekilir ve dışa-doğru kapanma hareketleri kısıtlanır.

İki-boyutlu ekokardiyografi, apikal olarak kısıtlanmış yaprakcık hareketini ilk kez direkt göstermiştir ve "inkomplet mitral yaprakcık kapanışı" (IMLC) diye adlandırılmıştır (Şekil 2). IMLC, inferiyor diskinezi ile ilişkilendirilmiştir, artmış yaprakcık gerilmesi ile (tethering) ortaya çıkarılmıştır.

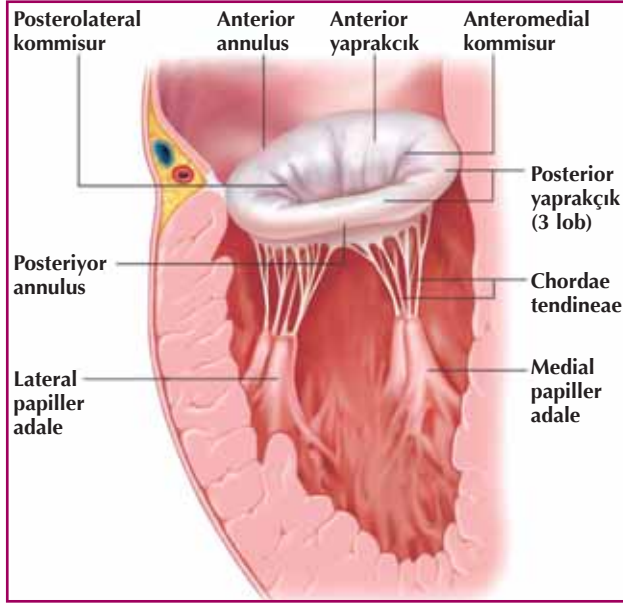
- "PA duvar disfonksiyonu" adı (PA disfonksiyonu adı yerine geçen), buna yaprakcık aksesuarlarının (PA'nın bağlı olduğu yerlerin) yer değiştirmesi sebep olmuştur. PA perfüzyonunun azalmasının ne prolapsus ne de MR meydana getirdiği kanıtlanmıştır.

Aksine, global hipoperfüzyon ile SV dilatasyonu, devam eden PA perfüzyonu ve kalınlaşmasına (normal PA kasılınca kısıp kalınlaşır) rağmen SV disfonksiyonu ile direkt korelasyon gösteren MR ile IMLC'ye sebep olmuştur. Bununla birlikte, PA'lar ve üzerinde bulundukları SV duvarının akinezi akut olarak MR meydana getiremeyebilir, bu bulgu MR hipotezini PA duvarının çekilmesinin (tethering) aksine global SV disfonksiyonu ve azalmış yaprakcık kapanma kuvveti sonucunda olduğu varsayımına götürür (Circulation; 1991; 84:2167-2180). Normalde ince kapakların kapanması için az kuvvet gerekir. Dolayısı ile global disfonksiyonda, tethering olmadan MR meydana gelmez. Ancak tetheringi artınca yapacak kapanışı daha fazla bozulur (tetheringe karşı daha az kuvvet oluşturulduğundan).

Buna göre, Global disfonksiyona paralel seyreden SV dilatasyonu; MR'nin primer sebebi dilatasyondan disfonksiyonu ayırmıştır.

Bunun pratik anlamı; SV kontraktil disfonksiyonu inotropik tedavi, revaskülarizasyon veya transplantasyon gerektirebilir. Oysa ki tethering SV veya PA geometrisinin düzeltilmesine cevap verebilir.

Papiller apparatus ve SV miyokardiyumunun devamlılığına bağlı olarak (Şekil 4); mitral regürjitasyonu gelişmesine yaprakcık yapısı ve SV fonksiyonunu etkileyen her durum sebep olabilir. Ayrıca, MR'yi düzeltmek için yapılan ve mitral apparatusunu bozan cerrahi girişim SV geometrisi, volem ve fonksiyonunu kötü etkileyebilir. PA duvarının yer değiştirmesi MR oluşturmak için yeterlidir.



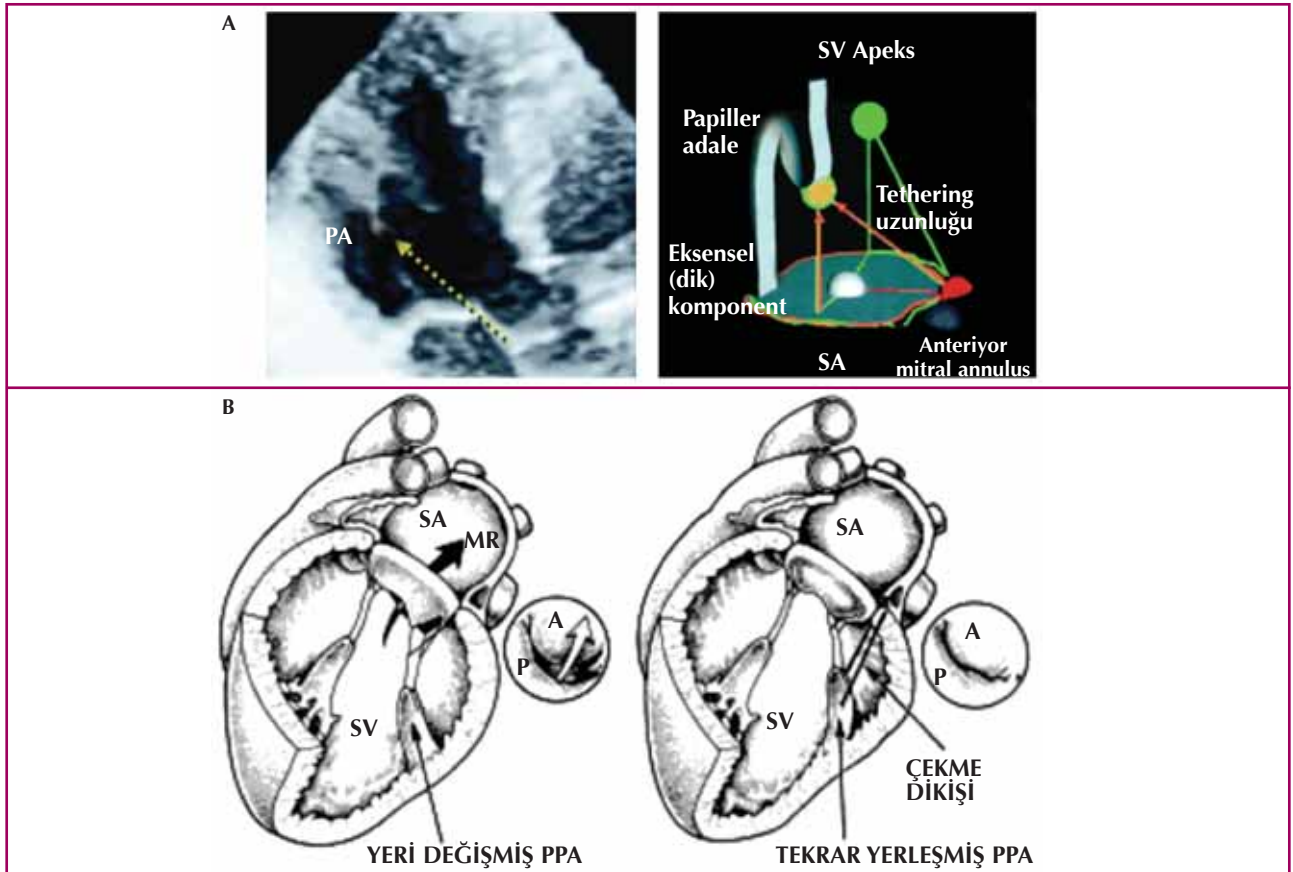
ŞEKİL 4. Mitral aparat ve SV miyokardiyumunun devamlılığı. Mitral anulus, yaprakcıklar, korda tendinalar, papiller adaleler ve sol ventrikül duvarları (N Engl J Med 2001;345:740).

- Kontraktil disfonksiyon ($EF < \%20$) dilatasyonsuz sadece eser MR oluşturabilir. SV dilatasyonunun MR ve IMLC oluşturabilmek için önceden var olması gerekir. 3-boyutlu ekokardiyografi ile tethering standardize etmek için PA uçlarından anterior mitral anulusa olan mesafe ölçülmüştür (Şekil 5).

Global SV disfonksiyonunda tethering uzunluğu MR'nin tek bağımsız öngörünü bulunmuştur (SVEF veya dP/dt bağımsız öngörünü bulunmamıştır).

MR, SV sferikliği ile koreledir. Öyle ki MR sadece SV dilatasyonu ile ilgili değildir, aslında PA'ların posterolaterale doğru yer değiştirmesine artmış sferiklik sebep olabilir (Circulation 1997; 96:1999–2008).

Geometrik değişikliğin merkezi rolü akut segmenter inferiyor iskemide kanıtlanmıştır; MR başlangıçta yoktur ve SV remodelingi ve PA'nın yer değiştirmesine paralel olarak sonradan gelişir. Hastalarda PA tethering, yaprakcık çadırılaşması (tenting) ve MR birbiriyle kuvvetle ilgilidir, sıklıkla posterior PA'yı taşıyan duvarların remodelingine bağlıdır, anterior Mİ'deki MR gibi



ŞEKİL 5. A, 3 boyutlu (3D) ekokardiyografide tethering uzunluğu. Sol, 3D ekokardiyografik yeniden düzenleme. Noktalı çizgi, anterior mitral anulustan en uzaktaki posterior papiller adale başına olan "tethering uzunluğunu" işaret etmekte. Sağ, Şematik görünümü. B, Dikiş yaklaştırarak tethering uzunluğu azaltılır ve ucuca geliş düzeltilir, yer değiştirmiş posterior papiller adaleyi (PPA) anulusa doğru yakınlaştırır.

A: Anterior yaprakcık. P: Posterior yaprakcık. SV: Sol ventrikül, SA: Sol atriyum, PA: Papiller adale. (Heart, Lung and Circulation 2008;17S-S29).

global remodeling olması gerekli değildir (*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:135–143).

3-Boyutlu ekokardiyografi ile, iskemik kardiyomiyo-patide mediyal mitral kapak en fazla çadırlaşan bulunmuştur, çünkü inferomediyal PA en fazla yer değiştiren-dir; asimetri, posteriyor yaprakcık taraklarının (scallop) aralarında asimetrik olarak uçuca gelmeleri MR'yi artırabilir. Bununla birlikte global disfonksiyonda anulus da dilate olmuştur.

- Atriyal fibrilasyonda, tethering uzunluğu artmadan sadece anuler dilatasyon, önemli MR ile ilişkili değildir, burada; kısıtlanmış diyastol, sistolik yaprakcık gidiş-gelişi, artmış tethering MR'nin ekokardiyografik ipuçlarıdır.

MR'nin Tam Olmayan, Basit Hikayesi

(1) PA harabiyeti akut olarak MR meydana getirmez, MR PA'da retraksiyon ve nebdeleşme ile etanol injeksiyonunun kronik fazında olur.

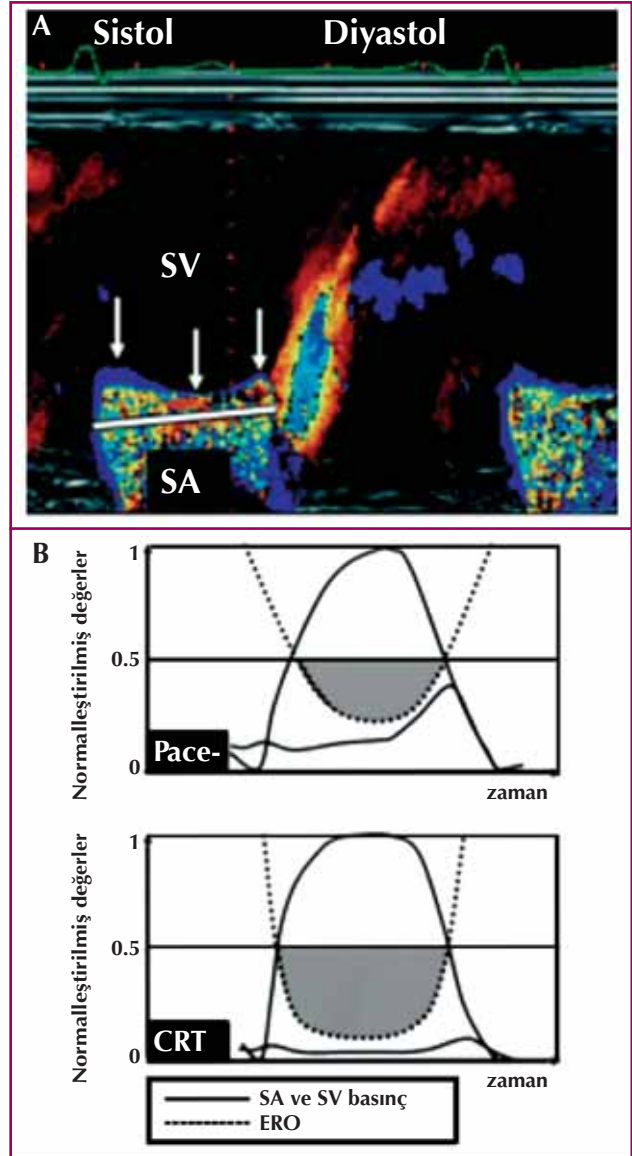
(2) Mİ hastalarında nadiren gerçekten PA uzaması ile prolapsus vardır. Bu gözlemler tethering aksini kanıtlamadan ziyade aslında; tethering mesafesinin yaprakcıkların uçuca gelme düzeyini belirlediğini kanıtlamıştır. İki vektörde tethering mesafesinin değişmesi; PA-taşıyan duvarın yer değiştirmesi, PA uzunluğunun değişiklikleri ile modüle edilebilir. Çok uzun ve çok kısa tethering mesafesi ile MR'nin bifazik olarak arttığı gösterilmiştir (*Circulation* 2002; 106(suppl 1):I40–I45).

PA'nın kontraktıl disfonksiyonunun MR'yi paradoks olarak nasıl azalttığını böylece anlıyabiliyoruz, deneysel olarak yaratılan sınırlı infero-bazal Mİ ve bel verme (*bulging*) ve de MR'de; komşu PA'da akut olarak iske-mi yapılarak, bu ventrikül kuvvetlerine cevap olarak PA'nın uzamasına sebep olur ve böylece tethering mesafesi ve MR'yi azalır (*Circulation* 2001; 104:1952–1957).

Korunmuş PA kısalması tethering ve MR'yi artırır; böylece MR'nin meydana gelmesinde tethering uzunluğu ve PA-ventriküler duvar kompleksinin merkezi rolü kanıtlanır (*Echocardiography. Am J Cardiol.* 2004; 94:45–49).

Tethering ve karşı kapanma kuvvetleri arasında ikiye bölünme de basitleştirilebilir: Herikisinde karıştığı, mitral yaprakcıklarının denge pozisyonu üzerlerine etki eden kuvvetler ile belirlenir, annular ve PA tethering kuvvetleri ve SV geometrisinin yarattığı kuvvetler dahil (*Şekil 3*).

Normalde, ince yaprakların kapanması için az kuvvet gerekir böylece MR tethering olmadan global disfonksiyonla meydana getirilemez. Bununla birlikte bir kere Tethering arttığında ve tetheringe karşı çıkan daha az kuvvet sağlanabildiğinde yaprakcık kapanışı daha fazla bozulur. Rekabete giren bu kuvvetlerin tek dinamik paterni yarattığı gösterilmiştir; mitral kapaktaki akım (sistolde MR akımı) ve delik alanı (etkili mitral regürjitanalani) erken ve geç sistolde en fazladır ve sıklıkla mid- sistolde zirve SV basıncı yaprakcık kapanma basıncından büyük olunca paradoks olarak akım ve delik alanı azalır (*Şekil 6*).



ŞEKİL 6. A, Renkli Doppler M-mode sistolde ekokardiyografi iskemik MR akımındaki dinamik değişiklikleri göstermektedir. Kapağın sol tarafında birbirine yaklaşan bölge (*beyaz çizgi*) erken ve geç sistolik zirvelerdir (*oklar*).

B, Transmitral basınç gradiyentinde (TMP) dinamik değişikliklerin şematik ilişkisi ve kardiyak resenkronizasyon ile etkili regürjitasyon deliği (ERO).

Uyarı-verme (Pace) kapalı iken (üstte) kontraktile düşük; SV basıncı ve TMP yavaşça yükselir, gecikmiş zirve. Böylece ERO alanı uzun süre rölatif büyük kalır.

Kardiyak resenkronizasyon sırasında (CRT; altta), kontraktile düzelir ve TMP hızla yükselir, daha erken zirve.

Sonuçta EFO gölgeli bölgedeki düşük değerlere uzun süre için daha erken düşer. ERO başlangıç değerinin <%50'sinde iken gölgelenmiş bölgededir. Başlangıçtaki MR azalmasından regürjitasyonun karakteristik v- dalgası da düşmüştür (*Heart, Lung and Circulation* 2008; 17S-S29).

Tethering MR'nin evresini tayin eder: Transmitral basınç kardiyak siklus boyunca MR değişikliklerini ayarlar. Bu mekanizma ile, tanımlanan erken- sistolik yaprakcık dolaşması (*loitering*) anlaşılabilir ve inferiyor Mİ hastalarında, kasılan ventrikülün yanında hareketsiz kalan (akinetik) inferiyor duvar olursa tethering artar, geç-sistolik MR ve üfürümü oluşur (*Am J Cardiol* 2004; 94: 45-49).

Dinamik Lezyon

- Dinamik karaktere dramatik örnek; kaybolan intraoperatif MR'dir.

Cerrahi revaskülarizasyona giden hastada transtorasik ekokardiyografide orta derecede iskemik MR bildirilmiştir. Ancak anestezik injeksiyonunda transözofajeyal ekokardiyografide sadece minör MR gösterilmiştir, dolayısı ile bunlara mitral kapağa girişim yapılmamıştır, başarılı revaskülarizasyondan bir ay sonraki transtorasik ekokardiyografide orta derece MR tekrar görülmüştür. Bu sık görülen bir senaryodur; anestetiğin indüklediği ve inotropik ajanların önemli derecede azalttığı MR olarak tanımlanmıştır, mitral kapağı tamir etme kararını şaşırtabilir.

Fenilefrin örnek olarak dinamik basınçları restore edebilir fakat volum-bağımlı tethering'i yeniden oluşturamaz, böylece bu hastalarda intravenöz volum yüklenmesi de desteklenmelidir; ventrikül çapı, ortalama kan basıncı ≥ 90 mmHg ve uç basınç (PKUB) 12 mmHg'ya göre titre edilmelidir. Cerrahın yaprakcıkların kısıtlanmış kapanışı ve rutin yüklenme durumları altında yapılan önceki MR değerlendirmesine göre karar vermesi teşvik edilmelidir.

İskemik MR bir de egzersize hemodinamik olarak cevap verir. Çoğunlukla egzersizle duvar hareket anormalliklerinde yayılma olmadan, MR artması ile delik alanı (etkili regürjitasyon alanı) yaklaşık %30 >20 mm²'ye yükselir (evresinin değişmesi için yeterli). Artmış MR en iyi artmış tethering ve PA'nın yer değiştirmesi ile korelasyon göstermiştir. MR, sadece inferiyor duvarda toparlanabilen (düzelebilen) kontraksiyon rezervi olan hastalarda azalabilir. Egzersizin neden olduğu MR yükselmiş pulmoner arter basıncı ve kötü prognoz ile de koreledir. Benzer şekilde, egzersizin neden olduğu MR kronik konjestif KY'de atım hacmini ve egzersiz kapasitesini sınırlar (*Circulation*. 2002; 106:1342-1348).

Akut iskemi kanıtları olmayan akut pulmoner ödeme yatırılan hastalar egzersiz yapınca regürjitasyon volumleri iki katına çıkmıştır (hafiften -ortaya- ağıra), birlikte pulmoner basınçlar yükselmiş ve egzersizi kısıtlayıcı dispne ortaya çıkmıştır, bu hastalar egzersizle olduğu gibi volum yüklenmesine duyarlı görünmektedir, bunlarda egzersizle MR artar (*N Engl J Med*. 2004; 351: 1627-1634).

Pratik Uyarılar

(*N Engl J Med*. 2004; 351:1681-1684)

1. Bu bilgilerin ışığında pulmoner ödemin ayırıcı tanı-

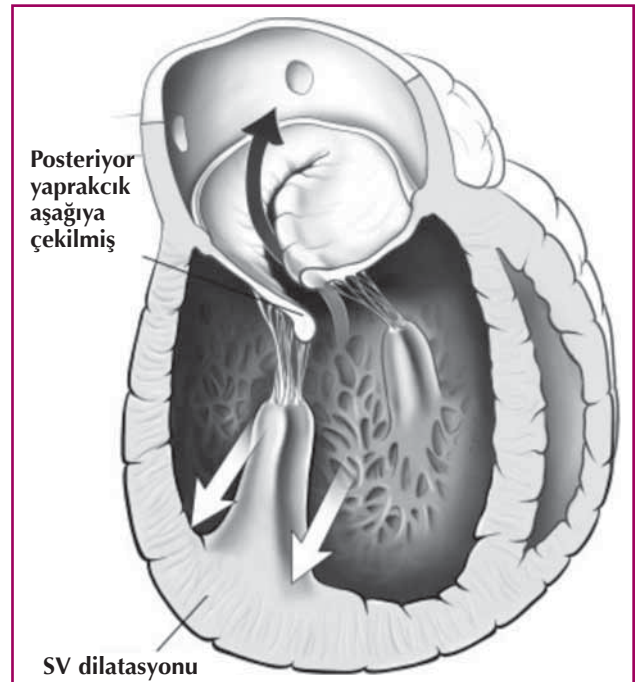
sına, aşık akut koroner yetersizlik olmadan gelişen iskemik MR'nin akut kötüleşmesini dahil edebiliriz.

2. Egzersiz MR'nin ciddiyetini maskeleyemeyebilir, diğer taraftan hafif MR göz önünde tutulmalıdır. Bu, dinlenimdeki sistolik disfonksiyonu veya MR'si bulunanlarda orantısız gelişen egzersiz dispnesinin (intermitan iskemi veya diastolik disfonksiyon zannedilmeyen) klinik bilmecesini açıklayabilir. Bu durum ayrıca hafif iskemik MR'nin kötüleşen prognozunun sebebi de olabilir.
3. Tethering ve kapanış kuvvetlerinin karşılıklı belirgin etkileşmesi SV basıncını yükselterek MR'yi azaltmaz. Bu yaklaşım sınırlıdır, çünkü yükselmiş afterload bozulmuş ventrikülü dilate ederek tethering'i artırabilir. Tedavi geometrik suçluları azaltmaya odaklanmalıdır.

İskemik Mitral Regürjitasyonunun Mekanizmaları

Kronik İMR'de en sık görülen mekanizma, akinetik ve diskenik ventrikül duvar segmentine bağlı posteromediyal papiller adalenin yer değiştirmesidir (**Şekil 7**). Bu posteriyor mitral yaprakcığında tethering ve mitral yaprakcıklarında inkomplet uçuca gelmesine neden olmaktadır, olayı kolaylaştırıcı sebep olarak anular dilatasyon ile olsun olmasın meydana gelebilir.

- **Unutulmamalı:** Tekbaşına papiller adale disfonksiyonu İMR'ye neden olmaz. Posteriyor yaprakcık



ŞEKİL 7. İskemik mitral regürjitasyonunda postero-mediyal papiller adalenin tethering'i (**oklar**) görülmekte (*Heart, Lung and Circulation* 2008;17S- S29).

tetheringine neden olacak SV geometrisindeki değişikliklerin gelişebilmesi için ventrikül duvarında iskemik değişikliklerin bulunması gereklidir. Bu değişiklikler posteriyor mitral kapağın yaprakcık hareketini kısıtlar (**Carpentier tip -III MR** olarak sınıflandırılan).

Anüler dilatasyon dilate kardiyomiyopatide ağırlıkta olan mekanizmadır (**Carpentier Tip-I MR**). Anüler dilatasyon dilate kardiyomiyopatide, mitral kapak yaprakcıklarının yetersiz uçuca helişine neden olmaktadır. Başlangıçta posteriyor anulusla sınırlı olduğu düşünülmüştür, günümüzde posteriyor anulusun intertrigonal bölümü dahil tüm anulusun dilate olabildiği bilinmektedir.

İskemik MR'nin çeşitli mekanizmalarının ayırt edilmesi önemlidir, çünkü cerrahi teknikler alttaki mekanik bozukluğa göre değişebilir. Geleneksel olarak, iskemik MR'de, mitral anulusu küçültmek için anuloplasti halkası ve bandının replasmanı hedef gösterilmektedir, bu nedenle mitral yaprakcıkların uçuca gelme alanı fazlası ile artar. Anüler dilatasyonun başlangıçta sadece SV serbest duvarı ile taşınan posteriyor anulusta olduğuna inanılmakta idi, yakın zamandaki deneysel kanıtlar anterior anulusta da anlamlı fakat küçük miktarlarda dilatasyon olduğunu göstermiştir. Bu iskemik MR'de septal-lateral yönde (anterior-posterior doğrultuda) maksimal anüler distorsiyon olarak da görülmüştür, böylece mitral anulusun şekli daha dairesele değişir. Buna rağmen mitral regürjitasyon tamamı ile anüler distorsiyonun (şeklinin bozulması) sonucu değildir. Çoğunlukla valvular apparatus ve sol ventrikülün kendisinin problemi değildir.

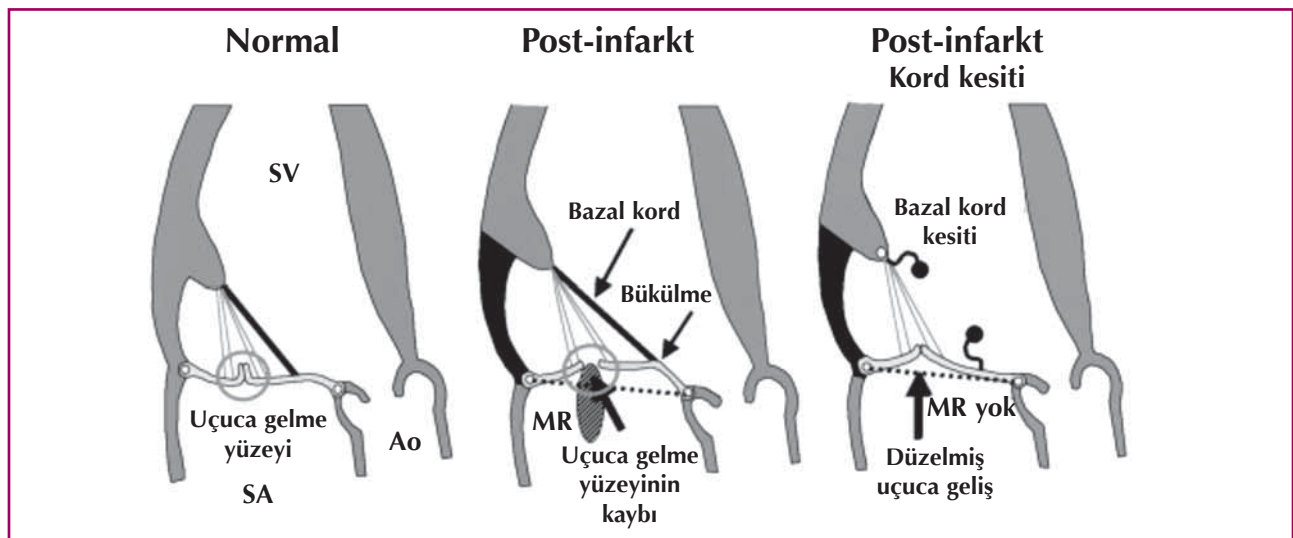
Geçmişte İMR'nin yalnız papiller adale disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Deneysel olarak azalmış papiller adale perfüzyonu örneklerinde ne prolapsus ne de İMR gösterilebilmiştir (sorunun onda olmadığı görülmüştür).

PA hipoperfüzyonunun aksine, sorumlu mekanizma; inkomplet yaprakcık kapanmasına bağlı İMR ye sebep olan; papiller adale perfüzyonu ve kalınlaşmasına rağmen, "**global SV hipoperfüzyonu ile ventrikül dilatasyonudur**".

İMR'nin diğer görüşü, görmezlikten gelinmemesi gereken dinamik lezyon gerçeğidir. İskemik SV disfonksiyonu ve en az hafif MR bulunan hastalar, yarı-sırt üstü yatma pozisyonunda egzersiz-ekokardiyografi ile incelenmiştir: (1) İstirahatteki MR'nin derecesi egzersiz ile meydana gelen etkili regürjitan deliği (ERD) değişikliklerinden ilişkisizdir. (2) ERD ve regürjitasyon volumunun anlamlı artışı egzersiz ile saptanmıştır. ERD değişiklikleri ile en güçlü korelasyon tüm MR kategorilerinde sistolik mitral çadırlaşma (tenting) alanı, yaprakcıkların uç uca gelme yüksekliği ve sistolik anüler alan arasında saptanmıştır. Heriki papiller adalenin posteriyora doğru yer değiştirmesinde değişiklikler, ERD'de gelişen daha büyük değişiklikler ile de ilişkilendirilmiştir.

- İnferiyor Mİ geçirmiş hastalarda, duvar hareket skoru indeksindeki iyileşme egzersizin neden olduğu ERD azalması ile ilişkilidir. Bu mitral tamiri gerekmeyen ve tam olarak revaskülarize olabilecek hastaların öngörülmesine yardımcı olabilir. Bu bulgu, dinlenimde sadece hafif MR bulunan hastalarda azalmış sağkalımı açıklayabilir (JACC 2003; 42: 1921-9). Aynı hasta grubunun takibinde, ERD'nin dinlenimde $\geq 20 \text{ mm}^2$, egzersizde $\geq 3 \text{ mm}^2$ artması ölümün bağımsız öngörünü bulunmuştur (Circulation 2003; 108: 1713-7).



ŞEKİL 8. Tethering anterior yaprakcıkta çadırlaşmaya sebep olmakta. SV: Sol ventrikül, SA: Sol atriyum, Ao: Aort, MR: Mitral regürjitasyonu. (Heart, Lung, and Circulation 2008;175- S29).

İMR'ye neden olan alttaki SV geometrisini daha net olarak tanımlayan yaklaşım yöntemi, yakın geçmişte kullanılmaya başlayan kardiyak magnetik rezonans görüntülemidir. (MRI). Yaklaşık 1 mm uzaysal horizontal rezolusyon ve hareketli görüntüleri yakalama yeteneği ile görüntünün berraklığı, standart 2D (2 boyutlu) eko-kardiyografiye göre mali gücü yeten hastalarda emsalsiz bir değerlendirme yöntemidir. İMR'de, MRI kullanılarak muayene edilenlerde; papiller adale zeminleri arasındaki artmış uzaklık ve papiller adalelerden anteriör anulusa kadar olan mesafe tanımlanabilir.

- İMR mekanizması (anteriyör mitral yaprakçık korduna odaklanan), posterolateral duvarın replasmanı (yer değiştirmesi) ile, posteromediyal papiller adale anulusdan çekilerek uzaklaşır ve anteriör yaprakcığın bazal orta bölümü SV kavitesi içerisine çadırılır, böylece anteriör yaprakcığın ucunda yaprakcıkların ucuca birleşmesi için sadece küçük bir alan kalır (**Şekil 8**); bu bulgu hastayı aşağıdaki yeni tip mitral kapak tamiri seçeneğine götürebilir.

Daha Agressif Yaklaşımın Kanıtları

Kaynak olan bazı büyük çalışmalar:

- (Toronto General hospital) tek-merkezli incelemesi; sadece ACBG ile tedavi edilen orta dereceli MR hastaları, MR olmayan ve ACBG'ye gidenler ile karşılaştırıldı. Sağkalım MR'li hastalarda anlamlı olarak daha az bulunmuştur: 10 yılda sağ kalım %60'a karşı %78, ayrıca tekrar hastaneye yatış oranı veya ölüm anlamlı olarak daha az görülmüştür (%21'e karşı %55). Kötü SV fonksiyonu olan hastalarda gruplar arasında sağkalım farkı takip sırasında daha erken gelişmiş ve daha büyük olmuştur (*Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1094-100).
- Aynı büyüklükte bir başka çalışmada MR olan ve olmayan gruplar arasında 6 yılda benzer sağkalım gösterilmiştir (*J Thoracic Cardiovasc Surg* 2004; 127(3): 636-44). Bununla birlikte, geç (6 yıl) olaysız sağkalım, MR hastalarında MR olmayan (ve sadece MR'ye ilerleyenlere) göre anlamlı olarak kötüdür (%36'ya karşı; %68). Bu hastaların daha uzun takip edilmesi ile, sağkalım eğrisi halen görünen olaysız sağkalımdan uzaklaşma gösterebilir.
- Bir başka çalışmada hafif- orta MR hastaları 4 tedavi grubuna alınmıştır: 3 yıllık mortalite; sadece ACBG olanlarda %59 olup, ACBG ve mitral tamiri ile tedavi edilen orta MR'ye veya bunların içerisinde sadece hafif MR olup da tekbaşına ACBG ve ya kombine girişim ile tedavi edilmeye göre anlamlı olarak daha yüksektir (*J Heart Valve Dis* 2001; 10: 745- 62).
- Yakın zamanda bildirilen orta- ağır İMR'de tek başına ACBG veya mitral kapak anuloplastisi ile kom-

bine ACBG'ye gidenlerde 1,5 ve 10 yılda sağkalım anlamlı olarak fark göstermemiştir, bununla birlikte MK (mitral kapak) anuloplastinin girişime ilave edilmesi, tek başına ACBG'ye göre semptomları daha erken düzeltmiştir (*JACC* 2007; 49/2: 2191-201).

Orta derece İMR'de, tek başına ACBG ve kombine ACBG ve mitral kapak (MK) anuloplastiyi karşılaştıran prospektif çalışma yoktur.

- Tüm bu araştırmaların sonucunda İMR hastalarının tedavisine karar verecek sınıf –I düzeyinde kanıt bulunan en iyi yaklaşım: **"izole ACBG'ye giden hastalarda orta derece MR sağkalımı olumsuz etkilemektedir ve MR tekbaşına ACBG'den sonra güvenli olarak düzeltilmemektedir"** (*Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 538- 46).

İskemik Mitral Regürjitasyonu Tamirinin Tipleri

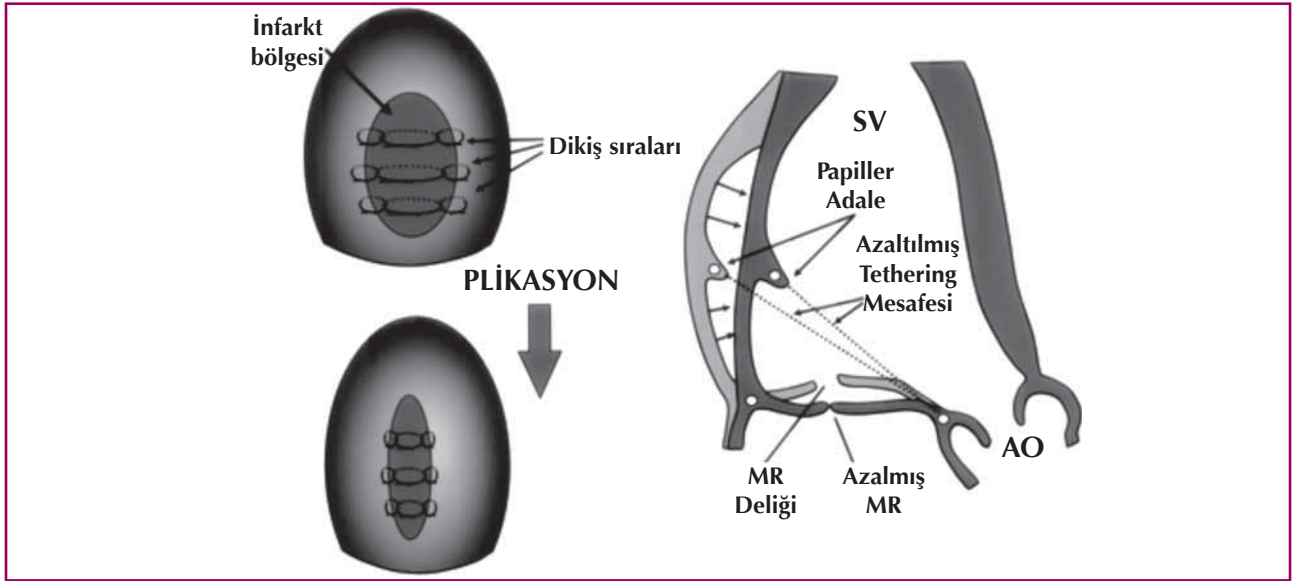
Mitral anulus büyüklüğü ve şeklindeki değişiklikler çeşitli anuloplasti tipleri ve sağlanabilen halka ve bandlar ile düzeltilebilir, kanıtlar bu tekniklerin posteriyör mitral yapracığı çekilmiş (bağları gerilerek; "tethered") İMR hastalarında adres gösterilebilmesi için yeterli değildir, özellikle bu hastalarda devam eden ventriküler remodeling sürecinde. Devam eden ventriküler remodelingi, artmış SV sferitesi ve posteriyör mitral yaprakcık çekilmesi (tethering) bu hastalarda tekrarlayan MR'ın sebebidir. Bundan başka, daha küçük anuloplasti halkası, problemin üstesinden gelmek için kullanılmaktadır, ancak bu yöntem altta yatan mekanizmalara hitap etmemektedir. Bilindiği gibi, iskemik MR'de maksimal distorsiyon (biçiminin bozulması) septal-lateral yöndedir (antero-posteriyör doğrultuda), İMR'nin azaltılması için bu hastalarda septal-lateral çapın azaltılması ile anular şeklin düzeltilmesi önemlidir. **"Golvin- Galloway Future Band"**, (semi-rijit mitral anuloplasti bandı) bu noktada soruna tam olarak hitap etmektedir.

Bu kapaklarda anular çapların daha fizyolojik olarak onarılması için antero-posteriyör (septal-lateral) çap transvers çapa eşit veya daha büyük duruma getirilir. Mitral anulusun AP çapının korunması ile infero- posteriyör iskemide görülen mitral yaprakcığın gezinme hareketini (**"loitering"**) ortadan kaldırabilir, heriki papiller adalenin mid-septal anulusa yakın pozisyona getirilmesi ile SV geometrisinin düzeldiği gösterilmiştir.

Yakın zamandaki **"Carpentier-McCarthy-Adams IMR RTlogix Annuloplasti Ring"** septal-lateral çapı azaltmak için geliştirilmiştir.

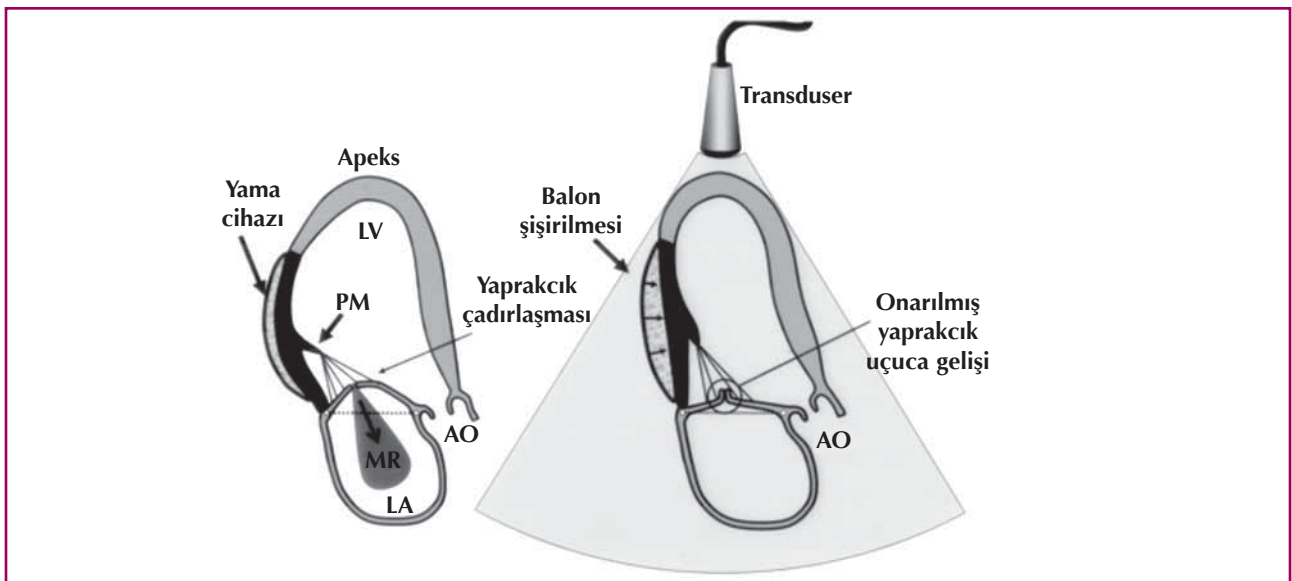
Deneysel Teknikler

- Postero-mediya adalenin yer değiştirmesine neden olan yeniden-biçimlenmiş infarktlı SV'nin plikasyonu, yer değiştirmiş papiller adale ucunu geriye anteriör mitral anulusa yakına getirerek MR'yi düzeltebilir (**Şekil 9**).

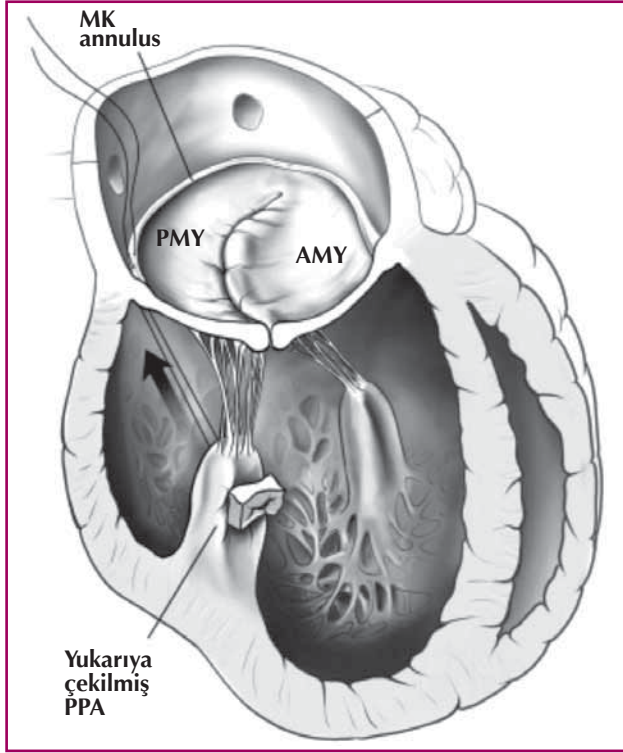


ŞEKİL 9. İnfarkt plikasyonu ile PM (papiller adale) ucunun geriye anterior mitral anulusa doğru yer değiştirilmesi MR'nin azalması. Ao: Aort, MR: Mitral regürjitasyonu, SV: Sol ventrikül (*Heart, Lung, and Circulation* 2008;17S- S29).

- İnferiyör ventrikül duvarına, şişebilen dakron yamanın dikilmesi (**Şekil 10**).
Deneyisel olan bu tekniklerin herikisinde direk olarak klinik ortama transfer edilmesine olanak olmamıştır. Bununla birlikte, mitral anulusu ile papiller adale başı arasındaki tethering mesafesinin azaltılması ve İMR modeli için faydalı bilgiler sağlamıştır.
- Posteriyör adalenin yukarıya doğru posteriyör anulusa yakın bağlanması ile bu papiller adaleden çıkan korda uzar ve böylece çekilmiş yaprakcık kenarlarının uçuca geldiği anular düzeydeki noktaya yükselmesini sağlar. Bu teknikle insanda hayvan çalışmalarına benzer kısa dönem faydalı klinik sonuçlar bildirilmiştir (**Şekil 11**).



ŞEKİL 10. Çalışan kalpte ultrason kılavuzluğunda, infarkt bölgesine yama yerleştirilmesi ve balon şişirilmesi, yer değiştirmiş PM'nin anterior anulusa doğru yer değiştirilmesi ile tethering ve MR'nin azalması. PM: Papiller adale, LA: Sol atriyum, AO: Aort. (*Heart, Lung and Circulation* 2008;17S-S29).



ŞEKİL 11. Posteromediyal papiller adaleden başlayan ve tethering ve yaprakcıkların kötü ucuca gelişini azaltan sütür (dikiş). PPA: Posteriyör papiller adale, MK: Mitral kapak, AMY: Anteriyör mitral yaprakcık, PMY: Posteriyör mitral yaprakcık. (Heart, Lung, and Circulation 2008;17S: S29).

TEŞHİS

İskemik/Fonksiyonel Mitral Regürjitasyonu: Burada, mitral kapak morfolojik olarak normaldir. Papiller adalelerin yer değiştirmesi ve mitral anulus dilatasyonuna sebep olan SV remodelingi sonucunda (yaprakcıkların ucuca geliş bozulmasına bağlı) MR kapağın anomal geometrisi MR'nin sebebidir. İMR veya fonksiyonel MR SV anormalliği sonucundadır, oysa ki primer kapak hastalığında regürjitasyonun kronik etkisi sonunda SV'de dilatasyona ve fonksiyonun bozulmasına neden olur.

- **Önemli olarak:** İMR SV'nin hastalığıdır (-primer patoloji: SV), MR SV disfonksiyonunun sonucudur. Organik MR ise MK'nin hastalığıdır (-primer patoloji: MK), SV disfonksiyonu bunun sonucudur.
- İMR'de 2-D ekokardiyografide yaprakcıklarda karakteristik çekilme görülür; tipik olarak anteriyör yaprakcıkta bükülme (mitral yaprakcığın orta bölümünün yer değiştirmiş papiller adale tarafından kaldırılması ile). Bunun sonucunda MK karakteristik çadır görünümünü alır. Daha büyük çadırlaşma alanı, daha ağır regürjitasyon demektir; çadırlaşma alanı yüksekliği ayrıca da MR ciddiyetini yansıtır.

MR üfürümü sıklıkla zayıf olup duyulamayabilir, akım hızında midsistolik azalmayı yansıtır (**Şekil 6**). Artmış SV- sol atriyal basınç gradiyenti de düşer, yayılımı kısıtlanır. Jet alanı; jetin dilate olmuş sol atriya yayılımı gibi MR'nin ciddiyetini fazla hesaplayabilir. Akım hızının hesaplanması: “(velosite X deliğe proksimal yüzey alanı)” (**Şekil 2**).

Şayet velosite alanı hemisferik zannediliyorsa bu formül gerçek değerleri az hesaplayabilir: Velosite alanı genellikle hemieliptiktir, deliğe yırtmaç gibi paraleldir. Vena kontrakta çapının ölçülmesi uzun-eksen bakış açısında oldukça yardımcıdır; çünkü regürjitant deliği, vena kontrakta çapı ile aşağı veya yukarı ucuca çizgisine dik olarak ayarlanır. Dinamik MR değişiklikleri sistol boyunca akımın tamamlaması gerektiğini gösterir. Aktif hastalarda birdenbire ortaya çıkışı, dinlenimde değerlendirilmesinde eksik gösterilebilir. İntraoperatif değerlendirilmesi, yüklenme ve tethering'deki değişikliklerinden ayrılmış olarak etkilenebilir.

TEDAVİ

- Akut koroner okluzyonun hastanede yatarken acele revaskülarizasyonu İskemik MR'yi geriye döndürebilir. İlk inferiyör Mİ'de erken tromboliz, lokalize olmuş SV remodelingi ve MR'yi azaltmıştır. Bu bulgu MR için önemli olabilen lokalize de olsa Mİ'nin erken revaskülarizasyonunu desteklemiştir.

Geç reperfüzyon ise daha az fayda sağlamıştır. AMİ ile şokta, MR global fonksiyonun her düzeyinde önemli mortalite fazlalığı taşır (**Şekil 1**). Erken revaskülarizasyonun hastanede sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (**SHOCK**). Akut PA rüptüründe, diğerlerine nazaran kısıtlı hasar alanına rağmen birlikte akut pulmoner ödem bulunabilir, bu hastalarda agresif tamir desteklenmektedir.

- Hızlı akut reperfüzyonla sağlanan tedavinin faydasının aksine, kronik koroner hastalığında tekbaşına revaskülarizasyon ile MR'nin azalması problemlidir. Örneğin, revaskülarize edilen hastaların %77'de orta ve ağır MR devam etmiştir.

Standart cerrahi tedavi, posteriyör anuler dilatasyonu düzelterek yaprakcıkların yanlış-pozisyonunu düzeltmeyi amaçlar. Başlangıçta sıklıkla başarılı olurken geç dönemde yetersizliği (MR'nin şiddeti) giderek artmaktadır. Deneyimli merkezler sıklıkla cerrahiden aylar sonra sürekli ve tekrarlayan anlamlı MR bildirmiştir; hastaların %30'unda atfedilen soru, memnun edici erken sonuçların başarıyı gösterip göstermediğidir. Uzun sürede kaybolan faydalar, uzamış bypass ve iskemik zamanının toplanmış riskleri ile birlikte bildirilen mortalite %6-12'dir.

İntraoperatif MR'nin eksik hesaplanması MR tekrarlarını etkilemektedir. Mitral kapak dilate anulus ile

yer değiştiren PA'lar arasında "halat-çekme oyunu" gibi yakalanır.

- Anüler büyüklüğün tekbaşına azalması sürekli tethering'i yer değiştirmiş duvarda bırakır. "İskemik MR valvuler değil, ventriküler problemidir". Anuloplastinin başarısızlığını, operasyon öncesindeki yaprakcık tethering'i öngörmüştür.
- Daha önemlisi, ventrikül "hareketli hedef" olup, anuloplasti sonrasında remodelingi ve dilatasyonu devam eder, böylece önceki tamirin faydası zamanla etkisizleşir.
- Pratik olarak, İmplante edilen halkalar, intertrigonal anulusun ölçümü ile öngörülenden 1-2 numara daha küçüktür.

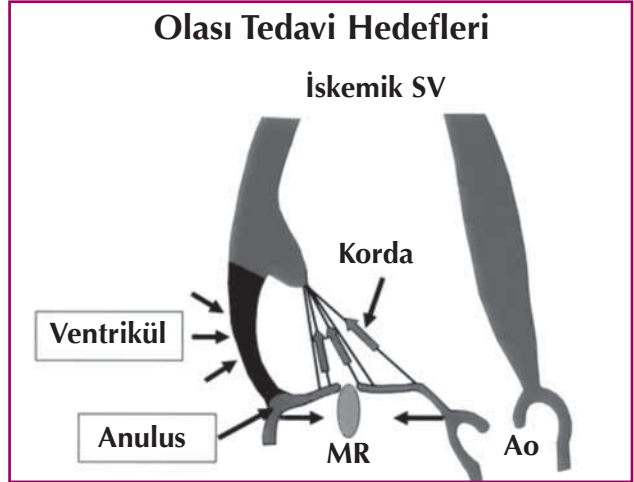
Cerrahiden 6 ay sonra yüksek-derecede tekrarlayan MR %35 bildirilmiştir, bu sorun perikardiyal anuloplastide en yüksektir. Halka posteriyor anulusu öne doğru kaydırır, veposterior yaprakcık arkaya doğru bağlı getirilmiş olarak (*tether*) kalır, böylece yaprakcığın öne doğru hareketi belirgin kısıtlanmıştır (rijid'e yakın), uçuca gelmesi kötüdür.

En büyük yaprakcık aralığını azaltan asimetrik anuloplasti gibi modifiye edilmiş yaklaşımlar, mediyaldeki aralığa odaklanmıştır. Çünkü inferomedial PA etkilenmiştir; normal 3D'de görülen normal "semer" şeklini onarmak için medial anulus apikale doğru yer değiştirilir, tethering'i azaltmak için ise hassas kommisural PA daha yakına getirilir. Ağırlıklı olarak anteroposteriyor (septal-lateral) anular azalma yaprakcıkları en etkili şekilde bir araya getirebilir. Koroner sinüs kompresyonu ile perkutan anular azaltmanın uygulanabilirliği artabilir fakat ön-arka çapın azaltılması sınırlı olabilir, çünkü koroner sinüs arkadadır. Bununla birlikte tüm bu yaklaşımlar bazı ortak sınırlamaları paylaşmaktadır; şayet remodelling dikkate alınmamış ve hedef seçilmemişse MR sürebilir veya tekrarlayabilir.

Valvular tetheringinin, ventriküler yaprakcık veya kordal yapıların düzenlenmesi ile azaltılacağına inanılmaktadır (Şekil 12).

İlk yaklaşımlar nebde rezeksiyonu ile PA implantasyonunu kapsamıştır. Ventriküler yeniden düzenleme yakın geçmişte en popüler yaklaşımlar olmuştur. Dor'un (Bölüm 1.8) geniş disfonksiyonel alan eksizyon (kesip çıkarma) ve yamalaması MR'yi azaltır, ancak buna rağmen tethering ve MR tekrarlayabilir. Tethering bel vermeyi (*bulging*) azaltan infarkt plikasyonu ile de azaltılabilir (Şekil 9).

Elle içe ve öne doğru tekrar yerine getirilen PA'yı taşıyan SV duvarının MR'de tethering'i azalttığı gözlenmiştir (Circulation. 2000; 101:2756-2763); plikasyon bu faydayı uzatmıştır. Anular azaltma ile birlikte sütür kullanılarak PA'ların sütür kullanılarak yeri değiştirilmiş ve anulusa daha yakın getirilmiştir (Şekil 5). Başkaları PA'ları öne doğru yer değiştirmek için internal "sapan" veya cerrahi olarak "toka" kullanmıştır. PA'yı tekrar aynı hizaya ge-



ŞEKİL 12. İskemik SV'de tedavi hedefleri

tirmek (*realign*) için basitçe inferiyor infarkt üzerine epikardiyal balon içeren yamada uygulanmıştır (Şekil 10). Çalışan kalpte, ekokardiyografi kılavuzluğunda destek balonu yerleştirilmesi yaprakcık çadırılaşması ve MR'yi geriye göndürebilir, alttaki duvar ve PA'nın öne doğru pozisyona getirilmesi için destek balonu içerisine salin injeksiyonu yaprakcıkların çadırılaşmasını ve MR'yi geriye döndürmüştür (Circulation 2002; 106:2594 –2600). Hem akut ve kronik yeniden biçimlenmiş (*remodeling*) Mİ'lerin herikisinde de etkilidir. Bu manevra SV diyastol-sonu basıncını artırmaz, kontraktiletiyi azaltır veya sertliği anlamlı artırır. İlk deneyimler metodun 2 ayda etkili olduğunu göstermiştir. Devam eden yeniden biçimlenme olayına rağmen, yama MR'yi önleyen PA-kapak hizalaşmasında (aynı hizaya gelmesinde) (*alignment*) önemlidir. Böylece, tethering'i geriye döndürebilen ve MR'yi düzeltebilen ekokardiyografi altında, çalışan kalpte nisbeten basice uygulanabilen eksternal bir cihazdır.

Eksternal bandlar (McCarthy Coapsys) cihazı da PA'ları yeniden pozisyona getirmiştir, eksternal sınırlayıcılar da yeniden biçimlenmeyi kısıtlayabilir; SV'ye geçilir,ve posteriyor zemindeki sütürler ile desteklenmiş posteriyor zemindeki küçük padlar, ventrikül serbest duvarına öne doğru yukarıya çekilir (bakınız Bölüm 1.8).

Özet olarak: Tethering mekanizmasının tedavilerinde valvuler ve subvalvular hedefler sağlamıştır; geometrik değişikliklerin geriye döndürülmesi veya kordal düzenlemeler gibi.

- Prolapsus olgusundaki gibi, tamir olasılığı çok yönlü "cihaz takımları" seçeneğinin geliştirilmesi ile artacaktır ve böylece kapak replasmanı gereksiniminin önüne geçilebilecektir.

Geometrik zeminin detaylı haritalanması, her bir hastada en iyi sonuç veren ideal anular ve ventriküler

ve kordal yaklaşım kombinasyonun yapılmasını sağlayacaktır.

- Bilgilendirici cerrahi incelemelerde varılan fikir birliği; iskemik MR'nin bir ventrikül hastalığı olduğudur, yapısal yaprak değişikliklerinden ayrılmalıdır. Koroner arter hastalığında önceden varolan MR'nin benzer mekanizmalar ile artışı bildirilmiştir. Uzun süreli mekanizmalar hedef gösterilerek bunların kombine anüler ve subvalvüler yaklaşımlar ile tedavisi gerekir.
- Tedavilerin devamlılığını (eklenen girişimler) öngörenler; (i) yüksek sferiklik, PA'nın yeniden pozisyona konulma girişimlerinin gerekliliğini gösterir, (ii) artmış tethering bazal (kalan) kordal girişim isteyebilir.
- *"Mitral anulusun ne kadar küçük yapıldığının (anuloplasti) zararı yoktur"*, şayet bir veya heriki yaprakcık PA'sının yer değiştirmesi ile yaygın olarak apikale çekilmişse (tethered) yaprakcık uçaca gelişi yeniden yaratılamayabilir ve PA geometrisini hizaya koymak için valvular tamir tedavinin anahtarı olabilir (örneğin eksternal SV plikasyonu ve tokalanması).

Medikal Tedavi ve Kardiyak Resenkronizasyon

Diüretik, ACE inhibitörleri ve Beta adrenerejik blokerleri kullanmalarına rağmen post Mİ ve KY hastalarında sıklıkla orta derecede MR bulunur. Buna bağlı aklımızda oluşan 2 soru:

1. tethering olan kapağın regürjitasyonunu medikal tedavi azaltabiliyor mu?
2. farmakolojik tedaviler alttaki ventriküler remodelingi geriye göndürülebilir veya azaltılabiliyor mu?

Öncelikle, iskemik MR'yi belirleyen tethering ve kapanma kuvvetlerinin hemodinamik dengesi anımlanmalıdır. Regürjitasyon akımını sürdüren Transmitral basınç bir de kapağın kapanışını destekler.

- Bu nedenle, yükselen sistemik kan basıncı kapanma kuvvetini artırarak MR'yi azaltabilir. Böylece, non-inotropik pressörler afterload ve SV volumunu ve bu şekilde tethering ve MR'yi artırabilir (**Tablo 1**).
- İnotropik ajanlar ise aksine (dobutamin infüzyonundaki gibi) tethering artırmadan sol atriyum basıncı-

nı yükseltebilir. Bu yaşayabilecek durumdaki ayakta tedavi edilen hastalarda bir seçenek değildir.

- Transmitral basınç atrial basıncın düşmesi ile yükselir, böylece diüretikler ve nitratlar, regürjitan delik alanını ve akımını azaltabilir. Preload azalması ve MR'de başlangıçtaki düşme ventrikül büyüklüğünü küçültebilir ve tethering daha fazla azaltabilir, böylece faydalı bir siklus yaratır.
- Ağır KY'de vazodilatörler ve diüretiklerin MR'ı kısmen azaltabildiği (orta dereceden hafif-orta deuceye) gösterilmiştir.
- MR'yi kısmen azaltmak için ACE inhibitörleri ve nitratların dozu artırıldığında şayet afterloadun düşmesine azalmış PA tethering eşlik etmezse (örneğin sabit inferiyor duvar nebdesi, veya dilate olmuş, yaygın hipokinetik SV), regürjitasyon deliği alanı kapanma kuvveti düşebildiği gibi paradoks olarak artabilir.

İkinci sorunun cevabı, diüretikler ve vazodilatörler ile akut SV dekompresyonu kompleks moleküler, hücrel ve interstisyel düzeyde remodeling sürecinin geriye döndürülebilmesi için geçerli değildir.

- İskemik MR ve ACE inhibitörleri ile ilgili; Kaptopril karşı plasebo alan MR hastalarında, kardiyovasküler mortalite benzerdir; post-Mİ SV remodelingi sadece erken ACE inhibisyonu (kaptopril) ile azalmış, ancak geriye dönmemiş veya tamamen önlenememiştir (SAVE). Ventriküler dilatasyon ve distorsiyon tedavinin birinci yılında ilerlemeye devam etmiştir; başlangıçta dilate olmayanlar bile sonradan dilate olmuştur.
- SOLVD çalışmasında, ACE inhibitörleri SV dilatasyonunu durdurabilmiştir. Fakat hiçbir çalışmada ACEİ ve ARB'ler ile azalmış SV remodelinginin postMİ iskemik MR insidensini azalttığı gösterilememiştir. MR sıklığı bu ilaçların kullanımına rağmen yüksek kalmış mortalite ve morbiditeyi anlamlı artırmıştır.
- Beta-blokerlerin (Bb) kronik noniskemik MR'ye sebep olan kontraktıl ve yapısal anormallikleri geriye döndürdüğü gösterilmiştir. İlgili olarak, kronik KY'li hastalar ACEİ'lere eklenen karvedilol ile bloke edilmiştir, SV dilatasyonunun küçülmesi ile fonksiyonel

TABLO 1. MR deliği büyüklüğünü belirleyen kuvvetlerin medikal tedavisinin olası etkileri

	Kapanma Kuvveti (SV- Sol Atriyal Basınç)	Tethering Kuvveti (PA Yer Değiştirmesi)	Net Etki (Regürjitan Delik Alanı)
Non-inotropik vazopressör	↑	↑↑↑	↑↑
Inotropik vazopressör	↑	↓	↓↓
Diüretikler/nitratlar	↑	↓	↓↓
Saf arteriyel vazodilatörler	↓	↓↔	↓↔↑

(Circulation 2005;112:745-758)

MR'nin anlamlı azaldığı saptanmıştır, iskemik kardiyomiyopati hafif KY'de karvedilol ve enalapril ile remodelingin sinerjik olarak geriye döndüğü gösterilmiştir (CARMEN).

Mİ sonrası ventriküler remodelingine, Karvedilolun ACEİ üzerinde giderek artan faydası gösterilmiştir (CAPRICORN).

- Vazodilatör, Bb, diüretik, spironolakton ve diğer matriks ve ekstrasellüler matriks degradasyon inhibitörlerinin kombinasyonu ile iskemik MR gelişiminin sınırlandırabileceği görülmüştür. Günümüzde bu ajanlar, lokalize remodelingi önemli MR oluşturan inferiyor Mİ'de rutin olarak verilmemektedir.
- Kapak üzerindeki kuvvetler dengesinin daha iyi dengesi KY'li, hastalarda bir de elektriki tedavi ile onarılabilir. Biventriküler uyarı-verme (pacing) ile, daha etkili SV kontraksiyonu, ve sistol-sonu volumu geriltilerek tethering azaltılabilir (bakınız Bölüm 1.7).

Kalp yetersizliğinde gecikmiş lateral duvar aktivasyonu kordineli olmayan PA kontraksiyonu, yaprakcık taraklarında (scallop) aynı hizaya girememe (*malalignment*) ile MR meydana getirir. SV'ye uyarı-verme ile bu gecikmenin bertaraf edilmesi MR'yi azaltabilir. Resenkronizasyon bir de sol dal bloklü hastalarda sistol boyunca yaprakcık kapanma kuvvetini artırır (Şekil 6).

Uyarı-verme, SV basıncının yükselme hızını artırır, bu suretle sistol süresi uzar, yüksek SV ve transmitral basınçlar için tetheringe karşı direndiğinden regürjitan delik alanı küçülür, dp/dt ile direk korelasyonu. Elektriki tedavi bu nedenle dp/dt yükselmiş kardiyomiyopatiye çok faydalıdır ve lateral ileti gecikmesi uyarı-verme ile düşer; faydası egzersize kadar uzanır, fakat inferiyor Mİ'de senkronizasyonu bozulmamış hastalarda (dis-senkronizasyon olmayan) faydasını gösteren kanıt yoktur.

- *Kimde tekbaşına revaskülarizasyonla MR'nin azalması öngörülebilir:*

Düşük-doz dobutamin veya PET (pozitron emisyon tomografisi) ile düzelmeyi öngörmek için özellikle PA-taşıyan segmentlerin preoperatif canlılığı araştırılmıştır; yüksek-doz dobutamin, revaskülarizasyondan sonra düzelmeyi öngörmeden SV volumu ve MR'yi nonspesifik olarak azaltabilir. Egzersiz testi ile, egzersizin-düzeltiltiği inferobazal hareket MR'ı azaltmıştır, muhtemelen faydanın öngörülmesine yardım edebilir.

- *Ventriküler remodelingi azaltarak iskemik MR elimine edilebilir mi?:*

Mİ sonrası SV geometrisi ve fonksiyonunun değişmesi, yeniden-biçimlenmeyi başlatabilir. MRSV yüklenmesini önemli miktarda değiştirebilir, bu suretle eksantrik hipertrofi ile SV dilatasyonu ve yetersizliğe

neden olur, ayrıca da SV'nin yeniden-biçimlenmesi ile azalmış kontraktilite ve artmış sistol sonu volumunun sebep olduğu kronik MR'de de sistol-sonu duvar stresi artar.

Artmış duvar stresi ekstrasellüler matriksi parçalayan metalloproteinazları aktive ederek yeniden-biçimlenmeyi kötüleştirebilir ve remodelingin nörohumoral ve sitokin destekleyicileri ile MR'yi daha fazla MR yapan (şiddetlendiren) "fasit çember" sürdürülür (bakınız Bölüm 1.4).

- Eksternal infarkt sınırlayıcıları ile yeniden biçimlenmenin büyük ölçüde kısıtlandığı bildirilmiştir, ancak, halka anüloplasti ile MR'nin net azalmasına rağmen 8 hafta sonra ventriküler dilatasyon hafiflemeyen devam etmiştir, bundan dolayı iskemik MR'nin post-Mİ yeniden-biçimlenmeye neden olmadığı sonucuna varılmıştır, sebebi önceki infarkta bağlı engellenemeyen nörohumoral mekanizmalardır (J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 14A).

Bu çalışma lokal infarkt sınırlandırılmasının global yeniden-biçimlenme ve MR'nin ikisini de kısıtladığı isbatlamıştır.

Ciddi MR'nin (noniskemik) ventrikülün kontraktil fonksiyonunda progressif kötüleşmeye sebep olabileceği de tesbit edilmiştir (J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 106: 1147-1157).

Mital kapak tamirinin SV disfonksiyonu noktasına kadar geciktirildiğinde sağkalımının anlamlı azaldığı tesbit edilmiştir. MR, iskemik ve non-iskemik kalpte yeniden-biçimlenmenin güçlü uyarısıdır.

- *Halka implantasyonunun çift-kenar etkisi:* Anüloplasti, infarktlı ventrikülü posteriyorda zorlar, aslında cerrahi ile anteriyora doğru yer değiştirmiş posterobazal segmenti, posteriyora doğru yer değiştirmiş PA'lar ve mitral anulus arasında gerer. Bu gerilme MR'nin elimine edilmesine rağmen yeniden-biçimlenmeyi mekanik olarak kötüleştirebilir.

ESC-2007 Kılavuzu: İskemik Mitral Regürjitasyonu

(European Heart Journal 2007; 28: 230- 68)

İMR sık kullanılan bir tanımdır. Ancak olaya sıklıkla akut veya kronik koroner hastalığı tablosu üzerinden bakılmaktadır.

İskemik MR yaprakcık hareketinin, SV büyümesi ve/veya disfonksiyonunda subvalvular aparatusun tethering'e (çekilmesine) bağlı kısıtlanması sonucu, özellikle posterolateral duvarda.

Doğal hikayesi: Akut MR, papiller adale rüptürüne sekonderdir, prognozu kötü olup, acil tedavisi gerekir. Kronik İMR hastalarının da prognozu kötüdür.

TABLO 2. Kronik iskemik MR'de cerrahi indikasyonları

- ACBG'ye giden ağır MR ile, SVEF >%30 hastalar (*İnd sınıf -I, kanıt C*).
- ACBG'ye giden orta derece MR hastaları, şayet tamir uygulanabilecekse (*İnd sınıf -IIa, kanıt C*).
- Ağır MR'de asemptomatik hastalar, SVEF <%30 ve revaskülarizasyon seçeneği olan hastalar (*sınıf -IIa kanıt C*).
- Ağır MR'li, SVEF >%30, revaskülarizasyon seçeneği olmayan, tıpsal tedaviye refrakter ve düşük komorbiditeli hastalar (*İnd sınıf -IIb, kanıt C*).

(European Heart Journal 2007; 28: 230-68)

Bununla birlikte koroner arter hastalığı ve SV disfonksiyonunun prognostik önemi vardır. MR'nin bulunması ve ciddiyeti, yükselmiş mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir.

Değerlendirme

AMİ sırasında şok bulunması durumunda papiller adale rüptürüne bağlı akut MR düşünülmelidir. Üfürüm duyulamayabilir, bu tabloda ekokardiyografi önemli ipuçları sağlamaktadır. Üfürümün düşük şiddete olması, MR'nin önemsiz olduğunu göstermez.

- **Unutulmamalıdır:** MR dinamik bir durumdur ve ciddiyeti aritmiler, iske-mi, hipertansiyon veya egzersize bağlı olarak zamandan zamana değişebilir. Akut pulmoner ödem, iskemik MR ve şiddetli egzersizin neden olduğu regürjitasyonun artması sonucunda olabilir.

Teşhis etmek ve kapakları normal olan hakiki iskemik MR'yi, dejeneratif hastalıktaki organik MR'den ayırt etmek için ekokardiyografik muayene faydalıdır. Mİ sonrası, iskemik MR rutin olarak bakılmalı ve MR'nin Doppler ile değerlendirilmesi yapılmalıdır; regürjitan jetin renkli akım haritasını yapmak, İMR'yi fazla hesaplayabilir. Kantitatif metodların kullanılması önemli bilgiler verir. İMR'de, regürjitasyon şiddetinin düşük olduğu olgularda (ERD 20 mm² ve 30 mL regürjitan volum), kantitatif metodların kullanımı önerilmektedir (Bölüm 1.9).

İMR dinamik bir hastalıktır, dolayısı ile mantıksal olarak stres testleri hastalığın yeniden değerlendirilmesinde önemli rol oynayabilir.

- Ameliyat sırasında MR tedavisine karar vermek için TEE (transözefajeyal ekokardiyografi) kullanılmamalıdır, cerrahi sırasında afterload ven düşmesi MR'nin derecesini azaltabilir. Operasyon öncesi miyokardiyal canlılığın araştırılması için prognozun öngeneri olarak PET ve düşük-doz dobutamin ile stres testi kullanılmıştır. Koroner arterlerin durumun koroner anjiyografi ile değerlendirilmesi

tanıyla tamamlar ve revaskülarizasyon seçeneği sağlar.

Cerrahi Sonuçları

İMR'de organik MR'ye göre sonuçlar kısıtlı ve heterojendir.

İMR'de cerrahi, seçenek olarak kalmıştır. Operatif mortalitesi organik MR'den daha yüksektir, uzun dönem prognozu da yeterli değildir, kapak tamirinden sonra MR'nin tekrarlama oranı yüksektir. Bu olumsuz sonuçlar, kısmen iskemik MR hastalarındaki eşlik eden komorbidlere bağlıdır.

Girişim gerekiyorsa tercih edilecek cerrahi prosedür tartışılmalıdır. Kapak tamiri lehine, diğer etyolojilere göre daha yüksek mortalite ve MR tekrarlama riskine rağmen olumlu eğilim vardır. İMR hastalarının çoğunluğu küçültücü rijit halka anuloplastisi kullanılan tamirden fayda görmüştür. Ancak, daha kompleks yüksek-risk tablosunda; tamir sonrası sağkalım tamir veya replasmana benzerdir.

- Anlamli miyokardiyal canlılık bulunması, tamir ile birlikte kombine edilen bypass cerrahisinin iyi sonucunun öngörenidir.
- İMR'nin revaskülarizasyon ile genellikle düzelmediği gösterilmiştir. Orta derece İMR'de sağkalım tartışmalı olsa dahi kapak cerrahisi ile düzelebildiği bildirilmiştir.

Cerrahi İndikasyonlar

- Papiller adale rüptüründe, hastanın hemodinamik durumu stabilize edildikten (İABP ve vazodilatörler ile) sonra acil cerrahi gerekmektedir. ACBG'ye ilave olarak hastaların çoğunda cerrahi kapak replasmanı indikasyonu vardır.

İMR ile ilgili veriler, daha az kanıta-dayalı tedavilerdir (**Tablo 2**).

- Ağır MR bypas cerrahisi sırasında düzeltilmelidir, orta iskemik MR'de tedavi ile ilgili tartışma sürmektedir. Bu olgularda kapak tamiri tercih edilmektedir, karar operasyon öncesinde verilmelidir, intraoperatif ekokardiyografik değerlendirmede İMR ciddiyeti az hesaplandığından.

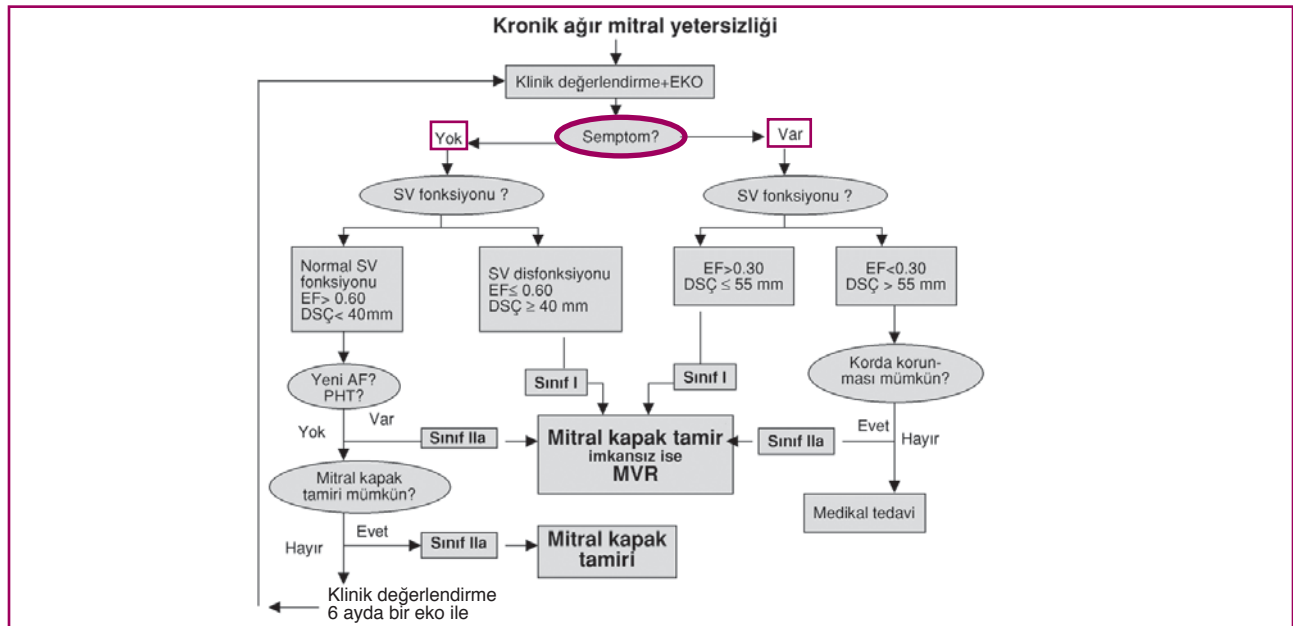
Düşük SVEF'li hastalarda, şayet komorbidite düşük ve miyokardiyal canlılık bulunuyorsa cerrahi daha fazla düşünülmelidir.

- İskemiye bağlı hafif MR'nin cerrahi olarak düzeltilmesini destekleyen veriler yoktur, şayet hasta MR açısından asemptomatik ve özellikle revaskülarizasyon PKG ile uygulanmışsa. Bu hastalar, sonradan gelişecek İMR, sonuçları ve MR'nin derecesindeki değişikliklerinin saptanabilmesi için hasta dikkatle takip edilmelidir.

AHA/ACC-2006: Etiyolojisinin Bağımsız Olarak Mitral Regürjitasyonunda Mitral Kapak Cerrahisi İndikasyonları

(2006-AHA/ACC Valvular Heart Disease Guidelines)

- **Sınıf –I indikasyon (Mitral kapak cerrahisi yapılmıdır, faydası kesin [Fayda>>Risk]):**
 - a. Semptomatik akut, ağır MR’de mitral kapak cerrahisi önerilmektedir.
 - b. Kronik ağır MR’de NYHA fonksiyonel sınıfı II, III veya IV semptomları bulunanlarda şayet SV disfonksiyonu bulunmuyorsa (disfonksiyon SVEF <%30 olarak tanımlanmıştır) ve/veya sistol-sonu çapı >55 mm ise mitral kapak cerrahisi faydalıdır.
 - c. Kronik asemptomatik MR ve hafif orta SV disfonksiyonunda (SVEF %30-60) ve/veya sistol-sonu SV çapı ≥ 40 mm olanlarda mitral kapak cerrahisi faydalıdır.
 - d. Ağır kronik MR hastalarında, cerrahi gerekenlerin çoğunda mitral kapak replasmanına göre (daha fazla) ağırlıklı olarak mitral kapak tamiri tavsiye edilmektedir. Hastalar mitral kapak tamiri deneyimi yüksek merkezlere yönlendirilmelidir.
 - **Sınıf IIa indikasyon (Mitral kapak cerrahisi faydalı olabilir, düşünülmelidir Fayda>Risk):**
 - a. SV fonksiyonu korunmuş asemptomatik ağır MR hastalarında (SVEF >%60 ve sistol-sonu çapı <40 mm), deneyimli merkezlerde (rezidüel MR kal-
- ve pulmoner hipertansiyon (anlamında >60 mmHg ve egzesizde >60 mmHg) bulunan hastalarda mitral kapak cerrahisi mantıklıdır.
 - d. Mitral kapak aparatusunun primer anormalliğine bağlı kronik ciddi MR ve NYHA fonksiyonel sınıfı III- IV semptomları olan, ağır SV disfonksiyonunda (SVEF <%30 ve/veya sistol-sonu çapı >55 mm) hastalarda mitral kapak cerrahisi mantıklıdır, mitral kapak tramiri oldukça olasıdır.
- 2006-AHA/ACC kalp kapak hastalıkları kılavuzunun önerdiği kronik mitral yetersizliğinin klinik değerlendirilmesi ve tedavi akış şeması (**Şekil 13**) sunulmuştur.
 - **Sınıf III indikasyon (Mitral kapak cerrahisinin kronik MR’de Kontrindike olduğu durumlar [Risk>Fayda]):**
 - a. Asemptomatik ve korunmuş SV fonksiyonu olan (SVEF >%60, sistol-sonu çapı <40 mm) MR hastaları, tamir dahil kapak cerrahisinin uygulanabilirliği için anlamlı şüphe olanlarda mitral kapak cerrahisi indike değildir.
 - b. Hafif veya orta MR’li hastalarda izole mitral kapak cerrahisi indike değildir.



ŞEKİL 13. Kronik ağır mitral yetersizliğinin tedavi akışı şeması (AHA/ACC 2006 kılavuzu)

SV: Sol ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, DŞÇ: Diyastolik çap, AF: Atriyal fibrilasyon, PHT: Pulmoner hipertansiyon, MVR: Mitral kapak replasmanı

AHA-2009 Kapak Hastalıkları Kılavuzu:**İskemik Mitral Regürjitasyonu***(Circulation. 2009; 119:e391-e479.)*

Genellikle Miyokard infarktüsü sonucunda gelişen SV disfonksiyonu sebep olmaktadır. Daha da ötesi mitral kapak (MK) anatomik olarak genellikle normaldir ve MR PA'nın yerdeğiştirmesi ve mitral yaprakcık (larının) çekilmesine (tethering) sekonderdir.

Kronik iskemik hastalıkta MR'nin mekanizması lokal SV remodelingidir (PA'ların apikal ve posteriyor yer değiştirmesi), aşırı valvular çadırlaşma (tenting) ve sistolik anular kontraksiyonun kaybolmasına götürür.

ACBG'ye giden hafif- orta MR'de mitral kapak ameliyatının indikasyonu halen açık değildir.

- Özellikle iskekiye bağlı geçici ağır MR olan seçilmiş olgularda tekbaşına ACBG ağır MR epizodlarını elimine edebilir. Ancak tekbaşına ACBG yetersiz olup birçok hasta anlaşmalı (beklenen) rezidüel MR ile kalır; bu hastalar ACBG ile birlikte MK tamirinden fayda bulabilir. MR'yi hafifletmekte daha küçük anuloplasti halkası ile tekbaşına mitral anuloplasti sıklıkla etkilidir.

AMİ'ye sekonder ağır MR'de hipotansiyon ve pulmoner ödem sıklıkla olur. KŞ'li hastalarda ağır MR %6-7 sıklıkta olabilir. MR'nin sebepleri; papiller adale rüptürü, papiller adalenin yer değiştirmesi ile çekilme (tethering) veya ağır SV dilatasyonundan anuler dilatasyondur.

- Papiller adalenin akut rüptürü olan hastalar acil koşullarda cerrahiye gitmelidir (MK tamiri veya replasmanı).
- Papiller adale disfonksiyonunda ise başlangıçta hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır (genellikle İABP takılması ile). Medikal tedavi ile düzelmeyen hastalara cerrahi düşünülmelidir. Akut ağır iskemik

MR'nin düzeltilmesi için genellikle revaskülarizasyona ek olarak kapak cerrahisi gerekir. Ancak iskemik MR'de en iyi ameliyat tipi tartışılmaktadır, birçok olguda anuloplasti halkası ile MK tamiri en iyi yaklaşımdır.

Mitral kapak replasmanı veya tamirinden sonra hastanın değerlendirilmesi: MK cerrahisinden sonra geç cerrahi yetersizliği saptamak ve SV fonksiyonunu değerlendirmek için hastanın takibi elzemdir. Bioprotez takılan hastalarda sonunda hortlayan bozulma önceden tahmin edilip her zaman beklenmelidir.

Şayet mekanik kapak takılmışsa antikoagülasyon gereklidir, protrombin zamanı ve İNR'nin kronik takibine ihtiyaç vardır.

- Kapak tamirinden sonra tamirin erken değerlendirilmesine işaret edilmektedir, çünkü birçok yetersiz tamir cerrahiden sonra hemen saptanabilir.

KAYNAKLAR

1. Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution: From Paradoxes to Unifying Concepts. Circulation 2005; 112; 745-758.
2. Silvana F. Marasco. Ischaemic Mitral Regurgitation and the Role of Surgical Intervention. Heart, Lung and Circulation 2008; 17S:S14-S20.
3. Guidelines Management of Valvular heart disease. European Society of Cardiology. European Heart Journal 2007; 28:230-268.
4. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. 2008; 118:e523-e661.
5. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. Circulation. 2009; 119:e391-e479.
6. Hu D, Nguyen TN, Grines CL. Management of complex cardiovascular problems. Blackwell Futura. 2007. p. 319-345.

Kalp Yetersizliğinde Elektriksel Tedavi

Doç. Dr. İzzet Erdinler – Dr. Güçlü Dönmez

KALP YETERSİZLİĞİNDE KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ

Kalp yetersizliği, (KY) morbidite, mortalite ve topluma maliyeti yönleriyle giderek artan önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.¹ Nüfusun %1-2 sinde kalp yetersizliği vardır.² Kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış oranı ise dikkat çekici derece fazladır. Toplam hastaneye yatışların %5 kadarı kalp yetersizliğine bağlıdır.³ Çeşitli raporlardan elde edilen bilgiler toplam sağlık harcamalarının %1-2'sinin KY tedavisi için harcadığını göstermektedir.⁴

Kalp yetersizliği ölümcül bir hastalıktır. Hastaların birçoğu kalp yetersizliğinin kötüleşmesinden ya da aniden ölür. Teşhis konulmasının ilk yılı içinde ölen hastaların oranı %30-40, 5 yıl içinde ölenlerin oranı %60-70 olarak saptanır.² Tıbbi tedavilerdeki gelişmeler kalp yetersizliği survisini düzeltmiştir. Her dekad için kalp yetersizliği başlangıcından sonraki survisi %12 oranında düzelmiştir.³

Kalp yetersizliğinin zaman içinde mortalitesinde görülen azalmada ilaç tedavilerindeki gelişmelerin önemli bir rolü vardır. Angiotensin konverting enzim inhibitörleri, beta-blokerler, spiro lactone NYHA sınıf III-IV hastaların hem mortalitesini hem de morbititesini düzeltir. Ancak ilaç tedavilerinin faydası sınırlı olup, ilaç tedavilerine dirençli KY hastaları için diğer tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. Kalp trasplantasyonu iyi bir seçenek olarak görülüyorsa da sınırlı sayıda hastaya uygulanması, maliyetinin fazlalığı, donör kalp sayısının azlığı bu tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır. İlaça dirençli son aşama kalp yetersizliği olan hastalarda semptomların düzeltilmesi ve survinin iyileştirilmesi için cihaz tedavileri kullanılmaya başlanmıştır.

Geniş QRS kompleksi, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sıklıkla rastlanmaktadır. İntraventriküler ileti gecikmesi (İVİG) varlığı, kalbin sistolik fonksiyonunu ve sol ventrikül doluşunu bozmakta, mitral regürjitasyonu artırmaktadır. Kötü prognoz işareti olan İVİG kalp yetersizliğinin tedavisinde önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir.

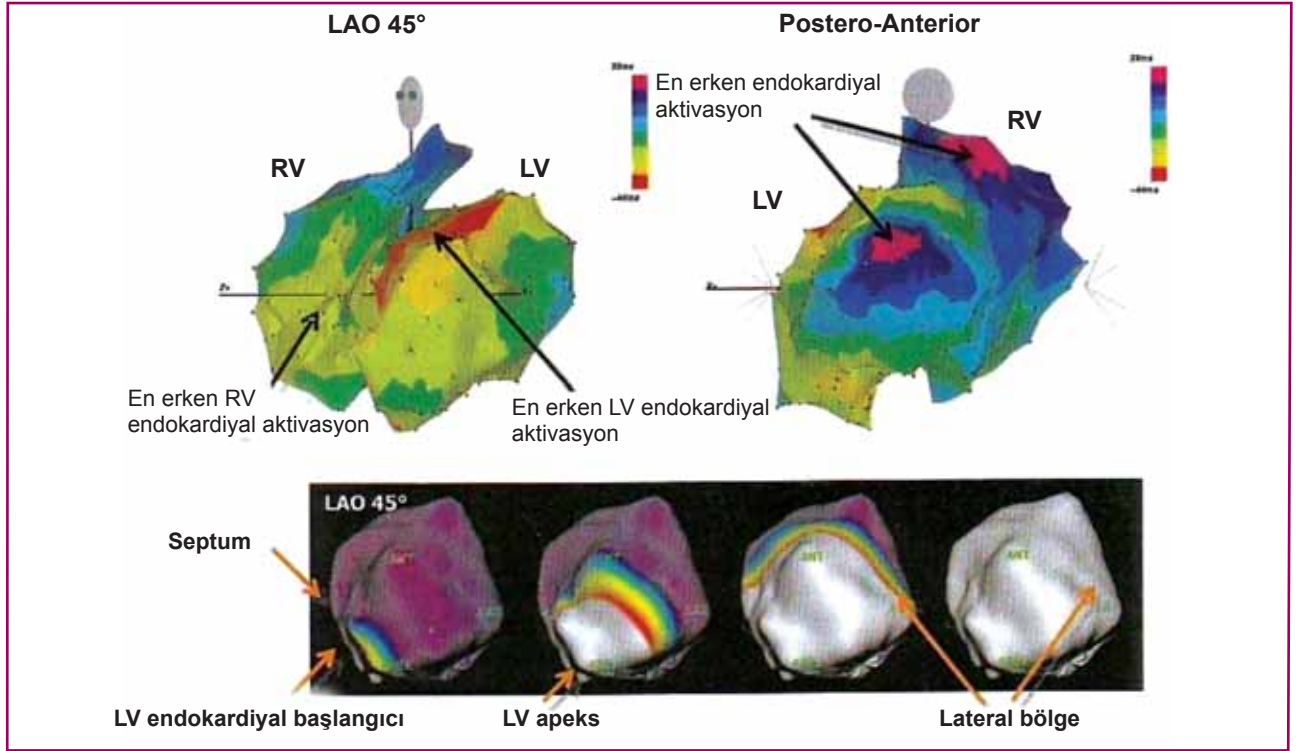
İntraventriküler İleti Gecikmesi (İVİG)

Genel popülasyonda yaş artışı ile daha sık gözlenmekle beraber, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, kardiomegali ve kalp yetersizliği ile sıklıkla beraber bulunur. Sağlıklı popülasyonda İVİG sıklığı düşüktür, yaşla artış gösterir. ABD hava kuvvetleri personelinin 237.000 EKG'sinde dal bloğu prevalansı RBBB için %0.16 (394 erkek), LBBB ise %0.05 (125 erkek) dir.⁵ Michigan da 1959-60 yılları arasında yapılan 8551 sağlıklı kişinin dahil edildiği bir çalışmada RBBB ve LBBB'un sıklığı %0.2 oranında bulunmuştur. Dal bloklulu hastaların %67'den fazlası 67 yaşından fazladır.⁷ Edmands ve arkadaşları da 52 yaşından fazla emeklilerin oluşturduğu bir grupta LBBB sıklığını %1.2, RBBB sıklığını %2.4 olarak bulmuştur.⁸ Dal bloğu sıklığı yaşla artış göstermiştir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda İVİG sıklığı genel popülasyondan daha fazladır. Dilate kardiyomiopati hastalarda yapılan bir çalışmada dal bloğu olan hastaların sıklığı %33-38 olarak saptanmıştır.⁸ Italian network on CHF (IN-CHF) çalışmasında 5517 kalp yetersizliği hastası alınmış ve bu hasta grubunda LBBB ile RBBB sıklığı sırasıyla %25.2 (1391 hasta); %6.1 (336 hasta) oranında bulunmuştur.⁹ Diğer bir çalışmada İVİG 241 hastanın 89'unda teşhis edilmiştir (%37). Hastaların 52'sinde QRS süresi 120-160 msn, kalanlarında ise QRS süresi 160 ms'nin üzerindedir.¹⁰

İntraventriküler İleti Gecikmesinin Prognozu

Kalp yetersizliği olan hastalarda LBBB anlamlı yüksek mortalite ile birlikte. QRS süresinin 160 ms geçtiği hastalarda mortalite artmaktadır.¹¹ Shamim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KY olan hastalar QRS sürelerine göre 3 gruba ayrılmıştır: QRS süresi 120 ms'den az olanlar, 120-160 ms arasında olanlar, 160 ms den fazla olanlar. Hastaların 36 aylık takibi sırasında QRS süresi 120 ms'den az olanların mortalitesi %20, 120-160 ms arasında olanların %36, 160 ms'den fazla olanların ise %58.3 olarak bulunmuştur. Böylece İVİG, kalp yetersizliği olan hastalarda negatif prognostik değere



ŞEKİL 1. ÜST PANEL: Normal kalpte kontakt elektroanatomik haritalama ile biventriküler aktivasyon, en erken aktivite LV septumda izlenirken, en geç sağ ve sol ventrikülün posterolateral duvarında izlenmekte. **ALT PANEL:** Normal kalpte non-kontakt haritalama ile sol ventriküler aktivasyon, aktivasyon septal bölgeden başlayarak anterior, lateral duvarlara ve en son posterior duvara yayılmakta. Yu CM' den alınmıştır.¹²

sahiptir ve ileti gecikmesinin süresinde artış mortaliteyi de artırmaktadır. IN-CHF çalışmasında⁹, LBBB'lu hastaların bir yıllık tüm nedenli mortalite oranı %16.1, RBBB'lu hastalarda ise %11.9 olarak saptanmıştır. Tüm nedenli mortalite ve ani ölüm oranları LBBB'lu hastalarda anlamlı şekilde artmıştır. Mortalite artışı RBBB'li hastalarda saptanmamıştır.

Normal Kalbin Elektriksel Aktivasyonu

Normal kalbin elektriksel aktivasyonu sinüs düğümünde orijin alır. Aksiyon potansiyeli atriyum ve AV düğümüne yayılım gösterir. Anatomik olarak varlıkları kanıtlanmasa da fizyolojik olarak sinüs düğümünden AV düğümüne iletimin yayılmasını sağlayan üç intra-atriyal yol bulunur. AV düğüm, atriyum ve ventriküller arasındaki tek fizyolojik elektriksel bağlantıdır. AV düğümde elektriksel ileti yavaşlar. Sinüs düğümünden atriyumlara ileti 100 ms'de olurken, atriyumlardan AV düğümün ventriküler bölümüne iletim 80 ms'de olur. Atriyum ve ventriküler aktivasyon arasındaki gecikme ventriküler doluşun iyi bir şekilde olmasını sağlar. AV düğümünden elektriksel uyarılar His demetine ulaşır. His demetinin proksimal hücreleri AV nodal hücrelere benzer iken, distal hücreleri ventriküler Purkinje hücrelerine benzer. Distal ileti sistemi çalışan miyokardiumdan 4 kat hızlı iletiyi sağlayabilir. Purkinje hücreleri hızlı iletiyi sağla-

cak derecede uzun ve aralarında bağlantıları daha kolay sağlayabilmek için de daha fazla gap junctiona sahiptir.

Ventriküler iletim sistemi trifasiküler yapıdadır. Sağ dal ve sol dalın anterior ve posterior dalları ventrikül içi iletimi sağlar. Sağ dal intramyokardial olarak ilerledikten sonra sağ ventrikül apeksinde anterior papiller kasın tabandaki Purkinje pleksuslarında sonlanuncaya kadar interventriküler septumun sağ yarısında ilerler. Sol dal interventriküler septum içinde kısa bir intramyokardial gidişe sahiptir. Daha sonra anterior alt, posterior alt, sentro-septal bölüme ayrılır. Sonuncu bölüm sol ventrikülün midseptal alanını besler ve ana sol dal ya da sol dalın anterior ya da posterior bölümlerinden ya da her ikisinden kaynaklanır. Anterior alt bölümü posterior alt bölümünden daha uzun bir gidişe sahip olduğundan hasara daha duyarlıdır. Bu üç alt bölüm Purkinje lifleri ağı içinde devam eder, septumun alt üçte birinde ve anterior serbest duvarın alt üçte birinde subendokardial alanda yerleşiktir ve papiller kaslara uzanır.

Normal kalpte endokardial ventriküler aktivasyonun ilk yeri genellikle sol ventrikül, IVS ya da anterior bölgedir. On ms içinde aktivasyon sağ ventrikül endokardiumunda, sağ dalın çıkışında anterior papiller kasın bağlantısının yanından başlar. Bu bölgelerin aktivasyonu sonrasında depolarizasyon sağ ve sol ventrikülde aynı anda ilerler. Depolarizasyon apeksden tabana,

septumdan lateral duvara her iki ventrikülde ilerler. En geç aktive olan endokardial alanlar sağ ventrikülde pulmoner conus ve AV sulcus yanındaki bazal alanlardır. Tümüyle sol ventrikül posterolateral alan kalbin en geç depolarize olan alanıdır (Şekil 1). Depolarizan dalga formu sentrifugal olarak endokardiumdan epikardiuma yayılır. En erken ventriküler epikardiyal aktivasyon yeri sağ ventrikülün pretrabeküler alanıdır. Daha sonra apeksden tabana yayılım gösterir.

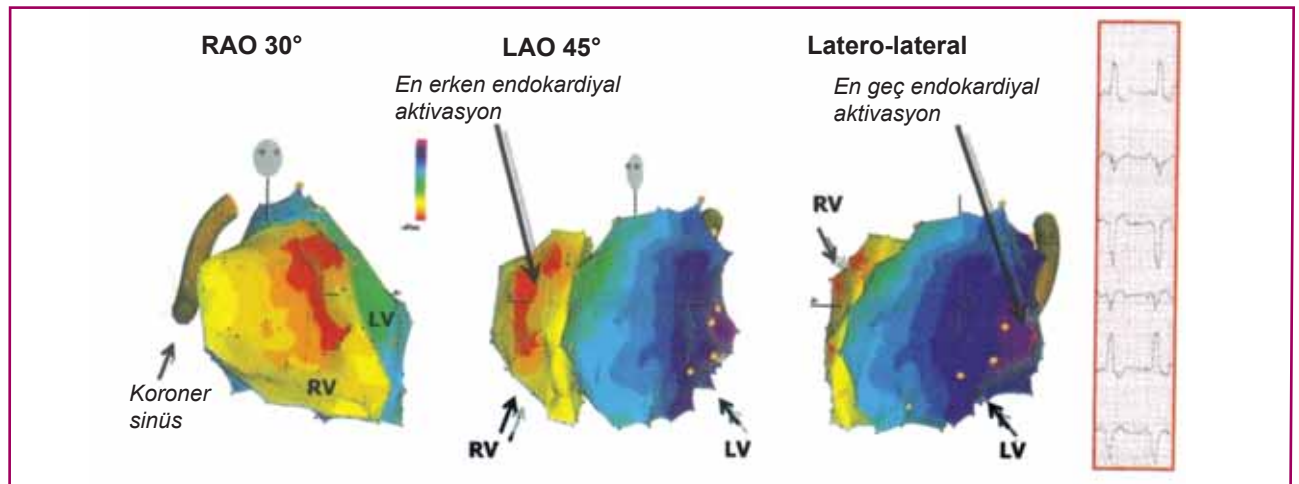
Kalp Yetersizliğinde Kalbin Elektriksel Aktivasyonunda Gözlenen Değişimler¹²

Çeşitli iç ve dış faktörler kalp yetersizliğinde yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenme yaratır. Strese yanıt olan yeniden şekillenme gen ekspresyonundaki değişikliklerle idare edilir. Elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme önemli bir adaptiv mekanizma olarak kalbin pompalama fonksiyonunun devamını sağlarsa da diğer sonuçları hastalığın ilerlemesine ve kalp yetersizliğinin kötü prognozuna katkıda bulunur. Kalbin iletici sisteminde meydana gelen değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:

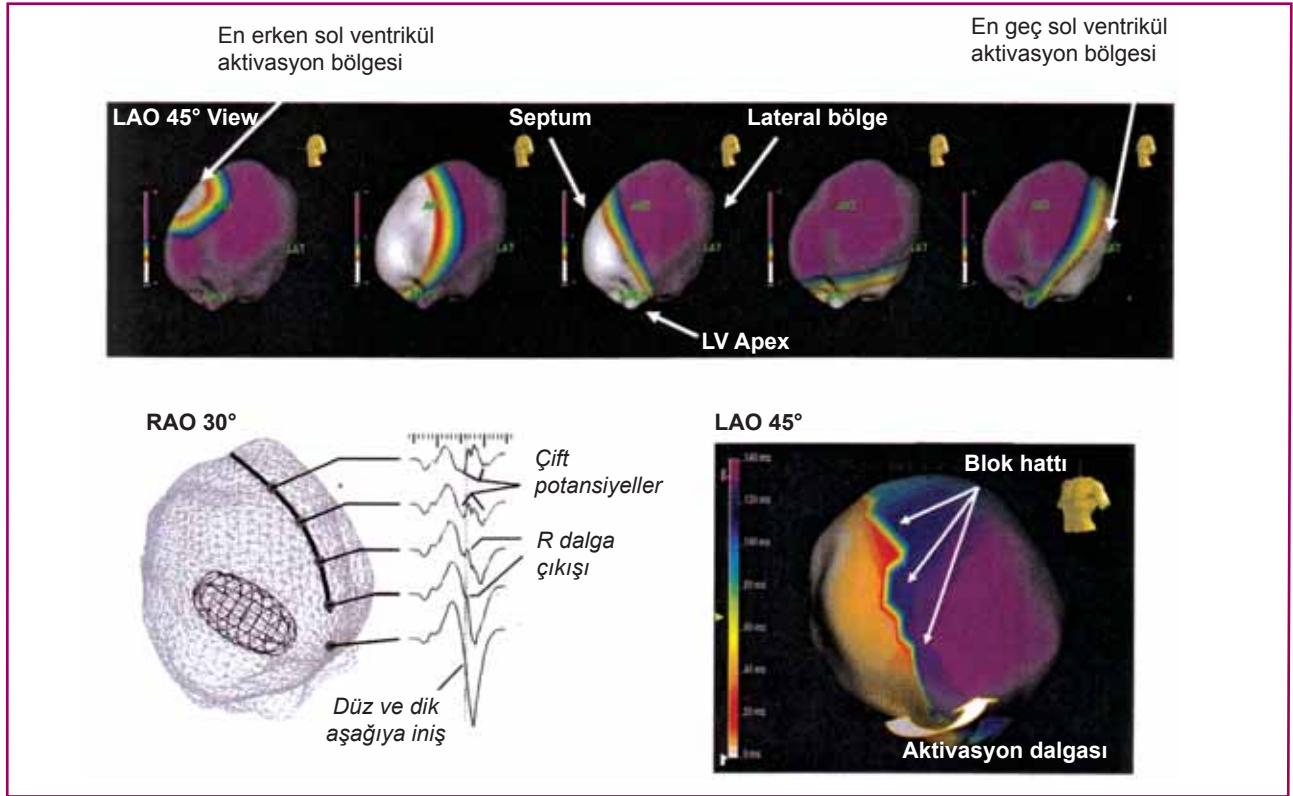
1. Elektriksel uyarı primer olarak yavaş iletim özellikleri ile çalışan miyokardiyum üzerinden olmaya başlar. Hızlı çalışan özelleşmiş iletim sistemi geri planda kalır.
2. Atriyumların ve ventriküllerin bütünüyle aktivasyonu için gerekli olan zaman daha uzundur. Aktivasyon asenkron olarak olur. LBBB da sola yerleşik iletici sistemi ana sol dalda, sol dalın alt bölümlerinde ve daha az olarak da distal his demeti liflerinde bloke olur ya da yavaşlar.
3. Sol dal bloğunda ilk aktivite sağ ventrikül anterolateral duvarında izlenir. Sırasıyla apeks, septum, çıkış

yolu ve bazal bölgeye yayılır. Septumdan ilerleyen aktivite sol ventriküle ulaşır, sağ ventrikülde olanın tersine Purkinje sistemi kullanılmaksızın septumda başlayan aktivite inferiyordan anterolateral duvara yayılır. Genellikle de sağ ventrikül aktivasyonundan 40-70 msn sonradır. Bütünsel olarak kalbin aktivasyon zamanı uzamıştır (Şekil 2). İletici yollarındaki bozukluğa bağlı, anterior yada anterolateralden ilerleyemeyen aktivite mitral annulus yanında bazal lateral/posterolateral duvarda sonlanır (Şekil 3). Sol dal bloğunda aktivasyon süresi 80-150 msn sürer. İletimde gecikme, endokarddan ziyade intramiyokardiyal gecikmeye bağlıdır (anisotropik iletimdeki gecikme). Transseptal iletimin iyi olduğu nispeten dar QRS kompleksli sol dal bloklarında, sol ventrikül içindeki iletici bloğu daha lateral bir hat üzerinde izlenir (Şekil 4).

4. Sağa yerleşik intraventriküler iletim sisteminin bir bölümünde iletici gecikmesi ya da iletici bloğu sonucunda sağ dal bloğu oluşur. Sağ dal bloğunda en erken ventriküler aktivasyon bölgesi genellikle septumda olmak üzere sol ventriküle yerleşiktir. Kardiyomiyopati ve RBBB olan hastaların EKG görünümü normal sol ventrikül fonksiyonu olan sağ dal bloklu hastalardan farklıdır. Kardiyomiyopati hastalarında DI ve avL de geniş, çentikli R dalgası gözlenir ve sola doğru aks deviasyonu saptanır. Bu durum RBBB maskeleyen LBBB olarak isimlendirilir. Bu hastalarda sadece sağ ventrikülün değil sol ventrikülünde aktivasyon zamanı gecikir. Bu hastalar genellikle ağır biventriküler iskemik kardiyomiyopatidir.
5. Kalp yetersizliği olan hastalarda sıklıkla patolojik interatriyal ve/ya da intraatriyal iletim zamanları vardır. Atriyal pacing bu gecikmeleri daha da uzatabilir.



ŞEKİL 2. Sol dal bloğu olgusunda kontakt haritalama ile sağ ve sol ventriküler aktivasyon. En erken aktivite, RV anterolateral bölgede izlenirken, 45 msn sonra sol ventrikül septal aktivite izlenmekte. En geç aktivite sol ventrikül posterolateral duvarda izlenmekte. Yu CM' de modifiye alınmıştır.¹² RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, LAO: Sol anterior oblik.



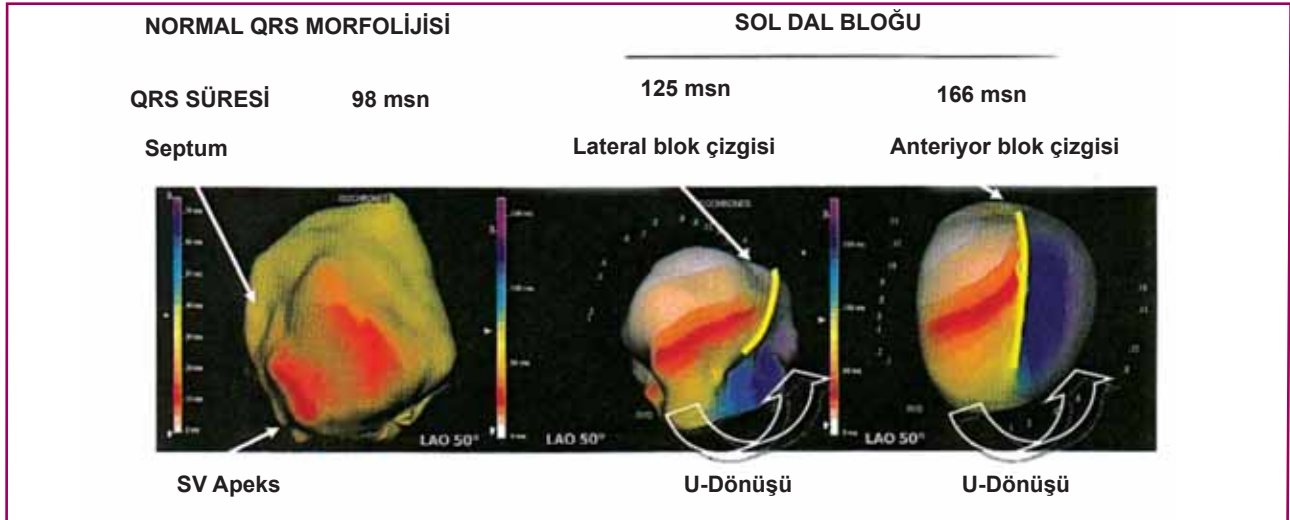
ŞEKİL 3. ÜST PANEL: LBBB olan dilate kardiyomiyopati bir kalpte non kontakt haritalama ile sol ventriküler aktivasyon. Aktivite mid-septumda başlamakta, anteriyordaki fonksiyonel blok nedeniyle apeks etrafından “U” dönüşü ile dönmekte. **ALT PANEL:** Solda intrakardiyak EKG’ de anteriyor bölgede iletici kusurunu gösteren fragmente sinyaller. Sağda sol ventrikül içindeki fonksiyonel blok hattı izlenmektedir. Yu CM’den alınmıştır.¹²

Anlamli olarak atriyal mekanik fonksiyonu kaybına neden olarak biventriküler mekanizmayı kötüleştirir.

6. İnter ve intraventriküler elektriksel gecikme hemen daima geniş QRS kompleksine eşlik eder. Ancak klinik çalışmalarla QRS süresinin kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile kısalmasının hemodinamik düzelme ile korelasyonun iyi olmadığı bulunmuştur. Çünkü QRS kompleksi büyük ölçüde epikardiyal potansiyellerden kaynaklanır. Epikardiyal elektriksel senkroni kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile mekanik düzelmeyi öngörmez.
7. Normal kalpde purkinje ağından iletim yoluyla 50-80 ms içinde ventriküler elektriksel aktivasyonun yayılımı olur ve ardından benzer şekilde senkron kontraksiyon gelişir. LBBB’lu, ventriküler iletici gecikmeli kalp yetersizliği olan hastalarda elektriksel aktivasyon zinciri anlamli şekilde değişmiştir. Aktivasyon biçimi U şeklini alır. Bu şekilde erken ve geç aktivasyon/kontraksiyon bölgeleri oluşur. Elektriksel aktivasyon süresi 100-150 ms kadar uzar. En geç aktivasyon bölgeleri sol ventrikül lateral ve posterolateral duvarlarıdır ve bu bölgeler sol ventrikülün

kardiyak resenkronizasyon tedavileri için hedef bölgeleridir.

8. Biventriküler kalp pili ile sağ ventrikülden (muhtemelen sağ ventrikül apeksden) ve sol ventrikül epikardiyumdan (lateral ya da posterolateral venden) uyarı verilir. Sağ ventrikülden verilen uyarı endokardial olarak yayılarak, trans-septal yayılımla sol ventriküler septum, anterior duvar, sonrada lateral bölgeye yayılır. Daha sonra intramyokardial gecikmeye uğrayarak epikardiyuma ilerler. Sol ventrikül epikardiyumundan yapılan uyarı radyal olarak epikardiyumda ve daha sonra endokardiyumda yayılır. Farklı iki yerden gelen dalga formları sol ventrikülün anterosuperior bölgesi seviyesinde karşılaşır. LBBB da rastladığımız U biçimli aktivasyon biçimi bu şekilde ortadan kalkar. Epikardiyal ve endokardiyal aktivasyon dalgalarının zıt yönlere gelmesi ile transmural aktivasyon zinciri senkronize olur. Biventriküler pacing inter ve sol ventriküler intraventriküler elektriksel asenkroniyi azaltır. Hatta bazı olgularda bütünü ile ortadan kaldırır. Biventriküler ve sol ventrikül aktivasyon zamanlarının her ikisinin birden azalması QRS süresini de azaltır.



ŞEKİL 4. QRS süresi ile sol ventrikül aktivasyonunun ilişkisi. Normal QRS süresi olgusunda SV (sol ventrikül), sürekli ve homojen aktivasyon gösterirken, QRS süresi uzadıkça lateralden anteriora kayan blok hattı izlenmektedir, SV aktivasyonu “U” dönüşü ile yayılmaktadır.¹²

KARDİYAK SENKRONİZASYONDA ELEKTRİKSEL AKTİVİTE

Kalp yetersizliğindeki asenkroni, yıllar boyu göz ardı edilmiş olmakla birlikte, AV bloklar için uygulanan klasik AV pacing'in olumsuz etkileri senkronizasyon bozukluğunun önemini ortaya çıkarmıştır.^{13, 14}

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), elektriksel rahatsızlığın giderilmesiyle hemodinamik verimin artırılmasını amaçlayan elektriksel tedavi şeklidir. Sadece sol ventrikül ya da her iki ventrikülün bir pil aracılığıyla uyarılması yoluyla yapılabilir.

CRT ile sağlanan hemodinamik fayda ile EKG' deki QRS genişliği birbiri ile ilgili değildir. QRS kompleksini oluşturan epikardiyal potansiyeller ile senkronizasyonu sağlayan potansiyeller birbirine paralellik göstermeyebilir.¹⁵ Bazı çalışmalarda QRS süresi ile sistolik ve diastolik fonksiyonlar arasında ilişki bulunurken, bazı çalışmalarda bu ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmalarda sol ventriküler endokardiyal aktivasyonun sol ventrikül fonksiyonlarını daha iyi yansıttığı gösterilmiştir.¹⁶⁻¹⁹ Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu için asenkroninin septal-lateral duvarlar arası olması gerektiği, sol ventrikül apeksinden yapılan stimülasyonlar ile de gösterilmiştir. Sağ ventrikülden yapılan pacing kadar olmasa da sol ventrikülden yapılan pacing de, sol ventrikül fonksiyonlarında azalmaya ve dp/dt' de azalmaya neden olur.

Sol ventrikül apeksinden yapılan stimülasyonlarda, AV gecikmenin artması ile sağ dal demetinden gelen elektriksel aktivite ile sol ventrikül epikardiyal stimülasyonun uygun füzyonu asenkronizasyonu senkronize hale dönüştürmektedir.²⁰ Bu kritik AV gecikmenin altındaki ya da üstündeki sürelerde asenkronizasyonun

arttığı saptanmıştır. LBBB'ta genelde en son uyarılan bölge sol ventrikül lateral yada posterolateral olması nedeniyle tek odacıklı uygulamalarda, bu duvarlardan pacing yapılmalıdır. Buradan verilen uyarı, arka duvar ve septuma doğru yayılır, anterior bölgeye ulaştıktan sonra uyarı daha ileriye yayılamaz ve apeksin etrafından inferiyor bölgeye doğru yayılır. Bu patern sol dal bloğunda izlenen uyarı paterninin tam tersidir. Sağ dal demetinden gelen aktivite ile gerçekte bir senkronizasyon sağlanmadığı takdirde CRT başarısızdır. Optimal füzyon ile elde edilen elektriksel aktivite, biventriküler pacing ile yapılan çok benzerdir.

Biventriküler pil ile CRT' de ise sağ ventrikül apeksine ve sol ventrikül lateral yada posterolateral duvarında epikardiyal venlere yerleştirilmiş 2 elektrotla eş zamanlı ya da sıralı stimülasyonla senkronizasyon bozukluğu giderilmeye çalışılır. Sağ ventrikülden uygun AV gecikme ile yapılan stimülasyon ile sol ventrikül içinde septumdan anteriora, endokarddan epikardiyuma uyarı giderken, sol ventrikül epikardiyal damardan yapılan uyarı lateralden septuma, epikarddan endokardiyuma doğru yayılır. İki farklı noktadan başlayan sol ventriküler stimülasyon, en yavaş iletimin olduğu anterior duvarda (burası asenkronizasyona neden olan yavaş iletim bölgesidir) çarpışır, bu LBBB' lu (sol dal bloklı) kalp yetersizliği olan hastalarda tipik U dönüşlü tipteki aktivasyon paternini ortadan kaldırır.²¹

Son olarak genelde deneysel ya da vaka raporu şeklindeki bildirilerde uygulanan sol ventrikül içi dual pacing'i ile, gerek sistolik fonksiyonların, gerekse hemodinamik verilerin arttığını göstermektedir. Yaygın sol ventriküler uyarının daha hızlı ventriküler depolarizasyona neden olması nedeniyle daha dar QRS bileşkesi-

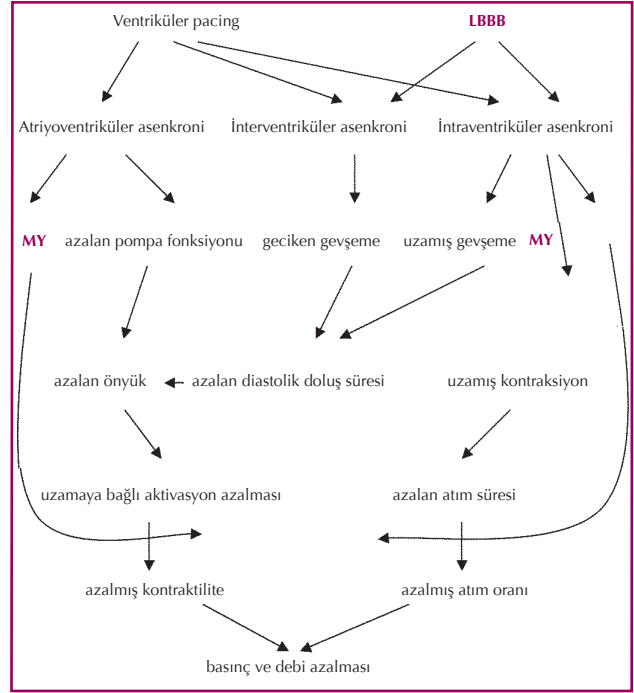
nin yüzey EKG de izlenebildiği belirtilmektedir. Ancak geniş serilerde test edilmemiş olması nedeniyle henüz günlük pratikte uygulanan bir tedavi değildir.²²

Her ne kadar en büyük hemodinamik faydanın bi-ventriküler pacing ile olduğu gösterilse de sol ventrikül endokardiyal stimülasyonun daha iyi hemodinamik etki yapabildiği bildirilmiştir.

Kalbi bir pompa olarak düşünürsek, pompa fonksiyonundaki senkronizasyon, tamamen ayrı düşünülememekle beraber uyarı iletiminden daha önemlidir.²³ Kalp kası da diğer tüm kaslarda olduğu gibi kontraksiyon, aksiyon potansiyeli tarafından oluşturulur. Aksiyon potansiyeli, hücre içine kalsiyum girişine, bu da sarkoplazmik retikulumdan daha fazla kalsiyum salınımına neden olur. Sonuçta aktin-miyozin ve troponin moleküllerinin de içinde olduğu kontraksiyon meydana gelir.²⁴ Tüm bu hücre içi olayların olması için geçen süre, hücrenin uyarılmasından kontraksiyonun olması için geçen süredir ve kalp kası için 30 msn' dir. Klinikte bu süreyi EKG' deki R dalgası ile sol ventrikül basıncının artması arasındaki süre olarak belirtebiliriz. Hızlı iletilen uyarının miyokard içinde yayılarak tüm ventrikülü uyarması için geçen süre 70 msn'dir. Elektromekanik eşleşme (coupling) olarak da isimlendirilen bu süreç, hücresel seviyede kalbin farklı yerlerinde farklı gerçekleşir.²⁵ Elektromekanik eşleşme, hipertrofi, kalp yetersizliği ve aritmi tarafından etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

Elektromekanik eşleşme prensipleri gereği, erken elektriksel aktivite gösteren yerler erken kasılırlar, diğer kas lifleri gevşek olduğunda uyarılan lifler ejeksiyon fazı öncesi %10 kasılırlar, sonrasında hafif kasılma, hatta bazen tüm sistole yayılabilen gerilme ve prematür relaksasyon izlenir. Geç aktive olan bölgelerde ise kas lifi %15 düzeyinde gerilir, normaldekinden daha kuvvetli kasılma ve geç relaksasyon takip eder.^{26, 27} Sonuç olarak uyarının asenkron olması kontraksiyonun da sadece asenkron olmasına neden olmakla kalmaz, daha önemlisi kasılma şeklini de bozar. Bu bozulma ventrikül duvarının farklı fazlarda kasılmasına ve bir duvar tarafından üretilen enerjinin diğer duvarlarda sönmeye neden olur. Bu şekilde kalbin oluşturduğu güç düşük kalır.²³ Bu elektrik model RV stimülasyon ile çok rahat taklit edilebilir. Kalbin oluşturduğu güç azalırken kalbin harcadığı enerji artış gösterir, bu da özellikle iskemi nedeniyle fonksiyonu azalmış kalp için kritik öneme sahiptir.

Asenkroni, sol dal bloğu hastalarında ve sağ ventrikül pacing yapılan hastalarda modellendiğinde, birçok sistolik ve diastolik hemodinamik bozukluk gerçekleşir. Sağ ventrikül pacingine ait bir bozukluk olan A-V kasılma eşleşmesinde bozukluk dışında inter ve intraventriküler asenkroni oluşur. Bu modellerde gecikmiş sol ventriküler aktivasyon olur. Bu posteriyor papiller kasın mitral annulusa doğru yer değiştirmesine ve erken sistolik regurjitasyona neden olur. İntraventriküler asenk-



ŞEKİL 5. Ventriküler pacing ve sol dal bloğu (LBBB) gibi etkenlerin zaman içinde pompa fonksiyonu üzerine olası etkisi.¹² MY: Mitral yetersizliği.

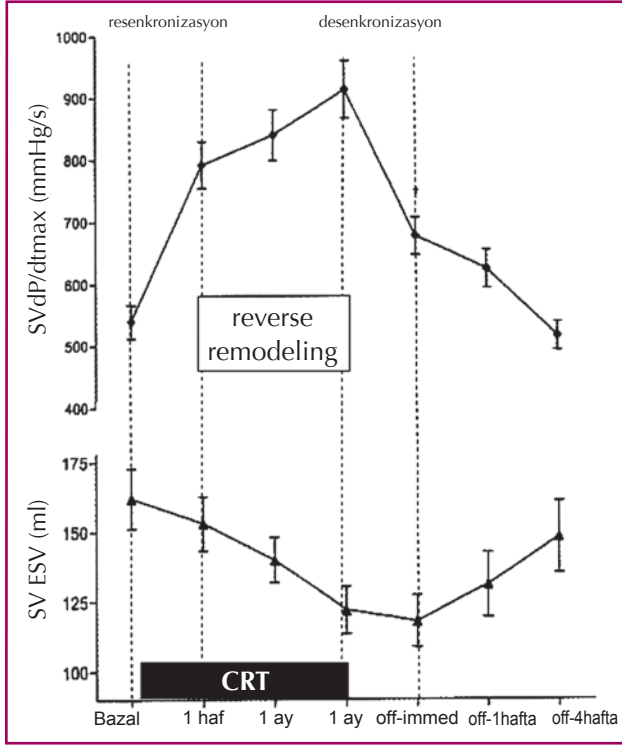
roni izovolumik kasılmanın ve gevşemenin uzamasına neden olur.^{28, 29} RV pacing'i ile A-V asenkroni, ventrikülün ön yükünü azaltacağından kasılma kuvvetinin de azaltır.³⁰ (Şekil 5). Sol ventrikül ejeksiyon öncesi basınç sağ ventrikülde daha fazla olacağından septal hareket de anormal, paradoksik olacaktır.²⁹ Sol ventrikül dp/dt_{max} ve dp/dt_{min} bu konuda hassas parametreler olarak gösterilmiştir.

Adaptasyon

1 aydan uzun süren süren ventrikül pacing ve sol dal bloğunda ventriküler dilatasyon ve asimetrik hipertrofi gibi ciddi yapısal değişiklikler olur. Global hipertrofi, dilatasyona bağlı ya da artmış sempatik stimülasyona bağlı olabilir.³¹⁻³³ Geç uyarılan bölgedeki miyosit çaplarının artarken kapiller miktarı değişmemekte, oksijen diffüzyonu zorlaşmaktadır, ayrıca hipertrofiye kas iskele miye karşı daha da hassastır.^{23, 32}

MEKANİK RESENKRONİZASYON

Sol dal bloğu kalp yetersizliğinde sık izlenen (%30) interventriküler ileti bozukluğudur. LBBB' da uyarı, sağ dal demetinden sağ ventrikül duvarına, transseptal uyarı sonrası sol ventrikül septumuna ve sonrasında lateral duvara kadar yayılır.²³ Resenkronizasyon 2 şekilde sağlanabilir: 1) sağ dal demetinden gelen intrinsik uyarı



ŞEKİL 6. LV dp/dt ve sol ventrikül hacmi, CRT ve CRT'nin 4 hafta kesilmesi ile değişikliklerinin izlendiği bu şekilde, biventriküler pace ile 3. ay sonunda anlamlı iyileşme izlenmesi "reverse remodeling"i göstermektedir. SV: Sol ventrikül, SV ESV: Sol ventrikül sistol sonu volumü.¹²

ile birlikte uygun atriyoventriküler intervale sahip sol ventriküler pacing ya da 2) biventriküler pacing.

Biventriküler ve sol ventriküler pacing de interventriküler asenkroniyi gidermek, optimal sol ventriküler pompalama fonksiyonunu sağlayacak A-V gecikme zamanının bulmak son derece önemlidir.³⁴ Senkronizasyon bozukluğu olmayan kalplerde yapılan biventriküler pacing ile sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır.³⁵ Bu da kalp yetersizliğini düzeltmek için biventriküler pace takılan hastalardaki ters etkileri açıklayabilmektedir.

Biventriküler pacing ile asenkronizasyonun getirdiği tüm olumsuzlukların önüne geçilebilmektedir. İyileşen pompa fonksiyonu nörohumoral aktiviteyi azaltır, HRV düzelir, BNP azalır, daha küçük sistolik çap, ventriküler gerilimi azaltır ve diastol sonu çap da azalır. Bu tedaviye ara verildiği zaman bile sol ventrikül dp/dt'nin iyileşmiş olarak kalması şeklinde kendisini hemodinamik olarak gösteren yapısal iyileşme olan reverse remodeling'in temelini oluşturur³⁶ (Şekil 6). Deneyisel olarak oluşturulan sol dal bloğunun sebebi olduğu sol ventrikül dilatasyon ve asimetrik hipertrofi biventriküler pacing ile düzeltilir.³⁷ Reverse remodeling aynı zamanda miyokardial perfüzyon rezervlerini artırır³⁸, bu rezerv özellikle iskemik kalp hastalığında hayati bir avantaj sağlar.

SENKRONİZASYON BOZUKLUĞUNDA EKOKARDİYOGRAFI

M-mode, 2D, spektral ve renkli akım Doppler gibi klasik ekokardiyografik incelemeler ve yeni ekokardiyografik teknikler kardiyak resenkronizasyon tedavisinin başlangıcından beri başarıyla kullanılmaktadır, özellikle kısa ve uzun dönem sonuçları ile etkinliği bilinmektedir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin etkileyici klinik başarılarına rağmen %30'lara varan cevapsız hasta varlığı, hasta seçiminin önemini ortaya koymaktadır.^{39,40} Ekokardiyografik ölçümler, her ne kadar EKG'deki QRS genişlemesi de olmazsa olmazlar arasında sapsada^{41,42} ekokardiyografik ölçümler ile yapılan kantitatif ve objektif değerlendirmeler hasta seçiminde ve tedavinin erken dönemdeki etkilerini görmek açısından faydalı olacaktır, tedaviye cevapsız hastaların baştan dışlanması da mümkün olacaktır.⁴³ Özellikle doku Doppler incelemeleri, 3 boyutlu ekokardiyografi, strain görüntüleme daha hassas bulgular verebilmektedir.

Senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesi

Senkronizasyon bozukluğu kalp içi ileti sisteminin, daha önceden de belirtildiği gibi başlangıcından hedefe kadar herhangi bir noktada olabilmesiyle nedeniyle, ekokardiyografik değerlendirme ile bu bozukluklar her seviyede fark edilebilir.⁴⁴

Sinüs ritminde hastalarda atriyal aktiviteye göre ventriküler aktivitenin gecikmiş olması A-V dissenkroniyi, sağ ventriküle göre sol ventriküler aktivitenin gecikmiş başlaması interventriküler dissenkroniyi, sol ventrikül duvarlarının birbirinden farklı zamanlarda kasılması intraventriküler senkronizasyon bozukluğunu gösterir. Bu bozukluklar bir ekokardiyografi cihazı ile rahatlıkla bulunabilecek ve tedavinin takibinde de izlenebilecek bulgulardır.

AV senkronizasyon bozukluğu

Ventriküler performansın optimal olması için gereken önyükün büyük kısmı, sinüs ritminde olan bir kişi için erken diastolik doluş tarafından sağlanır. PR mesafesinin uzaması nedeniyle ventriküler doluşun erken fazı olan diastolik doluş, bir sonraki ventrikülün geç dönemi ile yaklaşık olarak aynı zaman aralığına denk düşmesi nedeniyle erken diastolik doluşun katkısı azalır, ekokardiyografi ile rahatlıkla izlenebilen bir fenomen olan E ve A dalgaları füzyona uğramış şekilde izlenir, total diastol süresi azalır ve normal bir siklusun %40-45'den azında gerçekleşir.⁴⁴ CRT ile hedef, bu değerlerin %50-60'na çıkabilmektedir. Diastolde geçen süre ventriküler ön yükü, dolayısıyla kontraktile, atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonunu arttıracaktır. Atriyal doluş ile ventrikül içi basınç artışının arasında geçen zamanın artışı da diastolik

mitral regurjitasyonda rol oynar, bu da ön yükü azaltan bir diğer faktördür.⁴⁵

İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu

Kalp içi elektriksel aktivitenin daha önceden anlatılan şekilde yayılması nedeniyle sağ ve sol ventriküler atım yaklaşık olarak aynı zamanda gerçekleşir ve interventriküler mekanik gecikme sifıra yakındır.⁴⁶ Kalp yetersizliğinde, bu parametre, sağ ve sol ventrikül preejeksiyon zamanları arasındaki farktır. EKG de QRS başlangıcı ile ekokardiyografide pulmoner ve aortik akımın başlangıcı arasındaki süredir. Genelde QRS süresi ile koreledir, QRS arttıkça bu süre de artış gösterir. CRT tedavisinin etkinliği bu sürenin normalleşmesi ile paraleldir.⁴⁷ Ancak bu sürenin kısalığı, tek başına resenkronizasyon için hasta dışlamak için yeterli değildir. QRS süresinin daha az uzadığı (<150 msn) durumlarda, bu süre fazla uzamadığı için intraventriküler senkronizasyon bozukluğu daha çok anlam kazanacaktır.

Intraventriküler senkronizasyon bozukluğu

Septumda klasik bifazik hareketle posterolateral duvarda gecikmiş hareket izlenir. Septum-posterior duvarda hareket gecikmesi-genelde >130 msn olması CRT sonuçlarının uzun dönemde değerlendirilmesi için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, etkin bir CRT ile bu fark sifıra indirilmelidir.^{48, 49} Sistol-diastol çakışması, geç uyarılan bölgelerin, erken uyarılan bölgeler gevşerken kasılması olarak nitelendirilebilir, septum gevşerken, posterolateral duvarın kasılması buna en güzel örneği teşkil eder. Daha başka bir deyişle postsistolik kasılma gösterir.⁴⁴ Ekokardiyografi ile bu durum, EKG' de QRS başlangıcı ile sol ventrikül diastolik doluş süresinin (Q-E), M-mode ekokardiyografide QRS başlangıcı ile apikal posterolateral duvarın maksimal kasılması arasındaki süreden kısa olması ile anlaşılır. Bu farklı ekokardiyografi tekniklerinin kullanıldığı bir ölçüm olması nedeniyle standart olarak belirlenmiş bir yöntem değildir.

Resenkronizasyon Tedavisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Günümüzde CRT, NYHA III-IV olan ambulator hastalarda, QRS genişliği >120 msn ise, optimal medikal tedaviye refrakter sistolik disfonksiyonu ve sol ventriküler dilatasyonu olanlarda endikedir.^{41, 50} İspatlanmış etkileri, mortalite azalması, semptomatik iyileşme ve kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarında azalmadır.^{51, 52} Reverse remodeling seri ekokardiyografik incelemeler ile, tipik olarak CRT sonrası 3-6 ay içinde ortaya çıkmaktadır.^{53, 54}

AV delay (gecikme) hesaplanması

Genelde izlenen 1. derece AV blok nedeniyle, sol ventrikülün atriyal kontraksiyon sayesinde sahip olduğu

diastol sonu artışından mahrum kalması ve sol ventrikül kontraktilesinin olumsuz etkilenmesidir. CRT ile AV gecikmenin optimal tutulması son derece önemlidir. Kısa bir AV gecikme ile, atriyumlar kapalı AV kapaklara karşı kasılmak zorunda kalırken, uzun AV gecikme ile erken diastolik kontraksiyon olur. CRT sonrası AV optimizasyonda esas bakılan sol ventrikül diastolik doluş dinamiğidir. Bunun için 2 temel teknik mevcuttur, Ritter ve Ishikawa tekniği.

Ritter tekniğinde mitral A dalgası başlangıcı izovolumik kontraksiyon başlangıcı olarak ele alınır. Tipik olarak uzun bir AV gecikme (150 msn) seçilir, bu şekilde E ve A dalgası füzyonu izlenirken ventriküler senkronizasyon olumsuz etkilenmez. Sonra kısa bir AV gecikme seçilir.

$$(AV_{uzun} + QA_{uzun}) + (AV_{kısa} + QA_{kısa}) = \Delta t$$

$$\text{Optimal delay} = AV_{kısa} + \Delta t$$

Ishikawa metodunda ise diastolik mitral yetersizliği ya da izovolumik kontraksiyona kadar diastaza yol açacak kadar uzun AV gecikme seçilir. Diastolik mitral yetersizlik ya da diastaz süresi AV intervalden çıkarılır, bu yöntem özellikle anlamlı mitral yetersizliği olgularında seçilebilir.

CARE-HF çalışmasında da kullanılan başka bir teknikte ise AV intervali 250 msn gibi uzun bir süreyle ayarlandıktan sonra 20 msn aralıklarla süre kısaltılır, en uygun süre bu şekilde rahatlıkla bulunabilir.⁴⁷

Başka bir yöntemde farklı AV gecikme ile LVOT VTI hesaplanır. En büyük VTI' a neden olan AV gecikme optimum kabul edilir.

Ampirik olarak sense edilen P'den 100 msn, pace edilen P'den 50 msn sonrasına AV gecikme koymak yeterlidir. Ancak cevapsız (nonresponder) grup hastalarda bu ampirik yöntem yerine dökümanite sonuçları olan teknikleri kullanmak daha uygun olur.⁵⁵

İnterventriküler dissenkroni optimizasyonu

Genelde eşzamanlı yerine sıralı stimülasyon daha iyi kontraksiyonla sonuçlandığı düşünülmekle birlikte, LVOT' tan stroke volüm ölçümleri farklı VV aralıklarıyla yapılan stimülasyonla ölçülür ve uygun aralık bulunur (genelde 20-60 msn).

Burada dikkat edilmesi gereken AV gecikmenin VV gecikme göre ayarlanma gerekliliğidir. Yani AV gecikme, VV gecikme kadar kısa tutulmalıdır.

Cevapsız hasta ayırımında ekokardiyografi

CRT uygulanan hastaların yaklaşık 1/3' ünde CRT'e islenen mekanik cevap alınmaz. Bu cevapsızlık sol ventrikül epikardiyal elektrotun kötü ya da yetersiz yerleştirilmesine bağlı olduğu gibi elektromekanik eşleşmenin kötü olmasına da bağlı olabilir. Bu nedenle EKG dışında başka yöntemlerle de hasta seçimi planlanmalıdır.⁵⁶⁻⁵⁸

Senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesinde ekokardiyografik teknikler

Parasternal kısa eksen de papiller kaslar hizasından yapılan M-mode incelemede anteroseptal ve posteriyor duvarlar arası gecikmenin 130 msn üzerinde olmasının CRT ile alınacak cevabı belirlemede güvenilir olduğu⁴⁹, ancak posteriyor duvarı değerlendirmenin zor hatta bazen mümkün olamadığı da bildirilmiştir.⁵⁹ Breithardt ve Kawaguchi tarafından geliştirilen 'D' değerlendirme yöntemleri ile dissenkroni incelenebilmektedir, ancak sadece septal ve lateral duvar hareketlerinin değerlendirilmesi bu tekniklerin olumsuz yönleridir.^{60, 61}

Doku hız görüntülemesinde, doku doppler ile duvarların zirve hızlarının farkı ölçülür, bu yöntemle doku senkronizasyon görüntülemesi, doku takibi, strain ve strain hızı ölçümleri yapılabilir.

Doku Doppler incelemeleri

Doku Doppleri ile QRS başlangıcı esas alınarak sistolik hızın zirve yaptığı ana kadar olan süre hesaplanarak dissenkroninin tespiti mümkündür.^{62, 63} Bu şekilde ventriküller arası ya da ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu ölçülebilir. En basit şekliyle özellikle lateral ve septal duvarın bazal bölgeleri bu ölçüm için idealdir. Bu sürenin 60 msn den uzun olması CRT'e cevabın değerlendirmesi için ciddi öngördürücü değere sahiptir.^{43, 64, 65}

Doku doppler görüntülemesinde özellikle miyokarddaki liflerin çoğunluğu longitudinal olması nedeniyle uzun aks incelemeleri tercih edilmektedir. Sirkumferansiyel lif fonksiyonları için parasternal eksenler de değerlendirmeye tabi tutulabilir.⁶⁶ İncelemeler spektral Doppler ile yapılabilirken, 2D renkli Doppler incelemeleri ile yapılan kayıtlar üzerinden de yapılabilir.^{67, 68} Senkronizasyon bozukluğu daha karışık şekilde bazal ve mid bölgede 6'lı segment modelleri ile bakılabilir.⁴³⁻⁶⁹

Yer Değiştirme (displacement) ve Doku Takibi (tissue tracking) Görüntülenmesi

Miyokard hareket kardiyak siklus boyunca çizdiği eğriler aracılığıyla ölçülür.^{70, 71} Miyokardın yer değiştirmesinin algoritmalar ile hesaplanarak renk kodları şeklinde 2D imaj üzerine eklenmesiyle doku takibi yapılır. Bu tetkik CRT'e cevabı takipte önemlidir.^{72, 73}

Strain görüntüleme ve Strain hızı

Kardiyak siklus boyunca toplam miyokardial deformite hesaplanır. Farklı bölgelerde minimal strain için geçen zaman hesaplanır.⁷⁰ Strain hızı ise deformitedeki değişikliğin hızıdır. Teknik zorluğuna rağmen komşu bölge

hareketlerinden, solunumsal değişikliklerden etkilenmediği için üstün kabul edilen bir tekniktir.

Kardiyak Resenkronizasyon Çalışmaları

Biventriküler kalp pillerinin klinik etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalara hasta alımını, belli kriterlere (dahil etme kriterleri) göre yapılmıştır. Dahil etme kriterleri arasında QRS genişliği, altta yer alan ritim, New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıfı, ICD ihtiyacının olup olmadığı yer almaktadır.

Fonksiyonel Sınıf: Çalışmalarda NYHA sınıf III ve IV KY olan hastalar çalışmalara alınmıştır. Sadece InSync ICD II çalışması sınıf II KY olan hastalar çalışmaya dahil etmiştir.⁷³

Altta Yer Alan Ritim: Biventriküler kalp pilleri genellikle sinüs ritmindeki hastalara takılmaktadır. MUSTİC a. fibrilasyon kolunda⁷⁴ ve RD-CHF çalışmalarında⁷⁵ a. fibrilasyonlu hastalarda da BVP etkisi değerlendirilmiştir.

QRS Genişliği: Genellikle 120 msn ve daha fazla olarak alınmıştır.

ICD İhtiyacı: Başlangıçta biventriküler kalp pilleri değerlendiren çalışmalar daha sonra hemen hemen benzer indikasyonlarda takılan ICD içinde değerlendirmeye alınmıştır. Biventriküler kalp pillerinin ve BVP-Defibrilatör (BVP-D), öldürücü olma potansiyelindeki aritmilere etkisi ve kalp yetersizliği olan hastalardaki prognoza katkısı değerlendirilmiştir.

Çalışmaların benzer sonuçları noktaları vardır. **Primer son noktalar** genellikle fonksiyonel durumu yansıtan parametrelerdir. Fonksiyonel son noktalar 6 dakikalık yürüme testi, NYHA fonksiyonel sınıfı, yaşam kalitesi sorularıdır (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire). **Birleşik son noktalar** ise kardiyak mortalite, tüm nedenli mortalite, kalp yetersizliği için hastaneye yatıştır. CONTAK-CD çalışmasında hastaneye yatış daha az olarak gözlenmiştir. **Sekonder son noktalar** ise zirve oksijen tüketimi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül volümleri, mitral regürjitasyon derecesi, hastaneye yatırılma sıklığı, nörohormonal seviye, hacim indeksleridir. Zirve oksijen tüketimi, sol ventrikül diyastol sonu çapı (azalması sol ventrikül reverse remodeling yansıtır) ve mitral regürjitasyon, çalışmalarda sabit şekilde azalmıştır.

Geçmiş yedi yılda randomize çalışmalar ile kardiyak resenkronizasyon tedavisinin etkinliği, güvenilirliği, fonksiyonel kardiyak düzelmeye etkisi, mortaliteye faydası araştırılmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin değerlendirilmesi için yapılan önemli çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy) Çalışması⁷⁴:

Tek kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Biventriküler pacing'in 67 hastada klinik etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır. Hastaların %63 iskemik olmayan kardiyomyopati, ağır kalp yetersizliği olan standart kalp pili indikasyonu taşımayan, intraventriküler ileti gecikmesi olan hastalardır. Bu çalışma kardiyak resenkronizasyon tedavisinin hastalarda yaşam kalitesini ve egzersiz toleransını düzelttiğini göstermiştir. Hastaların kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklıkları azalmıştır. Çalışma 3 ay gibi kısa süreli olsa da biventriküler pacing'in etkisi, 12 aylık izlem periyodunda anlamlı olarak devam etmektedir.

MUSTIC-AF çalışması⁷⁴:

Bu çalışma pace edilen QRS süresi 200 msn'den fazla olan ventriküler dissenkronili ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılmış, ufak boyutlu bir çalışmadır. Çalışmanın primer ve sekonder hedeflerine ulaşılmıştır. Hastaneye kalp yetersizliği nedeniyle yatışlar ($P \leq 0.001$), zirve VO_2 ($P=0.04$), 6 dk'lık yürüme ($P=0.05$) düzelmiştir. Yaşam kalitesindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlı olmasada bu parametrede de düzelme görülmüştür.

PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure)⁷⁶:

Çok merkezli, ardışık-tedavi ile yapılan, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Hemodinamik olarak optimize edilen kardiyak resenkronizasyon tedavisinin, ağır kalp yetersizliği olan, standart kalp pili indikasyonu taşımayan, sinus ritminde, intraventriküler ileti gecikmesi olan hastalardaki egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi olan etkisi araştırılmıştır. Sol ventriküler pacing, epikardial elektrod yerleştirilerek gerçekleştirilmiştir. Hasta popülasyonun %71' iskemik olmayan kardiyomyopati hastalardır. Hastalar NYHA sınıf III-IV de, EF %21 ve QRS süresi 174 ms'dir. Bir yıllık resenkronizasyon tedavisi sonrası maksimal egzersiz toleransında, 6-dk yürüme mesafesinde, yaşam kalitesinde, NYHA fonksiyonel sınıfında düzelme belirlenmiştir. Ayrıca sistolik ve diyastolik hacimler anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmanın başlangıcında aortic nabız pasancı ve dP/dt ölçülmüş, biventriküler ve sol ventriküler pacing ile bu parametreler anlamlı olarak artmıştır. İlginç noktalardan biri de sağ ve sol ventrikül optimize pacing'i ile, sadece sol ventrikül pacing'i benzer faydalar sağlamıştır.

PATH-CHF II çalışması⁷⁷, 86 kalp yetersizliği olan, NYHA sınıf II-IV deki hastayı çalışmaya almıştır. Hastaların zirve VO_2 'si 18 mL/kg/dk ya eşit ya da azdır. QRS sürelerine göre iki grup oluşturulmuştur. İlk grubun QRS süresi 120-150 msn arasındadır. İkinci grubun 150 msn'den fazladır. Gruplar 3 aylık aktif (univentriküler) pacing ve 3 aylık inaktif (ventriküler pacing yapılmamış) olarak karşılaştırılmıştır. Primer son noktalar zirve VO_2 , 6 dakikalık yürüme mesafesi, yaşam kalitesi sko-

rudur. Kısa QRS süreli hasta grubunda aktif pacing ile düzelme sağlanmamıştır. Uzun QRS'li hasta grubunda zirve VO_2 artmış, yaşam kalitesi ve 6 dakikalık yürüme mesafesi düzelmiştir. Araştırmacılar uzun QRS süreli (150 msn den fazla), kronik konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventriküler pacing'in egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini düzelttiğini göstermişlerdir.

MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)⁷⁸:

Bu çalışma resenkronizasyon tedavisinin yararlılığını değerlendirmek ve potansiyel etki mekanizmalarını açıklamak üzere planlanmış ilk prospektif, randomize, çift-kör, paralel kontrollü klinik çalışmadır. Primer son noktalar NYHA sınıfı, yaşam kalite skorudur. Sekonder son noktalar ise kardiyopulmoner egzersiz performansı, nörohormon ve sitokin seviyeleri, QRS süresi, kardiyak yapı ve fonksiyonu, kalp yetersizliğindeki kötüleşmenin çeşitli ölçümleri, kombine morbidite ve mortalite olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hasta sayısı 453'dür. Orta derece ile ciddi kalp yetersizliği olan, ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ya da altında olan, QRS süresi en azından 130 msn olan hastalar altı ay boyunca kardiyak senkronizasyon ($n=228$) ve konvansiyonel gruba randomize edilmiştir. Kontrol grubuna göre, biventriküler kalp pili grubunda anlamlı olarak şu parametreler düzelmiştir: 6 dakikalık yürüme mesafesi ($P=0.005$), NYHA fonksiyonel sınıfı derecesi ($P<0.001$), yaşam kalitesi ($P=0.001$), treadmill egzersiz zamanı ($P=0.001$), zirve VO_2 (0.01), EF ($P<0.001$). Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve intravenöz tedavi alma ihtiyacı biventriküler kalp pili ile kontrol grubuna göre azalmıştır. Resenkronizasyon grubunda hastaneye yatırılma oranında %50 azalma ile birlikte, hastanede kalış süresinde önemli azalmalar görülmüştür. Kontrol grubuna göre hastanede kalış süresi %77 oranında azalmıştır.

MIRACLE çalışmasında, kronik resenkronizasyon tedavisinin, **tersine sol ventrikülün yeniden şekillenmesinin** oluşumunu destekleyen şu bulguların elde edilmesini sağlamıştır. MIRACLE çalışmasında 323 hastaya başlangıçta, 3. ayda, 6. ayda seri ekokardiyografik incelemeler yapılmıştır. Altı aylık resenkronizasyon tedavisi, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerini, sol ventrikül diyastol sonu çapını, mitral regürjitasyon derecesini, sol ventriküler kütleli azalmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve miyokardial performans indeksi ise artmıştır.

Tedavi sırasında görülen komplikasyonlar %8 oranında koroner sinus leadinin yerleştirilememesi, koroner sinus ve kardiyak venlerde nadir disseksiyon veya perforasyonu olmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları Ağustos 2001 tarihinde InSync sisteminin FDA onayı almasını sağlamıştır. Bu sistem, ABD de onay gören ilk resenkronizasyon tedavi sistemi olup, MIRACLE çalışması ile klinik pratiğe geçmesi sağlanmıştır.

VIGOR-Congestive Heart Failure⁷⁹:

Biventriküler kalp pili ile 12 haftalık tedavi atriyal ve ventriküler reverse remodeling ile birlikte. Resenkronizasyon tedavisi atriyal hacimleri, sol ventriküler sistol sonu ve diyastol sonu çapları ve sol ventrikül sistol sonu hacmini azaltır.

MIRACLE-ICD⁸⁰:

Dilate kardiyomiopati (sol ventrikül EF $\leq$ %35, sol ventrikül diyastol sonu büyüklüğü $\geq$ 55 mm), NYHA sınıf III-IV KY, ventriküler senkronizasyon bozukluğu olan (QRS $\geq$ 130 ms) ve ICD indikasyonu olan hastalarda kombine biventriküler-ICD 'nin etkinlik ve güvenirliliğini değerlendirmek üzere yapılan prospektif, randomize, çift-kör, paralel kontrollü bir çalışmadır. Primer ve sekonder son noktalar MIRACLE çalışmasıyla aynıdır. Toplam olarak 369 hastaya cihaz takılmış ve bunlardan 182 tanesi kontrol grubunda (ICD aktif, CRT inaktif), 187 tanesi de resenkronizasyon grubunda (ICD aktif, CRT aktif) yer almıştır. Resenkronizasyon tedavi grubunda, yaşam kalitesi ve fonksiyonel sınıfta iyileşme daha fazla iken, 6 dakikalık yürüyüş mesafesinde iki grup arasında fark görülmemiştir. Zirve oksijen tüketimi resenkronizasyon grubunda daha fazla düzelmiştir. Bu çalışma ile ICD indikasyonu olan hastalar CRT'den ICD indikasyonu olmayan hastalar kadar yarar görebilir sonucu elde edilmiştir.

VENTAC-CHF/CONTAC -CD⁸¹:

Bu çalışma, ventriküler senkronizasyon bozukluğu ile birlikte semptomatik kalp yetersizliği olan ve malign taşiaritmileri bulunan tümü ICD adaylı hastaları içermektedir. Kullanılan ICD+Biv pacing yapabilen bir cihazdır. NYHA sınıf II-IV kalp yetersizliği olan, EF $\leq$ %35, QRS süresi 120 ms den uzun ve ICD indikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Primer son nokta mortalite, kalp yetersizliği için hastaneye yatış ve ventriküler taşikardi ve fibrilasyon kombinasyonudur.

Toplam 490 hasta değerlendirilmiştir. Primer birleşik son noktalarda resenkronizasyon grubunda hafifçe, ancak anlamlı olmayan düzelmeye göstermiştir. Sınıf III-IV olan hastalarda resenkronizasyon ile zirve Vo₂, 6 dakikalık yürüme mesafesi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfı anlamlı olarak düzelmiştir. Sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çaplarında azalmıştır.

COMPANION⁸²:

Çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Herhangi bir cihaz için indikasyon taşımayan sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, intraventriküler ileti gecikmesi olan hastalarda tek başına optimal ilaç tedavisi (grup I), ilaç tedavisi+CRT (grup II), ilaç tedavisi+CRT+ICD (grup III) tedavileri karşılaştırılmıştır. Optimal tıbbi tedavide diüretikler, ACE inhibitörleri, beta bloker tedavi ve spironolacton yer almaktadır.

Grup I de 440, grup II de 880, grup III de 880 olmak

üzere toplam 2200 hasta çalışmaya alınmıştır. Primer son nokta tüm nedenli mortalite ve tüm nedenli hastaneye yatıştır. Sekonder son noktalar kardiyovasküler morbidite ölçütlerinin birkaçını içerir. Çalışma 1520 hasta çalışmaya alındıktan sonra güvenlik komitesi tarafından erkenden sonlandırılmıştır.

Optimal tıbbi tedaviyle karşılaştırmada mortalite veya kalp yetersizliği için birleşik son nokta CRT ile %35, CRT+ICD ile %40 azalmıştır. Mortalite CRT ile %24 (P=0.06), CRT+ICD ile %36 (P<0.003) azalmıştır. Mortalite CRT+ICD ile anlamlı olarak azalma gözlenmiştir.

RD-CHF⁷⁵:

Bu çalışma sağ ventriküler pacing yapılan, NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği, aortik pre-ejeksiyon 180 ms'den fazla ya da interventriküler gecikmesi 40 ms fazla olan hastalarda yapılmıştır. Hastalar 3 aylık periyotlar ile sağ ventriküler pacing veya biventriküler pacing'e randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda önceden kalp pili olan kötü sol ventrikül fonksiyonlu hastaların, sağ ventrikül pacing den biventriküler pacing'e çevrilmesi ile anlamlı olarak semptomlarının ve egzersiz toleransının düzeldiğini gösterilmiştir.

CARE-HF⁸³:

Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ve klinikte konjestif kalp yetersizliği bulguları gösteren NYHA sınıf II ve IV hastalar çalışmaya alınmıştır. Toplam olarak 813 hasta çalışmaya alınarak ortalama 29.4 ay izlenmiştir. CRT grubundan 159, tıbbi tedavi grubundan 224 hasta primer son noktaya (herhangi bir nedene bağlı ölüm veya major bir kardiyak olay nedeni ile planlamayan hastaneye yatış) ulaşmışlardır. CRT ile tıbbi tedaviye göre anlamlı olarak daha az primer son noktaya (P<0.001) ulaşma vardır. Sekonder son nokta olan bir nedenli ölüm de gene anlamlı olarak (P<0.002) CRT grubunda daha azdır.

CRT grubunda interventriküler mekanik gecikme, mitral regürjitan jet alanı, sistol sonu hacim indeksi azalmış, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artmıştır. Ayrıca CRT ile yaşam kalite skorlarında düzelmeye belirlenmiştir. CARE-HF çalışması, ICD olmadan tek başına CRT ile mortalitede azalmanın gösterildiği ilk çalışmadır.

Resenkronizasyon Çalışmalarının Sentezi

McAlister ve meslektaşları (84), dokuz çalışmanın meta-analizini yapmışlardır. Bu meta-analizde **mortalite CRT ile anlamlı olarak azalmıştır**. Progresif kalp yetersizliğinden mortalite, yedi çalışmada CRT ile anlamlı olarak azalırken, altı çalışmanın analizi ile tüm nedenli kardiyak mortalite CRT ile azalmamıştır.

CRT ile kalp yetersizliğinden hastaneye yatışlar azalmıştır.

Altı dakikalık yürüme testi CRT ile artmıştır. Ortalama artış 28 metre (16-40 metre) olarak belirlenmiştir. Sınıf III-IV hastalar da yapılan analizde ortalama artış 30 metre olarak saptanmıştır.

CRT ile NYHA sınıfında düzelme gözlenmiştir. Hastaların %58'inde bir fonksiyonel sınıfta düzelme vardır. Bu düzelmede cihaz yerleştirmenin plasebo etkisi de dikkate alınmalıdır. Kontrol hastaların %37'sinde NYHA bir sınıf artışı vardır.

Yaşam kalitesi skoru tüm CRT çalışmalarında düzelmiştir. Sınıf III-IV hastalarda skor daha fazla artmıştır.

Biventriküler Kalp Pili İmplantasyon Teknikleri

Biventriküler kalp pilinin sol ventriküler lead'i, erken çalışmalarda lateral torakotomi ile epikardiyal olarak implante edilmiştir. Epikardiyal lead yerleştirilmesi, yüksek eşik değeri, tedavinin lead pozisyonu nedeniyle yetersiz olması ve yüksek riskli hasta popülasyonunun genel anestezi riski nedenlerinden dolayı terkedilmeye başlamıştır. Ancak yine de epikardiyal lead yerleştirilmesi transvenöz yolla lead yerleştirilemeyen hastalarda kullanılmaktadır. Biventriküler kalp pili implantasyonu sağ atriyum, sağ ventrikül, koroner sinus dallarına pacing leadlerinin venöz yolla yerleştirilmesini içerir. Venöz sisteme giriş sefalik, aksiller, subclavian ven yolları ile olur. Atrial lead sağ atriya, sağ ventrikül lead'i sağ ventrikül apeks ya da hemodinamik faydanın daha iyi olması nedeniyle sağ ventrikül çıkış yoluna implante edilir. Koroner sinus kanulasyonu genellikle bir klavuz sheat kullanılarak yapılır. Hastaların intrakardiyak anatomilerine uygun şekilde tasarlanmış, farklı eğimlerde sheatler mevcuttur. Başarısız implantlar koroner sinus kanulasyon güçlüğü nedeniyle. Dilate kardiyomiopati ve sağ atriyal genişleme koroner sinus ostiyumunda distorsiyon, koroner sinus tortuositesiyle ve Thebesian ve Vieussens kapaklarının varlığı ile ilişkilidir Koroner sinus kanulasyonu başarılı şekilde yapıldığında bile iki önemli sorunla karşılaşılabilir. Bunlardan ilki uygun koroner sinus yan dalının olmaması ya da yan dalın lead yerleştirilmesine uygun olmamasıdır. İkincisi ise pektoral kas ya da diafragma uyarısı nedeniyle lead yerleştirilme güçlüğüdür. Hastaların yaklaşık %8.4'ünde transvenöz yaklaşımla koroner sinus lead'i yerleştirilememektedir. Koroner sinus kanulasyonu ve klavuz sheatin koroner sinus içine ilerletilmesi (bir klavuz tel ya da inner katater üzerinden) sonrasında, koroner sinus venografi tıkaçıcı balon uçlu katater ile yapılır. Bu şekilde koroner sinus dalları görüntülenir. Anterior ve lateral koroner sinus dallarına lead implantasyonunun global sistolik fonksiyona etkisi araştırılmıştır.⁸⁵ Lateral sol ventriküler pacing, anterior pacing'e göre dp/dt_{max} ve aortik nabız basıncında daha fazla artış yapmıştır. Hastaların üçte birinde anterior pacing ile global sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış ve zararlı etkiler gözlenmiştir. Koroner sinus pacing leadleri midlateral duvar pozisyonunda yerleştirilir. Kullanımda olan çeşitli pacing leadleri vardır. Bunların unipolar ve bipolar olanları vardır ve ven içerisine pasif olarak yerleştirilir. Koroner sinus leadinin başarılı implantasyonu sonrasında sol ventrikül sensing ve pacing parametreleri ölçülür.

Özellikle frenik sinir lateral sol ventrikül duvarına yakın seyrettiğinden sol ventrikül stimülasyonu sırasında diafragma kası stimülasyonu olabilir. Uygun pacing ve sensing değerleri sağlandıktan sonra, klavuz kataterler uzaklaştırılır ve leadler batarya içine yerleştirilir.

Transvenöz koroner sinus lead yerleştirilmesi başarı oranı %90 civarındadır. Bir çalışmada⁷³ koroner sinüse lead yerleştirilme başarıları %92, işlem süresi 2.7 saat, koroner sinus disseksiyonu %4, koroner sinus ya da yan dal perforasyonu %2, lead repozisyonu ihtiyacı %4, lead replasmanı %2 oranında bildirilmektedir.

Transvenöz koroner sinus lead yerleştirilmesi başarısızlığı durumunda, küçük torakotomi ile sol epikardiyal lead yerleştirilmesi yapılabilmektedir.⁸⁶

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Uygun Hasta Seçimi ve Tedaviye Yanıtsızlık Nedenleri

Resenkronizasyon tedavisine uygun hasta seçimi tedaviye yanıtı belirleyen önemli bir faktördür. İmplantasyon öncesi çeşitli parametreler başarılı yanıtı öngörmeye önem taşıyabilir. Klinik çalışmaların önemli bir kısmında QRS genişliği önemli bir parametre olarak gözönüne alınmaktadır. QRS genişliği 120 msn'den fazla olması tedavi başarısı için yeterli görülmüştür. QRS genişliği 160 msn'den fazla olan COMPANION ve CARE-HF çalışma hastalarında resenkronizasyon tedavisine yanıtın fazla olmasında klavuz görüşlerini önemli şekilde etkilemiştir. Gerçekten de klavuzlarda QRS genişliği diğer parametrelerle dissenkroni araştırma yapılmasına gerek görmeden implantasyon için yeterli görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda normal QRS genişliğine sahip dilate kardiyomiopati hastaların yaklaşık 1/3'ünde ventriküler dissenkroni var iken, geniş QRS'li olanların ise 1/3'ünde dissenkroni bulunmamaktadır. Blazek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sol dal bloklu dilate kardiyomiopati hastaların %46'sında, normal QRS genişliğine sahip olanların ise %36'sında ventrikül içi dissenkroni olduğu, QRS genişliği ile ventrikül içi dissenkroni arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.⁸⁷ Diğer bir çalışmada⁸⁸, 158 dilate kardiyomiopati hastada QRS genişliğine göre hastalar üç gruba ayrılmıştır. İlk grupta QRS süresi 120 msn, ikinci grupta 120-150 sn ve son grupta 150 msn'den fazladır. Bu gruplarda QRS genişliği ile ventriküller arası ve ventrikül içi dissenkroni arasındaki ilişki araştırılmıştır. QRS genişliği ile ventriküller arası dissenkroni arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Ancak aynı bağlantı ventrikül içi dissenkroni arasında gözlenmemiştir. Çalışmaların sonucu QRS genişliği ile ventriküller arası dissenkroninin tahmin edilebileceği, ventrikül içi senkroninin ise uygun görüntüleme teknikleri ile araştırılması gerekliliği şeklindedir.

- İlginç bir nokta oniki derivasyonlu EUG'de QRS genişliğinin nasıl ölçüleceği klavuzlarda bile tanımlanmamıştır. İmplantasyon öncesi ventrikül içi dissenkroni varlığı, biventriküler kalp pilinden sonra tedavi

başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Ventriküller arası dissenkroni tedavi başarısını ventrikül içi dissenkroniden daha az etkiler.⁸⁸

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin amacı elektriksel dissenkroniden çok mekanik dissenkroniyi düzeltmektir. Mekanik dissenkronin varlığı biventriküler kalp pilinden daha fazla fayda görülmesini sağlar. Ekokardiyografik olarak parasternal kısa ekseninde M-mode incelemede septum ve posterior duvar arasında 130 msn ve üzerinde gecikmenin olması resenkronizasyon tedavisine yanıt alınacağını gösterecektir.⁹⁰ Doku Doppler incelemesinde, bazal seviyede septum ve lateral segmentlerin zirve hızlarında gecikmenin 60 msn ve üzerinde olması tedaviye yanıtın iyi olacağını gösteren parametrelerden biridir.⁹¹ Biventriküler kalp piline yanıt vermede ventriküller arası dissenkroniden çok ventrikül içi dissenkroni varlığı daha önemlidir.^{90, 91} Sol ventriküler dp/dtmax değerinin 700 mmHg'nın altında olması tedaviye yanıtın iyi olacağını gösterebilir.^{92, 93} Günümüzdeki biventriküler kalp pili implantasyonu için klavuz bilgileri ekokardiyografik parametrelerin kullanılmasını önermemektedir. Özellikle 2008 yılında yayınlanan PROSPECT çalışması 12 farklı ekokardiyografik parametre ile biventriküler kalp pili implantasyonundan fayda görecektir hastaları belirlemeyi amaçlamıştır. Hasta seçiminde tek bir ekokardiyografik parametrenin yeterli olmayacağı, bazı parametrelerin operator deneyimine ve kullanılan teknolojiye göre değişkenlik gösterdiğini belirtmiştir. Birden fazla parametrenin uygun hasta seçiminde değerli olduğunu belirlemiştir.⁹⁴

Resenkronizasyon tedavisine yanıt alınmasında, iskemik ve iskemik olmayan hasta grupları arasında farklılığın olup olmadığı çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. InSync ve MUSTIC araştırmalarında her iki gruptaki hastaların eşit derecede resenkronizasyon tedavisinden yararlandığı gözlenmiştir. Kalp pili klavuzlarında etyolojik ayrım yapılmadan resenkronizasyon tedavisinin uygun hastalara uygulanabileceği ifade edilmektedir. Ancak kişisel deneyimlerimiz yaygın skar dokusunun, özellikle de sol ventriküler lead'nin konulacağı posterior ve/ya da lateral duvarlardaki skarın kalp pilinden yararlanmayı ve tedaviye iyi yanıt almayı zorlaştırdığı şeklindedir. Ayrıca kalp pili ile skar dokusunun uyarılması ventriküler aritmileri başlatabilir.

Sol ventrikülü uyaran lead'in yerleşimi de resenkronizasyon tedavisine yanıt alınmasını belirleyen önemli bir faktördür. Rutin olarak posterior ve lateral duvar pacing'i yapılarak tedavi yönlendirilmektedir. Ancak implantasyon öncesinde doku Doppler incelemesi yapılarak ventrikül içi en geç kontrakte olan bölgenin belirlenmesi de tedaviye yanıtı artıracaktır. PATH-CHF çalışmasından midlateral epikardiyal pacing'in diğer bölgelere göre daha iyi sol ventriküler dp/dtmax ve nabız basıncı verdiği şeklinde bilgi elde edilmiştir.

Uygun hasta seçimi, uygun sol ventriküler lead implantasyonuna rağmen resenkronizasyon tedavisinin

halen ideal sonuç vermemesi yeterince iyi şekilde kalp pilinin ayarlanmamasına bağlı olabilir. İmplantasyon sonrası hasta, hastaneden çıkmadan önce ekokardiyografik inceleme eşliğinde atriyoventriküler, ventrikül içi ve ventriküller arası senkronizasyon yapılmalıdır. Klinik takip esnasında ekokardiyografik parametreler ile kalp pili parametreleri birlikte değerlendirilmelidir.

Biventriküler pacing ayarı yapılırken özellikle atriyal pacing yapılmasından kaçınılmalıdır. Bütün önemli çalışmalarda atrial sensing yapılarak intraatriyal iletim gecikmesinin, AV gecikmeye katkıda bulunmasının önüne geçilmeye çalışılmıştır. Atriyal pacing sinus düğüm disfonksiyonu olan hastalara önerilmektedir. Atriyoventriküler gecikme kabaca 120 msn'lik değerlerde olduğunda biventriküler pacing optimal yakın çalışır. Toplam siklus içinde %40-45'e düşmüş olan diyastolik doluş süresini atriyoventriküler optimizasyon ile %50-60 çıkarmaya çalışılmalıdır. Bunu da E ve A dalgalarını çakıştırmadan ve birbirlerinden çok ayrı düşürmeden atriyal doluşu mitral kapağın kapanışından hemen önce tamamlayarak sağlamak mümkündür. Normal kalpte, sağ ventrikül sol ventriküle göre birkaç ms önce uyarılmaktadır. Bir çok hastada erken sol ventriküler kontraksiyondan fayda daha fazladır. Bordachar ve arkadaşları sol ventriküler uyarılmasının önce olduğu durumla, her iki ventrikül eş zamanlı uyarılmasının etkilerini karşılaştırmıştır. Sol ventrikülün erkenden uyarılması sol ventrikül dissenkroni belirtileri, mitral yetersizliği miktarı ve sol ventrikül fonksiyonlarına olumlu etkide bulunmuştur.⁹⁵ Bazı hastalar ise sağ ventriküler ve sol ventriküler stimülasyonun aynı anda olmasından (%15) ya da sağ ventriküler kontraksiyonun daha erken olmasından daha fazla yarar görürler. Doku Doppler ekokardiyografi ile mekanik resenkronizasyon üzerinde AV ve V-V zaman intervalleri değerlendirilmelidir.

Atrial Fibrilasyonu Olan Kalp Yetersizliği Hastalarında BiVentriküler Kalp Pili Etkisi

Günümüzdeki bilimsel kanıtlar biventriküler pacing indikasyonunu, NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği, azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu %35 eşit ya da altında) ve ventriküler dissenkroni kanıtı (QRS süresi 120 msn eşit ya da fazla), optimal tıbbi tedavi almak ve sinüs ritminde bulunmak olarak belirlemiştir. Ağır kalp yetersizliğinde a. fib zamanla hastaların %30-40'ında gelişir.⁹⁶ Kalp yetersizliğinin ağırlığındaki artışla beraber a. fib sıklığıda artar ve NYHA sınıf III-IV hasta grubunda hastaların %50 sini etkiler.⁹⁷ Kalp yetersizliğinde atriyal fibrilasyon (a. fib) sık rastlanılan bir aritmi olması nedeniyle BVP atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde önemli bir yer alabilir. Bunu doğrular nitelikte Avrupa BVP ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20-25'i kalıcı atriyal fibrilasyona (AF) sahiptir.⁹⁸ Kontrollü

klinik çalışmalar resenkronizasyonun atrial komponentinin olmaması nedeniyle bu hastaları çalışma dışı bırakmıştır. Gerçekte AF ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu kalp yetersizliği hasta grubunda daha yüksek morbitide ve mortaliteyi gösterir.⁹⁹

Atriyal fibrilasyonlu KY hastalarında biventriküler pacing, semptomları azalmış, egzersiz kapasitesini geliştirmiş, sistolik sol ventrikül fonksiyonunu düzeltmiş ve yaşam kalitesini artırmıştır.^{74,100} Atriyal fib nedeniyle biventriküler capture eden vuruların sayısında azalma BVP den beklenen faydayı azaltır. Biventriküler kalp pili ile tedavi edilen a. fib ve sinüs ritmindeki hastalarda global sol ventrikül fonksiyonunda ve egzersiz kapasitesinde uzun dönemli takipte benzer düzelme gözlenmiştir.¹⁰¹ Çalışmalarda a. fib hasta grubunda anlamlı düzelme atrioventriküler junction (AVJ) ablasyonu yapılan hasta grubunda daha fazla saptanmıştır. Permanent a. fib olan ancak AVJ ablasyonu yapılmayan kalp yetersizliği hastalarında %85'in üzerinde biventriküler pacing capture olmasına rağmen egzersiz kapasitesinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, sol ventrikül sistol sonu hacminde uzun süreli bir düzelme saptanmamıştır. Yarar görmeyen hasta grubunda negatif bir inotrop olan betablokerler kullanılmaktadır. Ayrıca tedaviye digital eklenmektedir. Kalp pili de ventriküler hız regülasyonu ve ventriküler trigger moduna ayarlanarak maksimum ventriküler capture sağlanmaya çalışılmıştır. Ancak ayarlamalar yüksek ortalama ventriküler hız değerlerine razı olarak yapılmıştır.

Diğer önemli bir problemde kullanılan antiaritmik ilaçlarla ventriküler aritmilerin hızlarının yavaşlaması ve implantabl kardioverter defibrilatör (ICD) tedavi pencereleri ile yüksek a. fib hızlarının karışarak uygun-suz tedavilerin verilmesidir. Uygunsuz ICD tedavileri tüm ICD tedavilerinin %30 una kadar ulaşarak hastaların yaşam kalitesini bozabilir.¹⁰² Yavaş VT sırasında da ayarlanan pencerelerin dışında da kalınabilir. Yavaş VT için ayarlanan VT pencereleri maksimum sensör hızını sınırladığından BVP capture azalabilir.

Atrioventriküler düğüm ablasyonu, a. fibrilasyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda biventriküler kalp pili çalışmasında yardımcı rolü özellikle şu hasta gruplarında belirgindir: yeterli biventriküler kalp pili capture izin vermeyen yüksek hızlı a. fib. ya da atrial taşikardili hastalar, uygunsuz ICD tedavilerine yol açan ritimleri olan hastalarda. Ancak biventriküler kalp pili düzensiz, pil hızıyla yarışan ve spontan intrinsik ritimlerin varlığında da oluşacak uygunsuz hemodinamik etkiler nedeniyle de iyi fonksiyon görmeyebilir. Bu durumda da AVJ ablasyonu fayda sağlayabilir.

Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda BVP akut ve kısa dönemli etkisi global sol ventrikül fonksiyonunu artırma, mitral regürjitasyonu azaltma, egzersiz kapasitesini geliştirme şeklinde olmuştur.¹⁰³ Biventriküler kalp pilinin uzun dönemli etkisi ise NYHA fonksiyonel sınıfını düzeltme, egzersiz kapasitesini ve

global sol ventrikül fonksiyonlarını artırma şeklinde olmuştur.¹⁰² Bu yararların ortaya çıkması önceden AVJ ablasyon yapılması ya da spontan düşük hızlı a. fib varlığına bağlıdır.

Sweeney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma bu konuda önemli ip uçları vermektedir. Permanent a. fib 160 hasta 4 yıllık periyotta izlenmiştir (102). Biventriküler kalp pili alan hastaların sinüs ritminde olanları ile a. fib olanları arasında uzun dönemli takipleri arasında sol ventrikül fonksiyonları ve egzersiz kapasiteleri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Atriyal fibrilasyonlu hastalar iki gruba ayrılmış ve BVP implantasyonu sonrasındaki iki ayda %85 BVP capture sağlayamayan hastalar AVJ ablasyonuna gitmiştir. Sadece ablasyon yapılan grup da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzelmiş, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve egzersiz kapasitesi artmıştır. Üstelik BVP yanıt veren hastaların oranı (yanıt sol ventrikül sistol sonu hacminde $\geq$ %10 dan azalma olarak tanımlanmıştır.) AVJ ablasyonu yapılanlarda %68 iken, ablasyon yapılmayanlarda bu oran %18 olarak belirlenmiştir. Ablasyon yapılmayan a. fib hastalarına hızı azaltmak için verilen negatif inotropik ilaçlar BVP capture $>$ %85 oranında sağlandığı halde BVP beklenen fayda sağlanamamıştır. Bu durumda sadece BVP capture oranının yeterli faydayı sağlayamadığı, a. fib yüksek olmayan hızlarında bile ritim düzensizliğinin uygun yanıt vermeyi zorlaştırdığını düşündürmektedir. Ayrıca pseudo-füzyon vuruları pil tarafından capture olarak algılanabilir. Özellikle egzersiz ve emosyon sırasında a. fib hızlı ritimleri, capture edilemeyebilir. Bunların olmadığı durum AVJ ablasyonu ile sağlanan BVP çalışması gibi gözükmemektedir.

Biventriküler kalp pili ile tedavi edilen a. fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarında BVP survi üzerine etkisi de araştırılmaktadır. Gasparini ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 1285 hastanın 4 yıllık survisi değerlendirilmiştir.¹⁰⁴ Biventriküler kalp pili ile tedavi edilen a. fib ve sinüs ritmindeki hastaların uzun süreli survi oranları benzer bulunmuştur. Ancak AVJ ablasyonu yapılan a. fib hastalarla, yapılmayan BVP hastalarının arasında tüm nedenli mortalite ve progresif kalp yetersizliğinden mortalite yönünden ilk grup lehine anlamlı fark tespit edilmiştir. Tolosana ve arkadaşları¹⁰⁵ 470 ardışık hastada BVP tedavisi yapmışlardır. Hastaların 126'sında kalıcı a. fib. vardır. Atriyal fibrilasyonlu hasta grubu daha yaşlı ve NYHA sınıfı daha fazladır. İki grup hastada (sinüs ritmi ve a. fib grupları) BVP den yarar görme açısından farklılık yoktur. Yaşam kalitesi, 6 dk. yürüme testi, sol ventrikül reverse remodeling benzer iken, oniki aylık refrakter kalp yetersizliğinden ölüm a. fib grupta sinüs ritmine göre anlamlı olarak fazladır. Ayrıca a. fib., çalışmada refrakter kalp yetersizliğinden dolayı olan mortalite için bağımsız öngördürücü faktör olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada AVJ ablasyon hastaların sadece %15 inde yapılmıştır. Bu yönü ve BVP yarar görmesi değerlendirildiğinde Gas-

parinin çalışması ile açık bir farklılık bulunmaktadır. Tolasana bunu çalışmaya alınan hasta gruplarındaki farklılığa ve AVJ için seçilen kriterlerin farklılığına bağlamaktadır.

Biventriküler kalp pili ile tedavi edilen hastalarda persistant ve paroksizmal a. fib da bulunabilir. Atriyal fibrilasyon burden (tüm gün devam eden a. fib) BVP ile azaldığını ifade eden çalışmalar olduğu gibi¹⁰⁶, BVP azaltıcı etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.¹⁰⁷ Kalp yetersizliğinde pilin düzenli çalışmasına engel olan a. fib atağı hastanın klinik durumunu bozar ve sıklıkla ilaca dirençli hastalarda, AVJ ablasyon iyi bir seçenektir.

PABA-CHF çalışmasında¹⁰⁸, düşük EF'li, a. fibrilasyonlu hastalar ya BVP ve AVJ ablasyona ya da pulmoner ven ablasyonuna randomize edilmiştir. Pulmoner ven ablasyonu ile yaşam kalitesinde anlamlı düzelme saptanmış, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artmış, sol ventrikül reverse remodeling olmuştur.

Biventriküler kalp pili ile tedavi edilen a. fibrilasyonlu hastalarda AVJ ablasyonu pil bağımlılığı yaratması nedeniyle önemli bir problem olabilir. Ancak BVP ile çift odacıklı pacing desteği olduğu unutulmamalıdır. Günümüzdeki gelişmiş kalp pilleri lead impedanslarını, eşikleri, sensing parametrelerini otomatik olarak ölçer gerekli ayarları yapar. Ventriküler capture kaybı genel olarak muhtemel değildir.

Atriyal fibrilasyonun bu hasta grubunda katater ablasyonu ile tedavisi PABA-CHF araştırmasında etkin olarak gözlenmiş olmasının aldatıcı olabileceğini düşünüyorum. Kalp yetersizliğinde de elektriksel atriyal remodeling olduğu bilinmektedir. Kalp yetersizliğinde her iki atrium genişlemekte, fonsiyonel hücrelerin arasında geniş skar ve fibrosis alanları oluşmaktadır. Apoptoz, tekrarlayan iskemik olaylar, artan mekanik stres ile metabolik değişiklikler kısmen bu histolojik değişiklikleri açıklar. Hücresel seviyede atriyal gerginlik gene ekspresyonunu değiştirir ve bunun sonucu olarak iyon kanal fonksiyonları ve bunun sonucu olarak transmembran akımları ve aksiyon potansiyeli değişir. Elektriksel atriyal remodeling ile anormal ve yavaş akım oluşur. Kalp yetersizliğinde atriyal haritalandırmalar ile düşük atrial voltajlar, elektriksel sessiz alanlar, yavaş akımları gösteren fraksiyone sinyaller ve double potansiyeller gözlenir. Bu şekilde değişmiş atrial dokunun ablatif tedavisinin bütünüyle başarılı olması, nükslerin görülmemesi ve tromboemboli gibi bir çok riski bulunduran bu hasta grubunda az komplikasyonun olması pek beklenen durumlar değildir.

ACC/AHA/HRS 2008 klavuzu atriyal fibrilasyonlu hasta grubunda BVP uygulamasını kanıt düzeyi B olarak sınıf IIa grubunda vermektedir.¹⁰⁹ Avrupa Kalp Ritmi Kurumunun 2007 yılında yayınladığı klavuzda aynı hasta grubunda kanıt düzeyi C olarak sınıf IIa grubunda vermektedir.¹¹⁰

Resenkronizasyon Tedavisi ve ICD

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi kalp yetersizliği, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve geniş QRS kompleksli hastalarda önerilmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda ventriküler aritmi oluşumu ve ani kardiyak ölüm açısından risk artışı vardır. Resenkronizasyon tedavisi ile sol ventrikül fonksiyonları düzelir ise de ani ölüm biventriküler kalp pili takılan hastaların %35'inde gözlenir.¹¹¹ COMPANION çalışması biventriküler kalp pili ile biventriküler kalp pili ve ICD'nin karşılaştırıldığı randomize çalışmalardan biridir. Biventriküler kalp pili ve ICD, standart tedaviye göre ölümlerde %36 oranında azalma yaparken, sadece biventriküler kalp pili ile bu oran %20 olarak belirlenmiştir.⁸²

Kalp yetersizliğinin fonksiyonel sınıfları optimal tıbbi tedavi ile düzelebilir. Ayrıca fonksiyonel sınıfı IV olan hastalar biventriküler kalp pili yerleştirilmesi ile sınıf III'e geri dönebilir. COMPANION çalışmasında sınıf IV hastalar resenkronizasyon tedavisi ile yaşam kaliteleri düzelmiş, yeniden hastaneye yatışları azalmış ve mortaliteleri de azalmıştır. Çalışmaya alınan bu hastalar randomize edilmeden önce evlerinde stabil olan ve tipik sınıf IV kalp yetersizliği belirti ve bulgularını taşımayan hastalardır. Randomize edilmiş bu grupta bile defibrilatörlü ve defibrilatörsüz biventriküler kalp pili olan hastalarda 2 yıllık survi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.¹¹² MADIT CRT çalışması, COMPANION çalışmasına benzer şekilde CRT-D'nin mortaliteyi tek başına ICD'ye göre 1800 hastalık grupta %29 oranında azalttığını göstermiştir. MADIT CRT çalışması hasta grubu COMPANION çalışma grubundan farklı olarak düşük EF'li ancak NYHA sınıf I ve II'deki hastalardır. (Avrupa Kardiyoloji Kongresi 2009).

Her biventriküler kalp pili takılan hastaya defibrilatör takılmalı mı sorusunun halen net bir yanıtı yoktur. Ancak kardiyak resenkronizasyon tedavisi olan her hasta girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemlerle ventriküler aritmi yönünden değerlendirilmelidir. Daha önce ventriküler taşikardisi olan ya da ani kardiyak ölüm durumundan canlandırarak geri dönen hastalarda ICD tedaviye eklenmelidir. Daha önce kardiyak ventriküler aritmi ya da ani ölüm öyküsü olmayan hastalar fonksiyonel durumlarına, böbrek fonksiyonlarına ve aritmi araştırmaları sonrasındaki sonuçlara göre değerlendirilmelidir. Yine de MADIT-ICD çalışması CRT'ye ICD eklenmesi konusunda kanıtlar sunmaktadır.

Fonsiyonel Sınıfı I-II Olan Hastalarda Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, sadece fonksiyonel durumu düzeltmez aynı zamanda reverse remodeling ile fonksiyonel durumda iyileşme sağlar. REVERSE çalışması (The Resynchronization reverses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction), 610 NYHA sınıf II

(%82) ve I (%18) hastayı içeren bir biventriküler kalp pili çalışmasıdır. Çalışma çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmadır. Çalışma başında hastaların ortalama EF %26, 7±7, ortalama sol ventriküler diyastol sonu çapı 66, 9±8.9 mm dir. Onsekiz aylık izlem periyodu sonrasında biventriküler kalp pili çalışırken sol ventrikül sistol sonu hacim indeksi anlamlı olarak azalmış ($p<0.0001$) ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %7.6 oranında anlamlı olarak artmıştır ($p<0.0001$). Resenkronizasyon tedavisi sol ventriküler remodeling düzeltmekte ve hastaneye implantasyon sonrası ilk yatış süresini geliştirmektedir. Ancak çalışmanın asıl hedefi ya da primer son noktalarında bir iyileşme yoktur (tüm nedenli mortalite, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, resenkronizasyon tedavisin aktivasyonu nedeniyle kalp yetersizliğinde kötüleşme, fonksiyonel sınıf da kötüleşme).¹¹³

Dar QRS'li (<120 msn) Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Resenkronizasyon Tedavisi

Bazı çalışmalar QRS süresinin sol ventriküler dissenkronisinin zayıf bir göstergesi olduğunu ifade etmektedir.^{114, 115} QRS süresinin ≥ 120 msn olan hastaların %20-30'unda sol ventriküler dissenkroni yoktur. Bu kısmen de olsa resenkronizasyon tedavisine yanıtsızlığı açıklar.¹¹⁴ Dar QRS'li hastaların (<120 msn)%20-50'sinde, sol ventriküler dissenkroni gözlenir ve bu hastalar resenkronizasyon tedavisinden yarar görürler.^{114, 115} Blecker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dar QRS'li, NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, EF<%35 tespit edilen 33 hastada doku Doppler ile sol ventriküler dissenkroni tespiti yapılarak resenkronizasyon tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya geniş QRS kompleksli 33 hasta da alınarak iki grup karşılaştırılmıştır. Resenkronizasyon tedavisi sonrası klinik semptomlarda ve sol ventrikül reverse remodeling de her iki grupta da anlamlı düzelme vardır. Geniş QRS'li grup da düzelmenin boyutu dar QRS'li gruba göre daha fazladır.¹¹⁶ Dar QRS'li kalp yetersizliği olan 102 hastada resenkronizasyon tedavisinin yararlı olabileceği bir başka çalışmada da gösterilmiştir.¹¹⁷

Sağ Dal Bloklü Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Resenkronizasyon Tedavisi

Sağ dal bloklü kalp yetersizliği olan hastalarda resenkronizasyon tedavisi nadiren yapılmıştır. MIRACLE çalışmasında hastaların %9'u, CONTAK çalışmasında %6'sı, COMPANION çalışmasında %9'u RBBB'ludur. Egoavil ve meslektaşları MIRACLE ve CONTAK çalışmasına alınan RBBB'lu 61 hastayı analiz ederek bunların 34'üne resenkronizasyon tedavisine, 27'sine optimal tıbbi tedaviye randomize etmişlerdir. Altıncı ayda tek anlamlı düzelme NYHA fonksiyonel sınıfındadır. Yaşam kalite skoru ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde ise düzelme eğilim vardır. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda günümüzdeki bilgiler ışığında RBBB'lu hastalarda re-

senkronizasyon tedavisini destekleyen yeterli kanıtın olmadığını ifade etmişlerdir.¹¹⁸ Fernandez Lozano ve arkadaşları 15 RBBB'lu kalp yetersizliği olan hastada resenkronizasyon tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Kontrol grubu olarak LBBB'lu 15 hasta alınmıştır. Hastalar biventriküler kalp pili implantasyonu için standart kriterleri doldurmaktadır (NYHA sınıf III-IV, EF<%35, QRS >120 msn). Altı aylık izlem periyodu sonrasında her iki grupta da NYHA sınıfı, 6 dakikalık yürüme mesafesi, sol ventrikül diyastol sonu çapı düzelmiştir. Sol ventriküler EF ise sadece LBBB'lu grup da düzelmiştir. İnterventriküler dissenkroni her iki grupta düzelirken, intraventriküler dissenkroni sadece LBBB'lu grup da düzelir. RBBB'lu hastaların %40'ı resenkronizasyon tedavisine yanıtsız kalırken, LBBB'lu hastalarda bu oran %19 olarak saptanmıştır. Böylelikle tedaviye yanıt RBBB'lu hastalarda daha az olarak gözlenmiştir.¹¹⁹

Sağ dal bloklü hastaların tedaviye yanıtları neden daha azdır? Bunun nedenlerinden biri RBBB'lu hastaların sol dal bloklü hastalara göre daha yaygın miyokardiyal hasara ve daha ağır kalp yetersizliğine sahip olmalarından dolayı olabilir. Sağ dal bloklü hastalar geniş anterior bölgeyi ilgilendiren miyokardiyal hasar, sol anterior hemibloğa sahiptirler. Bu hastalar ani kardiyak ve kalp yetersizliğinden ölüm için yüksek risk taşırlar.

Resenkronizasyon Tedavisinin Maliyet-Etkinlik Analizi

Resenkronizasyon tedavisi, uygun seçilmiş hastalarda kalp yetersizliği için hastaneye yatışları azaltır ve surviyi düzeltir. Kalp yetersizliğinin tıbbi tedavisi ve hastanede kalış süresinin maliyeti yüksektir. Resenkronizasyon tedavisi ile optimal tıbbi tedavinin karşılaştırıldığı COMPANION çalışmasından elde edilen maliyet-etkinlik analizleri, resenkronizasyon tedavisinin düşük maliyeti ve klinik faydasını ortaya koymuştur. Defibrilatör olmadan yapılan resenkronizasyon tedavisi daha düşük maliyetlidir.¹²⁰ Yao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹²¹

2008 ACC/AHA/HRS Cihaz Tedavileri Klavuzunda Resenkronizasyon Tedavi Önerileri⁽¹⁰⁹⁾

SINIF I

1. Sol ventrikül EF≤%35, QRS süresi≥120 msn, sinus ritminde, optimal tıbbi tedavi ile NYHA fonksiyonel sınıf III ya da ambulator sınıf IV kalp yetersizliği için ICD ile ya da ICD'siz CRT indikedir (Kantı düzeyi A).

SINIF IIa

1. Sol ventrikül EF≤%35, QRS süresi≥120 msn, atriyal

fibrilasyonda, optimal tıbbi tedavi ile NYHA fonksiyonel sınıf III ya da ambulator sınıf IV kalp yetersizliği için ICD ile ya da ICD'siz CRT indikedir (Kanıt düzeyi B).

2. Sol ventrikül EF $\leq$ %35, optimal tıbbi tedavi ile NYHA fonksiyonel sınıf III ya da ambulator sınıf IV semptomlu, ventriküler pacing'e sıklıkla bağımlı olan hastalarda CRT gözönüne alınmalıdır (Kanıt düzeyi C).

SINIF IIB

1. Sol ventrikül EF $\leq$ %35, optimal tıbbi tedavi ile NYHA fonksiyonel sınıf II ya da sınıf I, sık ventriküler pacing'e ihtiyaç duyacak bir kalıcı kalp pili ve/ya da ICD implantasyonu yapılacak hastalar için CRT gözönüne alınmalıdır (Kanıt düzeyi C).

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisin Geleceği

Kardiyak resenkronizasyon tedavisin uygulanışında rastlanan başlıca sorunlar tedavinin ilerdeki gelişimi ve yaygınlaşmasında belirleyecektir. Başlıca sorunlar şunlardır:

1. Resenkronizasyon tedavisine yanıt verecek ve yanıt vermeyecek hastaların büyük ölçüde belirlenmesi tedavi başarısını artıracaktır. Özellikle standardize edilmiş ve kriterleri belirlenmiş ekokardiyografik ve nükleer kardiyak incelemelere ihtiyaç vardır. Ekokardiyografik incelemeler cihazın optimizasyonunda da büyük önem taşır.
2. Koroner sinus anatomisinin anlaşılması ve koroner sinus lead teknolojisindeki gelişmeler implantasyon sırasında gelişecek komplikasyonları azaltacak ve tedaviden optimal faydanın alınmasını sağlayacaktır.
3. Kalp yetersizliğinin ilerleyici vasfı dikkate alınarak erken safhalarda güvenli olarak implantasyon yapılmasına ait kanıtlar artırtıkça kalp yetersizliğinde tedavi başarısı artabilecektir. Yeni bulguların değerlendirilmesiyle NYHA sınıfı, CRT için kriter olmaktan çıkacaktır. Sadece NYHA sınıf III-IV grubundaki hastalar değil, NYHA sınıf I-II hastalara da bu tedavi uygulanabilmektedir. Sol ventrikül EF'nin de kriter olarak alınması ve EF $\leq$ %40 olan hastalara implantasyon yapılması gerekliliği fikri yerleşecektir.
4. Endokardial yolla koroner sinus lead'i yerleştirilemediğinde teknik ve teknolojide gelişmeler ile minimal invazif cerrahi yöntemlerle uygun yerlere lead yerleştirilmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. McMurray JJV, Pöqer MA. Heart Failure. Lancet 2005; 365: 1877-1889.
2. Lloyd—Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study Circulation 2002;106: 3068-3072.
3. Haldeman GA, Craft JB, Giles WH, et al. Hospitalization of patients with heart failure. National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. Am Heart J 1999;137: 352-360.
4. Cleland JGF. Health economic consequences of the pharmacologic treatment of heart failure. Eur Heart J 1998;19: P32-39.
5. Rotman M, Triebwasser JH. A clinical follow-up study of right and left bundle branch block. Circulation 1975;51: 477-483.
6. Ostrander LD. Bundle-branch block. Circulation 1964;30: 872-881.
7. Edmands RE. An epidemiologic assessment of bundle-branch block. Circulation 1966;34: 1081-1087.
8. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. Am J Cardiol 1988;62: 276-283.
9. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. Am Heart J 2002;143: 398-405.
10. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Interventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. Int J Cardiol 1999;70: 171-178.
11. Xiao HB, Ray C, Fujimoto S, et al. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol 1996;53: 163-170.
12. Yu CM, Hayes DL, Auricchio A. Cardiac Resynchronization Therapy. Blackwell Futura 2006. Fantoni C, Auricchio A. Electrical activation sequence Chapter 3 p35-54. Myocardial mechanoenergetics Chapter 4 p 55-75.
13. Andersen HR, Nielsen C, Thomsen PEB. Long term follow up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome Lancet 1997; 350: 1210-1216.
14. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE. Dual chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator. JAMA 2002;288: 3115-3123.
15. Leclercq C, Faris Q, Tunin R. Systolic Improvement and Mechanical Resynchronization Does Not Require Electrical Synchrony in the Dilated Failing Heart With Left Bundle-Branch Block. Circulation. 2002;106: 1760-1763.
16. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on left ventricular contraction. Am J Physiol 1986;251: 428-435.
17. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on left ventricular end systolic pressure-volume relation in closed chest dogs. Circ Res 1985;57: 706-717.
18. Peschar M, Swart H, Michels KJ. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. J Am Coll Cardiol 2003;41: 1218-1226.
19. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at different sites in the right ventricle individually and simultaneously. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20: 909-915.
20. Faris OP, Evans FJ, Dick AJ. Endocardial versus epicardial electrical synchrony during LV free-wall pacing. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285: H1864-1870.

21. Yu CM, Hayes DL, Auricchio A. Cardiac Resynchronization Therapy Blackwell futura 2006. Fontoni C, Auricchio A. Electrical activation sequence Chapter 3 p 35-54.
22. Padeletti L, Colella A, Michelucci A Dual-Site Left Ventricular Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2008;102: 1687-1692.
23. Yu CM, Hayes DL, Auricchio A. Cardiac Resynchronization Therapy. Blackwell Futura 2006. Delhsas T, Prinzen F. Myocardial mechanoenergetics Chapter 4 p 55-75.
24. Artur Guyton, Chapter 10, Rythmic excitation of heart, 111-117. Textbook of Medical Physiology. 8th edition. 1991 WB Saunders.
25. Cordeiro JM, Grene L, Heilmann C. Transmural heterogeneity of calcium activity and mechanical function in the canine left ventricle. *Am J Physiol* 2004;286: 1471-1479.
26. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990;259: 300-308.
27. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1735-1742.
28. Boerth RC, Covell W. Mechanical performance and efficiency of the left ventricular during ventricular stimulation *Am J Physiol* 1971;221: 1686-1691.
29. Grines C, Bashore TM, Boudoulas H. Functional abnormalities in isolated LBBB. *Circulation* 1989;79: 845-853.
30. Vasallo JA, Casiddy DM, Miller JM. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1986;7: 1228-1233.
31. Vernooy K, Verbeek A, Peschar M. LBBB induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005;26: 91-98.
32. Oosterhout M, Prinzen F, Arts T. asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation*. 1998;98: 588-595.
33. Lee MA, Dae MW, Langberg H. Effects of long term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24: 225-232.
34. Yu Y, Kramer A, Spinelli J. Biventricular mechanical asynchrony predicts hemodynamic effect of uni- biventricular pacing. *Am J Physiol* 2003;285: 2788-2796.
35. Verbeek A, Auricchio A, Yu Y. Tailoring cardiac resynchronisation therapy using interventricular asynchrony. *Am J Physiol* 2006;290: 968-970.
36. Yu CM, Chau E, Sanderson L. Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105: 438-445.
37. Vernooy K, Cornelussen R, Verbeek A. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. *Eur Heart J* 2007;17: 2148-2155.
38. Knaapen P, Campen LM, Cock CC. Effects of cardiac resynchronisation therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2004;110: 646-651.
39. Fox D, Fitzpatrick A, Davidson N. Optimisation of cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2005;91: 1000-1002.
40. Reuter S, Garrigue S, Barold SS. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89: 346-350.
41. Gregoratos G, Jonathan Abrams J, Epstein A. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1703-1719.
42. Ann Hunt S, Abraham W, Chin MH, ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1116-1143.
43. Bax J, Ansalone G, Breithardt O. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use?: A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1-9.
44. Cazeau S, Bordachar P, Lauvert G. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26: 137-143.
45. Ishikawa T, Kimura K, Miyazaki N. Diastolic mitral regurgitation in patients with first degree AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15: 1927-1931.
46. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S. Echocardiographic assessment of interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in DCMP. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24: 1500-1506.
47. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;16: 1928-1932.
48. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1615-1622.
49. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 65-69.
50. Lindenfeld J. HFSA 2010 J. Cardiac Failure 2010 (Baskıda).
51. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronization may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol*. 2004;93: 101-103.
52. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 2006;113: 266-72.
53. Yu CM, Chau E, Sanderson J. Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. *Circulation* 2002;105: 438-445.
54. Yu CM, Bleeker GB, Fung JWH. Left Ventricular Reverse Remodeling but Not Clinical Improvement Predicts Long-

- Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2005;112: 1580-1586.
55. Powell BD, Espinosa RE, Yu CM, 5th Chapter, Tissue Doppler imaging, strain imaging, dyssynchrony assessment, 80-98. *The Echo Manual*. 3rd edition. Editors: Oh J, Seward J, Tajik J. LWW, 2007.
 56. Abraham WT, Fisher WG, Smith A. Cardiac resynchronisation in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346: 1845-1853.
 57. Gras D, Leclercq G, Tang AS. Cardiac resynchronisation therapy in advanced heart failure *Eur J Heart Failure*. 2002;4: 311-320.
 58. Cazeau S, Leclercq G, Lavergne L. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344: 873-880.
 59. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM. Septal to Posterior Wall Motion Delay Fails to Predict Reverse Remodeling or Clinical Improvement in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2208-2214.
 60. Breithardt O, Stellbrink C, Kramer AP. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 536-545.
 61. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetis B. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echocontrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;30: 2052-2058.
 62. Yu CM, Lin H, Ho PC. Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003;20: 19-27.
 63. Yu CM, Zhang Q, Chan YS. Tissue doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2006;192: 1452-1456.
 64. Bax J, Marwick TH, Molhoek SG. Left ventricular synchrony predicts benefit after CRT in patients with end stage heart failure before PM implantation. *Am J Cardiol* 2003;92: 1238-1240.
 65. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B. Improvement of Left Ventricular Function After Cardiac Resynchronization Therapy Is Predicted by Tissue Doppler Imaging Echocardiography. *Circulation* 2004;109: 978-983.
 66. Henrin MY, Gibson DG. Normal long axis function. *Heart* 1999;81: 111-113.
 67. Yu CM, Chau E, Sanderson J. Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. *Circulation* 2004;109: 978-983.
 68. Yu CM, Fung WH, Lin H. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *J Am Cardiol* 2003;91: 684-688.
 69. Yu CM, Abraham WT, Bax J. Prospects of response to cardiac resynchronisation therapy. *Am Heart J* 2005;149: 600-605.
 70. Sun JP, Chinchoy L, Donal E. Evaluation of ventricular synchrony using novel Doppler echocardiographic indices. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 845-850.
 71. Sade E, Kanzaki H, Severyn D. Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging. *Am J Cardiol* 2004;94: 514-518.
 72. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY. Tissue doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 723-730.
 73. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al. Multicenter InSync ICD Study Group. Effects of resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110: 2864-2868.
 74. Linde C, Leclercq C, Rex S et al Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 111-118.
 75. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from right-ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study (abstract). *Eur Heart J* 2003;24 (abstract suppl): 364.
 76. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 2026-2033.
 77. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group: Guidant Heart Failure Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 2109-2116.
 78. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure *N Engl J Med* 2002;346: 1845-1853.
 79. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002;105: 1304-1310.
 80. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289: 2685-2694.
 81. Lozano J, Bocchiardo M, Achtelek M, et al. VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23: 1711-1712.
 82. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350: 2140-2150.
 83. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators.

- The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 1539-1549.
84. McAlister FA, Ezekowitz JA, Erdmann E. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141: 381-390.
 85. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104: 3026-3029.
 86. Shah RV, Lewis EF, Givertz MM. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy following failed coronary sinus approach. *Congest Heart Fail.* 2006;12: 312-316.
 87. Blazek G, Gessner M, Domaus C, et al. Conduction disturbance and left ventricular systolic asynchrony in dilated cardiomyopathy: evaluation of patients in congestive heart failure for resynchronization therapy by tissue Doppler imaging (abs). *Eur J Echocardiogr* 2001;2: S27.
 88. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25: 571.
 89. Bader H, Garrigue S, Lafitelle S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 248-56.
 90. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:615-22.
 91. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J Cardiol* 2003;91: 55F-61F.
 92. Pavia SV, Wilkoff BL. Biventricular pacing for heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19: 637-51.
 93. Oğuz E, Dağdeviren B, Bilsel T et al. Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4: 83-90.
 94. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. PROSPECT Trial. *Circulation* 2008;117: 2608-16.
 95. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 2157-65.
 96. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21: 614-32.
 97. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91: 2D-8D.
 98. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy *Am J Cardiol* 2007;99: 232-8.
 99. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005;352: 1539-49.
 100. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB et al. Comparison of response cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation *Am J Cardiol* 2004;94: 1506-9.
 101. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four- year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression : the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 734-3.
 102. Sweeney MO, Wathen MS, Volostin K et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT Reduces Shock Therapies (painFree Rx II) trial. *Circulation* 2005;111: 2898-905.
 103. Puggioni E, Brignole M, Gammage Met al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 234-8.
 104. Gasparini M, Auricchio A, Lamp B et al. Four-year survival in 1285 patients undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT): the importance of atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114: II-717.
 105. Tolasana JM, Madrid AH, Brugada J et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (results of the Spanish atrial fibrillation and resynchronization (SPARE) study. *Am J Cardiol* 2008;102: 444-449.
 106. Hugel B, Bruns HJ, Unterberg –Buchwald C et al. Atrial fibrillation burden during the post-implant period after CRT using device-based diagnostics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17: 813-7.
 107. Hoppe UC, Cesares J, Eiskjaer H et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 77A.
 108. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure *N Eng J Med* 2004;351: 2373-83.
 109. Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities *J Am Coll Cardiol* 2008;51: e1-62.
 110. Vardas P, Auricchio A, Blanc JJ et al. 2007 Guidelines for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *Eu Heart J* 2007;28: 2256-2295.
 111. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure *N Eng J Med* 2004;350: 2140-2150.
 112. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator survival and hospitalization in patients with NYHA class IV heart failure. *Circulation* 2007;115: 204-12.
 113. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. REVERSE study Group. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1834-43.
 114. Blecker GB, Schalij MJ, Mahoeck SG et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15: 544-9.
 115. Blecker GB, Schalij MJ, Mahoeck SG et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 2005;95: 140-2.

116. Blecker GB, Holman ER, Steendijk PD et al. Cardiac Resynchronization Therapy in patients with a narrow QRS complex J Am Coll Cardiol 2006;48: 2243-50.
117. Yu CM, Chan YS, Zhang QMM et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. J Am Coll Cardiol 2006;48: 2251-57.
118. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. Heart Rhythm 2005;2: 611-5.
119. Fernandez Lozano I, Escudier JM et al. Biventricular pacing in right bundle branch block Europace 2005; (Suppl 1): 64. Presented at the Europace Congress, Prague, Czech Republic, 26-29 June, 2005. Abs. 268.
120. Feldman AM, Lissovsky G, Bristow MR, et al: Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in COMPANION trial. J Am Coll Cardiol 2005;46: 2311-2321.
121. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ et al. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter- defibrillator Eur Heart J 2007;28: 42-51.

II. KALP YETERSİZLİĞİNDE VENTRİKÜLER ARİTMİLERİN ICD İLE TEDAVİSİ

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), klinik olarak stabil olan bir hastanın akut semptomlarının başlamasının bir saati içinde bilincin ani kaybıyla kardiyak nedenlerden dolayı ölümü olarak tanımlanır.¹ Bu tanımda önemli noktalar ölümün hızlı, doğal ve beklenmeyen olmasıdır. Ani kardiyak ölüm bir çok toplumda tüm kansere bağlı ölümlerden sonra ikinci sıklıkta rastlanan ölüm nedenidir. Koroner arter hastalığı ve iskemik olmayan kardiyomiyopati AKÖ'nün iki en önemli nedenidir. Olguların %80-90'ında ventriküler fibrilasyon sonucu ölüm olur. Kalp bloğu ve asistolik arrest ise daha nadir rastlanılan ölüm nedenleridir. Hipotansif ventriküler taşikardi, bazen kalp yetersizliği ve elektromekanik dissosiasyon ölüm nedeni gösterilen kalp yetersizliği hastalarında asıl ölüm nedenidir. Ayrıca ventriküler taşikardiler hızlı bir şekilde ventriküler fibrilasyona ve kardiyak arreste dönebilir.

Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Ani Ölüm Riskinin Tespiti

KY tedavisinde fatal aritmojenik olaylar için riskli olan hastaların belirlenmesi önem taşır. Hastanın **öyküsünde** önceki canlandırma girişimi, senkop, çarpıntı, baş dönmesi, altta yatan kalp hastalığının varlığı dikkatli şekilde araştırılmalıdır. Kalp yetersizliği derecesi konusunda fikir veren NYHA (New York Heart Association) ve dispne sınıflaması, pulmoner konjesyon varlığı, egzersiz zamanı değerlidir. NYHA fonksiyonel sınıfı kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel bozulmanın derecesini yansıtır. Fatal aritmilerin gelişimi ile paralellik göstermesede NYHA fonksiyonel sınıf II ve III, sınıf IV göre daha fazla aritmi nedeniyle ölür.

Göğüs filmi, genişlemiş kalp odacıklarını gösterir, pulmoner ödem ya da venöz hipertansiyonun değerlendirilmesinde faydalı olur.

Elektrokardiyografide eski kalp krizine ait bulguların varlığı ve iletim anormallikleri (dal bloğu), tespiti de değerlidir. Ayrıca EKG'de atriyal fibrilasyonun varlığı prognoz yönünden önem taşıyabilir. **Ekokardiyografide** sol ve sağ ventrikül boyutları, fonksiyonları, bölgesel duvar hareket bozuklukları yönünden bilgi sağlayabilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu iskemik ve iskemik olmayan kalp hastalığında tüm nedenli ve kardiyak kökenli mortalitenin en güçlü ve en sabit öngördürücüsüdür.^{2,3} Bir çok primer koruma çalışması çalışmalara giriş kriteri olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu %30-35 olarak belirler. Kardiyak nedenli ölümlerin yüksek öngördürücü değerine rağmen, bu kriter aritmi nedeniyle ölümün düşük spesifitesini gösterir.

Önceki çalışmalarda ICD alan hastaların 2/3 ya da daha fazlasında ICD deşarjı gerektiren aritmi olmamıştır. **Holter incelemesinde** KY olan hastalarda sürekli olmayan VT 'lere rastlanabilir. Bu bulgu sadece kalp yetersizliği olan hastalarda tüm mortalitenin bağımsız belirleyicisidir.⁴ Sürekli olmayan VT ani ölecek hastaları her zaman güvenilir şekilde belirlemez. **QT dispersiyonu**, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği olan hastalarda artmıştır. Yöntem konusunda problemler nedeniyle ani ölümü belirlemede güvenilir değildir. **Sinyal ortalamalı EKG (SAECG)** normal ventriküler aktivasyon sırasında yavaş iletimli alanlardan kaynak alan geç potansiyelleri belirler. Geç potansiyellerin aritmojenik substratı göstermede değeri vardır. Geç potansiyeller aritmik ölüm için riskin girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenmesini sağlar. Geç potansiyeli olan hastalarda VT'nin anlamlı yüksek riski vardır. Bu risk sol ventrikül fonksiyonundan ve sürekli olmayan VT varlığından bağımsızdır. Yeni kalp krizi geçirmiş hastalarda geç potansiyeller değerli iken^{4,5}, dilate kardiyomiyopati hastalarda, VT ya da ani kardiyak ölümü öngörmeye geç potansiyellerin rolü tartışmalıdır.⁶ **Kalp hızı değişkenliği**, otonom sinir sistemi, sinüs düğümü ve dolaşımdaki humoral faktörlerin aktivitesini ve fonksiyonun yansıtır.⁵ Azalmış kalp hızı değişkenliği kalp yetersizliğinde sempatik aktivasyonun ve artmış dolaşımdaki NE'nin bir belirticidir.^{7,8} Kalp hızı değişkenliği kalp yetersizliğinin, ventriküler disfonksiyonun, ventriküler ektopinin tümünde olmasa bile bazılarında ani ölümün ağırlığına paraleldir.⁹ Kronik Sınıf I-III kalp yetersizliği olan 433 hastalık bir çalışmada, kalp hızı değişkenliğinin "time domain" ölçümü ilerleyici kalp yetersizliğinde total mortalitenin ve ölümün öngörücüsüdür, fakat ani ölümü öngörmemiştir.¹⁰

Vurudan vuruya QT interval değişimi, dilate kardiyomiyopati hastalarda artmıştır ve kalp yetersizliği olan hastalarda çok ağır semptomlarla birlikte.¹¹ QT interval değişkenliği sürekli ventriküler aritmi hikayesiyle birlikte.¹² **T dalga amplitüde vurudan vuruya değişim uzun QT sendromu ve hızlı "pacing" sırasında ve miyokardiyal iskemide VF'in habercisidir.**^{13,14} **Alternans toparlama ve iletimin heterojenitesini yansıtır. Anormal T dalga alternansı EPS'de uyarılabilir ventriküler aritmilerle ve rekürrent spontan ventriküler ritim bozuklukları ile birlikte.**^{15,16} **Dilate kardiyomiyopatiye sahip olan 221 hastada, anormal T dalga alternansı olan hastalar, bunun olmadığı hastalarla karşılaştırıldığında daha ağır bozulmuş sol ventrikül fonksiyonuna ve dilatasyona sahiptir. İskemik kardiyomiyopati 129 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 24 aylık izlem periyodunda T dalga alternansı negatif olan hasta grubunda majör bir aritmik olay olmadığı, ani kardiyak olayın gelişmediği gözlenmiştir. Alternansın pozitif ya da orta düzeyde test sonucu olanlarda olay oranı %15.6 oranında belirlenmiştir.**¹⁷

Ani Ölüm Riskinin Değerlendirilmesinde Girişimsel Teşhis Koyucu Tetkikler

Koroner anjiyografi, revaskülarizasyon için uygun koroner arter hastalığına sahip kalp yetersizliği olan hastaları belirlemede standart teşhis koyucu yaklaşımdır. İskemik olmayan kardiyomyopatide **endomyokardiyal biopsi** amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz gibi spesifik kalp hastalığının teşhisinde yardımcı olabilir.

Elektrofizyolojik çalışma sırasında VT'nin uyarılması semptomatik aritmojenik olayların tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılır. Elektrofizyolojik çalışma sırasında sürekli monomorfik VT'nin uyarılması rekürrens riskinin en yüksek olduğunu gösterir. Kalp yetersizliği ve sürekli monomorfik VT'li hastalarda ani kardiyak ölüm için risk altındaki grubun belirlenmesinde programlı elektriksel uyarının rolü tartışmalıdır.^{18, 19}

VT uyarılması, iskemik kardiyomyopatide yararlı prognostik gösterge iken, idiyopatik dilate kardiyomyopatide sınırlı bir role sahiptir. Dilate kardiyomyopatili 288 hastanın incelenmesinde programlı elektriksel uyarının iyi olmayan negatif öngördürücü değerini göstermiştir, elektrofizyolojik çalışma aniden ölen hastaların %75'ini belirlemede yetersizdir.²⁰

Kalp Yetersizliğinde ICD ile Tedavi

İmplant edilebilen defibrilatörler (ICD), insanda ilk kez Mirowski ve ark. tarafından 1980 yılında Jonh Hopkins Üniversitesinde takılmıştır. ICD'ler artık 70 g ağırlığında olacak kadar ufak ve çok programlı, geliştirilmiş diagnostik algoritmalarına sahip, antitaşikardik ve antibradikardik (dual odacıklı dahil) pacing için elverişli, 1 ila 42 J arasında bifazik şok verme yeteneği olan ve aritmi nöbetleri esnasında elektrogramları kaydedebilme özelliğindedir. Atriyal fibrilasyonların yanında VT ve VF'nin durdurulması için şok veren ICD'ler artık klinik olarak mevcuttur. İnfraklaviküler alana uygulanabilecek kadar küçük nabız generatörlerinin geliştirilmesi ve transvenöz olarak yerleştirilen endokardiyal leadler ile implantasyon prosedürü oldukça basitleştirilmiştir.

Pacing-sensing elektrot ve iki defibrilatör bobini içeren tek lead kullanılabilir. Yeterli defibrilasyonun tek lead konfigürasyonu ile sağlanamaması durumunda, subkütan patch elektrotu ilave edilebilir. Diğer bir yaygın şekilde kullanılan konfigürasyon ise elektrot olarak görev yapan nabız generatörü ve ucunda pacing-sensing elektrot olan lead ve distal defibrilasyon bobin elektrotunu da sağ ventriküler apekse yerleştirmektir.

ICD'ler, akut MI ile ilişkili olmayan VF episodundan sonra yaşıyan veya hemodinamik olarak anlamlı, sürekli VT episoduna sahip hastalarda ilk sıradaki tedavidir. ICD ayrıca yüksek kardiyak arrest riski olan hastalara da uygulanmaktadır, bu hastaların içerisinde idiyopatik, dilate kardiyomyopati ve açıklanamayan senkopu ya da veya koroner arter hastalığı olan (KAH), ejeksiyon fraksiyonu %35'ten az, uzun süreli olmayan VT' nin

spontan nöbetleri olan ve elektrofizyoloji laboratuvarında uyarılabilir uzun süreli VT' si olan hastalar bulunmaktadır. Çeşitli süregelen klinik çalışmaların sonuçları ile ICD' nin profilaktik kullanımına ait indikasyonlar genişletilebilir.

ICD'lerin Primer Koruma Çalışmaları:

Daha önce senkopa yol açan VT ya da kardiyak arrest öyküsü bulunmayan, ancak aritmik ölüm riski yüksek olduğu varsayılan hastalarda yapılmış çalışmalardır. İlk grupta iskemik kardiyomyopatilerde yapılan ICD ile primer koruma çalışmaları yer almaktadır.

Çok Merkezli Otomatik Defibrilatör İmplantasyon Çalışması (MADIT): MADIT çalışması²¹, NYHA sınıf I-III, EF %35 ya da altında olan önceden kalp krizi geçirmiş 196 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların asemptomatik sürekli olmayan VT elektrofizyolojik çalışma ile sürekli hale getirilmiştir. Epikardiyal leadler hastaların yarısına uygulanmış, diğer yarısına ise endokardiyal leadler kullanılmıştır. Yirmi yedi aylık izlem periyodu sonrasında ICD ile ölüm riski %27 oranında azalmıştır.

Çok Merkezli Sürekli Olmayan Taşikardi Çalışması (MUSST): MUSST çalışma grubu²², MADIT-I çalışma grubundaki hastalara benzerdir. Kalp krizi hikayesi olan, ejeksiyon fraksiyonu %40'dan az, elektrofizyolojik çalışmaya giden sürekli olmayan VT'li hastalardan oluşur. Elektrofizyolojik çalışma sırasında VT uyarılan hastalar iki gruba ayrılır. Ventriküler taşikardi uyarılmayanlar ise izlenir. Hastalar elektrofizyolojik inceleme klavuzluğunda seri olarak bir antiaritmik ilaca randomize edilerek izlenir. En sık kullanılan ilaçlar sırası ile sınıf I antiaritmikler (%26), amiodaron (%10) ve sotaloldür (%9). ICD tedavisi en azından bir antiaritmik ilaç yetersiz olduğunda kullanılır. İlaç grubunda 5 yıllık izlem esnasında %55 mortalite gözlenmiştir. Tedavi almayanlarda mortalite %48 olarak saptanmıştır. ICD grubunda mortalite oranı %24 olarak saptanır. Bu durumda ilaç tedavisi göre defibrilatörler ile %49 göreceli risk azalması gözlenir. Çalışma sırasında VT uyarılan ve uyarılmayan hastaların kesin mortalite farklılığı sadece %4 dür. Bu iki önemli sonucu bize gösterir. İlki elektrofizyolojik çalışma risk belirlenmesinde yeterli bir araç değildir. İkincisi elektrofizyolojik çalışma sırasında VT uyarılmayan hastaların VT uyarılanlar kadar primer korunmadan yararlanmaları mümkündür. Çalışmada düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastaların (%30'dan az) daha yüksek olanlara göre (%30-40) mortalitesinin fazla olduğudur. Ayrıca MUSST grubunun yapılan yeni bir analizinde, EF düşüklüğünün tek başına riski değerlendirmede yeterli olmadığı, ayrıca fonksiyonel sınıf, kalp yetersizliği öyküsü, yaş, sol ventrikül iletim anormallikleri, atriyal fibrilasyon, baypas ile ilgili olmayan sürekli olmayan VT gibi faktörlerinde total mortalite ve aritmik ölümün üzerinde etkisi olduğunu bulmuştur.²³

İkinci Çok Merkezli Otomatik Defibrilatör İmplant-

tasyon Çalışması (MADIT II): 2003 yılında tamamlanan aritmi ve kardiyak arrest öyküsü olmayan, iskemik kalp hastalığı olan ve EF %30'un altındaki hastaların alındığı MADIT II çalışması²⁴ profilaktik ICD implantasyonu konusunda yeni bir çıkış açmıştır. Çalışmada 740 hastaya ICD takılmış, 490 hastaya konvansiyonel tedavi uygulanmıştır. Her iki grupta fonksiyonel kapasite, ilaç kullanımı açısından farklılık yoktur. Çalışma sonucunda aritmik mortalitede %61, total mortalite ise %31 oranında ICD grubunda azalmıştır. Mutlak risk azalması %5.5 olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile diğer primer koruma çalışmalarına göre önemli farklılıklar vardır. En başta risk faktörü olarak sadece sol ventrikül disfonksiyonu göz alınmış ve aritminin varlığı göz önüne alınmamıştır. Ayrıca seçilen hastalar için ayırt edici test olarak elektrofizyolojik test kullanılmamıştır. Elektrofizyolojik testin gelecekte oluşacak ventrikül fibrilasyonu öngörmediği öne sürülmüştür. Bu çalışma ayrıca sağlık harcamalarını belirgin olarak artıran geniş bir hasta popülasyonuna ICD takılması yolunu açmıştır. Çalışmanın alt grup analizinde EF %25'in altında olan ve QRS süresi 0.12 sn den fazla olan hastalarda ICD implantasyonun daha koruyucu olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın yapıldığı ABD de sadece bu alt grupta hastada ICD implantasyonun maliyetini karşılama eğilimi doğmuştur. ICD implantasyonu için sadece düşük EF'nu değil, mikrovolt T dalgı alternansı gibi ek risk belirleyicilerin kullanılması gerekliliği de dikkate alınmaya başlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların kalp krizi geçirme zamanları ile çalışmaya alınma zamanı ve ICD'den yarar görmeleri arasında bir ilişki var gibi gözükmemektedir. En fazla mortalite faydası kalp krizinden 18 ay ya da daha fazla zaman geçen hastalar arasında gözlenmiştir. Onsekiz aydan daha az zaman geçen yeni kalp krizi geçiren hastalarda mortalite faydası belirgin değildir.²⁵

MADIT II çalışması ICD tedavisinin özellikle kimlere yararlı olduğunu değerlendirirken ağır renal hastalığı olan hastaların, ICD'den yarar görmediğini göstermiştir. Renal hastalığı olmayan ya da hafif-orta derecede renal hastalığı olan hastalar survi faydası görebilir.

MADIT II çalışması obesiteyi aritmik olaylar için bir risk faktörü saymıştır. Obese hastalarda 2 yıllık izlem periyodunda obez olmayan hastalara göre uygun ICD tedavi oranı %64 oranında artmıştır.²⁶

Başarılı ICD tedavisi alan hasta grubu MADIT II çalışmasında, daha fazla kalp yetersizliği olan hastalardır ve bu grup ani olmayan kardiyak ölüm için risk altındadır. Multivaryant analizde kalp yetersizliği ve koroner olaylar için hastaneye yatırılan hastalar ventriküler taşiaritmiler ve ölüm için artan oranlarda ICD tedavisine ihtiyaç gösterir.²⁷

MADIT II çalışması temelinde yapılan maliyet-etkinlik analizi 3.5 yıllık izlem periyodunda her kurtarılan yaşam yılı için tahmini maliyetin 235.000 \$ olduğunu hesaplamıştır. Bu rakam ülkemiz için oldukça fazla, ABD için ise yüksek bir orandır. Hesaplamalar 12 yıllık

izlem süresine göre yapıldığında kurtarılan her yaşam yılı için maliyet 78.000-114.000 \$ olarak hesaplanmaktadır. Bu değerde ülkemiz için oldukça yüksek bir değerdir.²⁸

İskemik kardiyomiyopatilerde profilaktik ICD çalışmalarının ikisinde beklenen mortalite faydası gözlenmemiştir. Bunlardan ilki CABG-Patch²⁹, diğeri DINAMIT³⁰ çalışmalarıdır. İlk çalışma koroner baypas uygulanan hastalarda randomizasyon için sinyal ortalamalı tekniği ve EF 'nun kullanıldığı ve ICD implantasyonun epikardiyal olarak yapıldığı hastaları içermektedir. Bu çalışma ICD ile beklenen fayda sağlanamadığında erkenden sonlandırılmıştır. Ancak yüksek operasyon mortalitesi, operasyon sonrasında hastalarda ölüm riskinde azalma ve ICD'lerin epikardiyal yerleştirilmesi bu sonuç da rol oynayabilir. İkinci çalışma akut miyokard infarktüsü sonrası (6-40 günlük çalışmaya katılım süresi), sol ventrikül EF %36'nın altında ve otonomik dengesizliği olan 647 hastanın ICD ve tıbbi tedaviye randomizasyonu ile yapılmıştır. ICD aritmik mortaliteyi anlamlı olarak azaltırken, tüm nedenli mortalitede anlamlı değişim olmamıştır. Bu ICD takılan hastalarda aritmik olmayan mortalitede artış olmasına bağlanmıştır. MADIT II alt grup analizlerinde tartışıldığı gibi günümüzde kalp krizi sonrası gelişmiş tıbbi tedaviler ve reperfüzyon stratejilerindeki gelişmeler ICD den beklenen faydayı gizleyebilir.

İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde primer koruma amaçlı ICD çalışmaları da yapılmıştır.

Amiodarona karşı ICD çalışması (AMIOVIRT), iskemik olmayan kardiyomiyopati asemptomatik sürekli olmayan VT'li 103 hastada yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 6 aydan uzun süreli sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna sahiptirler. İki yıllık izlem periyodu sonrasında amiodaron ve ICD ile tedavi edilen hasta gruplarında istatistiksel olarak mortalite farklılığı saptanmamıştır.³¹

Kardiyomiyopati Çalışması³², iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde standart medikal tedaviyi ICD ile karşılaştırmıştır. Ortalama 5.5 yıllık izlem süresinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İskemik olmayan, düşük ejeksiyon fraksiyonlu hasta grubunda ICD tedavisinin fayda sağlayabileceğini düşündüren ilk araştırma DEFINITE çalışmasıdır.³³ Çalışmaya 488 hasta alınmıştır. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu %35 den azdır. Ayrıca sık ventriküler erken atımları olan ve sürekli olmayan VT'li hastalar çalışmaya alınmıştır. Standart tedavi ve standart tedavi+ICD iki çalışma grubunu oluşturmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada tüm mortalitede ikinci grupta azalma eğilimi vardır. Ani ölüm standart tedaviye göre ICD grubunda daha azdır.

Randomize, prospektif SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure) çalışması iskemik olmayan kardiyomiyopatilere tedavi yaklaşımını değiştirmiştir.³⁴ Çalışmaya iskemik ya da iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati, EF %35 ya da altında olan, fonksiyonel ka-

pasitesi II (%70) ya da III (%30) olan 2521 hasta alınmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta plasebo, ikinci grupta amiodaron kullanılmış, son grupta ise ICD implante edilmiştir. Amiodaron ile plasebo karşılaştırıldığında total mortalite açısından farklılık belirlenmemiştir. ICD kullanılan grupta total mortalitede %23 oranında göreceli risk azalması (mutlak risk azalması %7) sağlanmıştır. Cihaz tedavisinin yararlı etkileri iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopati varlığından bağımsız şekilde benzer bulunmuştur. SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure) çalışmasının maliyet-etkinlik analizi 5 yıllık pulse generator ömrü dikkate alınarak hesaplandığında amiodarona göre ICD tedavisinin her kurtarılan yaşam yılı için maliyeti 33.192 \$ hesaplanmaktadır. Bu rakam MADIT II ve AVID çalışmalarına göre daha iyi bir rakamdır.

İskemik olmayan kardiyomiyopatili 1854 hastayı içine alan ve profilaktik ICD implantasyonunu değerlendiren 5 çalışmanın metaanalizinde ICD ile tüm nedeni mortalitede % 39 oranında azalma sağlanmıştır.³⁵

Nanthakumar ve meslektaşları³⁶, ani ölümden primer korumada ICD'nin rolünü araştıran 10 çalışmayı analiz etmişlerdir. ICD tedavisi, etyolojiye bakılmaksızın sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda optimal medikal tedaviye göre %25 relatif, %5.8-7.9 kesin mortalite azalması (P=.003) sağlamaktadır. Bu bulgu analizden bir çalışmanın çıkarılması durumunda bile anlamlıdır.

Primer koruma çalışmalarında ICD implantasyon kararı iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %30-35 ise verilmektedir. Ancak düşük-EF grup oldukça geniş ve homojen olmayan bir gruptur. Sol ventrikül disfonksiyonu benzer derecede olan hastalar arasında aritmik mortaliteyi etkileyen bir çok faktör bulunur. Goldenberg ve arkadaşları 5 klinik faktöre göre defibrilatörden yarar görece ve yararlanmayacak hasta gruplarını belirlemeye çalışmışlardır.³⁷ Klinik faktörler arasında NYHA sınıf II den fazla olma, yaşın 70 den fazla olması, BUN 26 mg/dl fazla olması, QRS süresi 0.12 sn'den fazla olması ve a. fibrilasyon varlığı yer alır. Hiç risk faktörü olmayan düşük EF'lu hasta grubunda mortalite faydası yok iken, bir ya da daha fazla risk faktörü varlığında ölüm riskinde %49 azalma vardır. Üç ya da daha fazla risk faktörü olanlarda da yüksek risk nedeniyle mortalite faydası görülmemektedir. Bu araştırma düşük EF gruba yeni bir bakış açısı getirmektedir.

ICD ile primer koruma için indikasyonlar 2008 yılında ACC/AHA/ESC tarafından hazırlanan ortak bir klavuzla belirlenmiştir.³⁸

Sınıf I İndikasyonlar:

1. Önceki miyokard infarktüsünün en az 40. gününde, önceki miyokard infarktüsü nedeniyle sol ven-

trikül EF % 35 az, NYHA fonksiyonel sınıf II-III de olan hastalarda ICD tedavisi indikedir. (Kanıt düzeyi A).

2. Miyokard infarktüsü nedeniyle sürekli olmayan VT, uyarılabilir VF ya da sürekli VT ile pozitif elektrofizyolojik çalışma, sol ventrikül EF % 40'dan az olan hastalarda ICD indikedir. (Kanıt düzeyi B).
3. Ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %35 olan, iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili, NYHA fonksiyonel sınıf II-III de olan hastalarda ICD tedavisi indikedir. (Kanıt düzeyi B).
4. Önceki miyokard infarktüsünün en az 40. gününde, önceki miyokard infarktüsü nedeniyle sol ventrikül EF %30 az, NYHA fonksiyonel sınıf I de olan sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda ICD tedavisi indikedir (Kanıt düzeyi A).

Sınıf IIB İndikasyonlar:

1. Ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %35 olan, iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili, NYHA fonksiyonel sınıf I de olan hastalarda ICD tedavisi indikedir. (Kanıt düzeyi C).

Sekonder Koruma Çalışmaları

Sürekli ventrikül taşikardisi olan ve/ya da kalp durmasından sonra canlandırılmış hastalar için yapılan ICD ile tedavi sekonder korumaya girmektedir. Üç büyük çalışma ile sekonder koruma değerlendirilmiştir.

Bu grubun en büyük çalışması olan AVID çalışmasında³⁹, ventrikül fibrilasyonu ya da sol ventrikül disfonksiyonu ya da senkop ile birlikte olan devamlı VT atakları olan 1016 hastada ICD implantasyonu, amiodaron ve sotalol tedavisi verildiğinde, ICD ile diğer tedavi gruplarına göre total mortalite ilk yılda %39, ikinci yılda %27, üçüncü yılda %31 oranında azalmıştır. Ancak EF % 35'in üzerinde olan hasta grubunda amiodaron ile ICD implantasyonu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. AVID araştırmacıları, prospektif maliyet-etkinlik analizi yaptıklarında her kurtarılan yaşam yılı için 67.000\$ maliyet hesaplamışlardır.

Son zamanlarda CIDS çalışmasının uzun dönemli sonuçları yayınlanmıştır.⁴⁰ Bu sonuçlara göre amiodaron ile ICD tedavisinin uzun dönemli izlem sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar sekonder koruma için, 5.6 yıllık izlem sırasında amiodaron tedavisi ile 28 ölüm olurken ICD tedavisi sırasında 16 ölüm meydana gelmiştir. İzlem süresinde 49 hastada amiodaron ile ilişkili ve ilacın kesilmesini gerektiren yan etkiler bildirilmiştir. Sekonder koruma için amiodaron, aritmik riski ICD'ye göre artırmakta ve ayrıca yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kesilmesi gerekmektedir.

Diğer bir çalışma CASH çalışmasıdır.⁴¹ Kardiyak arrestten kurtarılan 346 hasta çalışmaya alınarak, antiaritmik tedavi (amiodaron, propafenon, metoprolol) ve

ICD'ye randomize edilmiştir. Propafenon kolunda ilk yıldaki total mortalite %61 olduğundan bu kol çalışmada erkenden sonlandırılmıştır. İzlem periyodu sonunda ICD grubunda %23 oranında göreceli risk azalması olmuştur.

Sekonder koruma çalışmalarını içeren bir meta analiz⁴², amiodarone göre ICD'nin total mortalitede %28, aritmik mortalitede %50 göreceli azalma yaptığını ortaya koymuştur. ICD ile ortalama survi faydası 6 yıllık izlem periyodunda tahmini olarak 4.4 aydır. Bu analizde EF %35 den fazla olan hasta grubunda ICD tedavi faydasının, ağır sol ventrikül disfonksiyonu olanlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir.

ICD ile sekonder koruma için indikasyonlar 2008 yılında ACC/AHA/ESC tarafından hazırlanan ortak bir klavuzla belirlenmiştir.

Sınıf I İndikasyonlar:

1. Hemodinamik olarak stabil ya da stabil olmayan spontan sürekli VT'li, yapısal kalp hastalığı olan hastalara ICD tedavisi indikedir (Kanıt düzeyi B).
2. Tümöyle reversibil nedenlere bağlı olmayan ve tanımlanan olay nedeniyle değerlendirildikten sonra VF ya da hemodinamik stabil olmayan sürekli VT nedeni ile kardiak arrestten kurtulan hastalarda ICD tedavisi indikedir (Kanıt düzeyi A).
3. Açıklanamayan senkoplu, elektrofizyolojik çalışma sırasında hemodinamik stabil olmayan sürekli VT ya da VF uyarılan hastalarda ICD tedavisi indikedir.

Sınıf IIa İndikasyonlar:

1. Anlamlı sol ventrikül disfonksiyonu olan ve iskemik olmayan dilate kardiomyopati, açıklanamayan senkoplu hastalarda ICD implantasyonu uygundur (Kanıt Düzeyi C).
2. Normal ya da normale yakın ventrikül fonksiyonlu sürekli VT'li hastalarda ICD implantasyonu uygundur (Kanıt düzeyi C).

KAYNAKLAR

1. **Torp-Pedersen C, Kober L, Elming H, Burchart H:** Classification of sudden and arrhythmic death. *Pacing Clin Electrophysiology* 1997;20:245.
2. **Stevenson WG, Middlekauf HR, Stevenson LW, et al:** Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment therapy of advanced heart failure *Am Heart J* 1992;124:123-30
3. **Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B.** Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg cardiomyopathy study. *Circulation* 2003;108:2883-91.
4. **Kuchar DL, Thorburn CW, Sommel NL:** Late potentials detected after myocardial infarction: Natural history and prognostic significance. *Circulation* 1986;74:1280-9
5. **Breithardt G, Schwarzmaier J, Borffrfe M, et al:** Prognostic significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983;4:487-95
6. **Brembilla PB, de terrier IC, Jacquemin L, et al:** The signal averaged electrocardiogram is of limited value in patients with bundle branch block and dilated cardiomyopathy in predicting inducible ventricular tachycardia or death. *Am J Cardiol* 1997;79:154-9
7. **Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen Kei et al. :** Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1878-83
8. **Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, et al. :** Complex heart rate variability measurement correlates with cardiac norepinephrine spillover in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:1308-11
9. **Cohn Jni Johnson GR, Shabetoi R, et al:** Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma noreprephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-Heft VA Cooperative Studies Group *Circulation* 1993;87:V15-V16
10. **Szaba BM, van Veldhuisen DJ, wn der Veer N, et al. :** Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:978-80
11. **Nolan J, Batin Pd, Andrews R, et al. :** Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART) *Circulation* 1998;98:1510-16
12. **Berger RD, Kasper EK, Baugman KL, et al:** Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:1557-65
13. **Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, et al. :** Beat to beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:899-908
14. **Murdah MA, Mc Kenna WJ, Camm AJ. :** Repolarization alternans: techniques, mechanisms and cardiac vulnerability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2641-57
15. **Rosenbaum DS:** T-wave alternans: a mechanism of arrhythmogenesis cores of age after 100 years. *J. Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:207-9
16. **Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. :** A comparison of T wave alternans, signal-averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-2253
17. **Hennersdorf MG, Perings C, Niebch V, et al. :** T wave alternans as a risk predictor in patients with cardiomyopathy and mild-to-moderate heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1386-91
18. **Gomes JC, Harisson M, Kang Psi et al:** Programmed electrical stimulation in patients with high-grade ventricular ectopy: Electrophysiologic findings and prognosis for survival. *Circulation* 1984;70:43-51
19. **Sulpizi AM, Friehling TD, Kawey PR:** Value of electrophysiologic testing in patients with nonsustained ventricular tachycardia *Am J Cardiol* 1987;59:841-45
20. **Wilber DJ:** Evaluation and treatment of nonsustained ventricular tachycardia *Curr Opin Cardiol* 1996;11:23-31

21. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator sustained ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40
22. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease *N Engl J Med* 1999;341:1882-90
23. Buxton AE, Lee KL, Hafley G, et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease. An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2003;108(1):67-72.
24. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators (MADIT II). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
25. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(9):1082-4.
26. Pietrasik G, Goldenberg I, McNitt S, et al. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachycardia/arrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(2):181-4.
27. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(9):1712-20.
28. Zwaninger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost-effectiveness of implantable defibrillators: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2310-8.
29. Bigger JT, for CABG Patch trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular tachycardia/arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1569.
30. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Randomized trial of prophylactic implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
31. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia – AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1707-12.
32. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105(12):1453-8.
33. Kadish A, Schaechter A, Subacius H, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-8.
34. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
35. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
36. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2166-72.
37. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators; Risk stratification for primary implantation of a cardioverter defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288-96.
38. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-62.
39. The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
40. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;102:748-54.
41. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
42. Bokhari F, Newman D, Greene M et al. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone. *Circulation* 2005;110:112-116.

Kronik Kalp Yetersizliğinin Cerrahi Tedavisi

Doç. Dr. Gürkan Çetin – Dr. Mete Gürsoy – Prof. Dr. Rasim Enar

KRONİK KY’NİN CERRAHİ TEDAVİSİ, TRANSPLANTASYON VE SOL VENTRİKÜLE YARDIMCI CİHAZLAR

Optimal medikal tedaviye rağmen kronik KY (KKY) hastasının mortalite ve morbiditesi yüksektir, bu hastalarda transplantasyonu önleyen veya ertelenmesine yardımcı olan, birçok cerrahi girişim olanakları sağlanabilir. Cerrahi tekniklerdeki düzelmelere ve yetersiz kalbin yapısal anormalliklerinin yeniden yapılanmasının anlaşılabilirliğinin artmasına rağmen, bu prosedürlerin birçoğunun etkinlik ve güvenliği ile ilgili veriler kısıtlıdır.

İlerlemiş KY’de elektif ve planlanmış cerrahi prosedürler (revaskülarizasyon, mitral kapak cerrahisi, SV rekonstrüktif cerrahisi, kardiyomiyoplasti) ve ivedi veya köprüleme prosedürleri (dolaşım destek cihazları, total yapay kalp) bu hastalardaki başlıca cerrahi tedavilerdir.

İskemik Kardiyomiyopatide Cerrahi Revaskülarizasyon

Patofizyoloji:

Ciddi koroner arter hastalığında koroner akım rezervinin kaybolması miyokardiyal perfüzyonun azalmasına neden olur ve miyofibriler hipoksi sonucunda miyokardiyal disfonksiyon gelişir.

Ağır miyokardiyal hipoksi miyokard infarktüsü/ nekrozu ve nebdeleşmesi ile kontraktil fonksiyonun kaybolmasına sebep olur.

İnfarktüs alanının distal kenarlarının (sağlam miyokard ile birleştiği bölgelerin) mekanik stresi artarak infarkt bölgesi zamanla kötü remodelinge gider, sonuçta ventriküler dilatasyon (infarktın ekspansiyonu ile) ve sistolik ve diastolik fonksiyonlarda bozulma meydana gelir (Bölüm 1.4).

- Kronik iskemik kardiyomiyopatide perfüzyon azalmış olabilir, bu hastalarda hibernasyona, tekrarlayan stunning veya ya geniş infarktüse götürür (**Şekil 1**).

Bu durumda miyosit halen yaşıyor ve disfonksiyonudur ve fonksiyonu daha sonra iyileşir. Stunning ve hibernasyon çeşitli yöntemler ile saptanabilir.

Stunning: Kan akımının bir anlık total tıkanması ve akımın sonradan yeniden sağlanmasının sebep olduğu kontraktil fonksiyon kaybıdır.

Hibernasyon: Kronik olarak azalmış kan akımını karşılamak için ihtiyacın miyokardiyal fonksiyonun azaltılarak-düzenlenmesidir (downregulation). Miyosit hibernasyonunda hücrenin süregelen glukoz çekimi ortaya çıkar, kontraktil materyal biraz kaybolur, ve hücrenin glikojen içeriği değişir.

Ventriküler disfonksiyon, stunning, hibernasyon, ve klinik sendromlar:

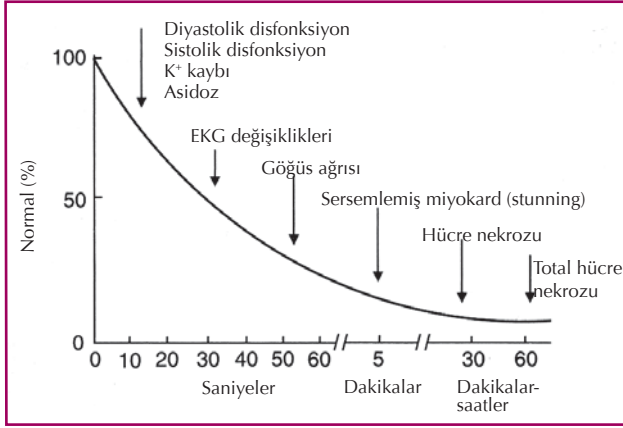
I. Akut ventriküler disfonksiyon:

- Anjiyoplasti sonrasında, Acil kontraksiyon yetersizliği (<2 dakika).
- Stabil, prinzmetal ve anstabil anginada ağrı sonrası stunning (yaklaşık >2 dakika, <15 dakika) herhangi bir yapısal değişiklikten önce (nekroz gelişmeden), erken tromboliz, ACBG sonucunda da, normale yakın kan akımı ve geriye dönüşlü disfonksiyon gelişebilir.

II. Kronik ventriküler disfonksiyon:

- Anstabil angina, post-Mİ, sessiz iskemide, erken hibernasyon (<3 ay) veya tekrarlayan stunning.
- Stabil angina, KAH’a bağlı KY ve aort stenozunda, kronik hibernasyon (>3 ay) azalmış kan akımı ile disfonksiyon, fakat geriye-dönüşlüdür.

Klinik anlamı: Akut koroner sendrom veya anginadan ziyade kalp yetersizliği, miyokardiyal iskemide, altta yatan kardiyak disfonksiyonunun klinik tablosudur.



ŞEKİL 1. Miyokardiyal iske mi başladıktan sonra olayların zamanı: AMİ'de akut fazın ilk dakikaları ve saatinde hücre sel fonksiyonel ve yapısal değ iş ikliklerin mekanizması, önemi ve derecesi. (Icum H. Heart Failure. McGraw Hill 2007, p.25)

- Kardiyak disfonksiyonlu hastaların en az 2/3' de primer etyoloji olarak epikardiyal koroner arter hastalığının kanıtları vardır. KY hastalarında kardiyomiyopati sebebi olarak iske mi şüphesi yükse kse koroner anjiyografi indikasyonu vardır.
- Bazı hastalarda altta yatan dilate kardiyomiyopatiye, epikardiyal koroner arter hastalığı (KAH) eklenmiştir; ancak KAH'ın ciddiyeti ile baskı lanmış miyokardiyal kontraktilitenin derecesini her zaman açıklayamayabilir. Bu hastalarda revaskülarizasyonunun rolü de net değildir.

Tavsiyeler:

1. Ciddi iskemik kardiyomiyopatide ACBG'nin sonuçlarını gösteren randomize bir çalışma yoktur. Dikkatle seçilen hastalarda mortalite ve morbiditeyi ACBG kısmen anlamlı düşürmüştür.
Bununla ilgili, primer ACBG: SVEF >%15, diastol sonu çapı <65 mm, distal damarları greftlenmeye elverişli ve anlamlı miktarda iskemik veya hiberne miyokardiyum kanıtları bulunan hastalarda düşünölmelidir (Bununla birlikte bu öneriler biraz keyfi kılavuzlardır).
2. ACBG'ye giden hiberne miyokardiyum ve ciddi SV disfonksiyonlu hastalarda; ACBG ile kalp transplantasyonuna alınanlara benzer sağkalım sağlanabilir; 3 yılda yaklaşık %80 sağkalım.
 - SV'nin yaklaşık %31'de, miyokardiyumda 4 veya daha fazla canlı segment varsa S V fonksiyonları ve semptomlarında düzelme olasılığı bu hastalara revaskülarizasyon önerilmesi için yeterlidir.
3. Aşağıdaki durumların tümünde veya bazılarında ve ağır KY hastalarında cerrahi revaskülarizasyon tedavinin bir parçası olabilir; kapak tamiri, ventrikölün yeniden yapılandırma cerrahisi, ventriköl aritmilerin kiryoablasyonu, atriyal aritmiler için labirent prosedürü veya pulmoner ven izolasyonu. Şayet tedavi faydası bu yaklaşımla en yüksek düzeye çıkarılmışsa, potoperatif agres sif tamamlayıcı farmakolojik yaklaşımda indikedir (Bölüm 1.7).

CERRAHİ SV REMODELİNGİ

NYHA sınıf -III ve -IV KY hastalarında bir yıllık yaşam beklentisi %50'den azdır. Yaşam kalitesinin azalmasının yanında tıbbi tedavi ve tekrarlayan hastane yatışları toplumda ekonomik büyük yü ke sebep olmaktadır. Birçok klinik çalışma tıbbi kalp yetersizliği tedavisi KY'nin düzelmesine rehberlik etmiştir (başta RAAS blokerleri). Koroner arter hastalığında hiberne miyokardın revaskülarizasyon ile cerrahi tedavisinin yanında, bir de valvuler hastalığın düzeltilmesi, fonksiyonun düzelmesinde önemli olabilir. Bu olanaklara rağmen bazı hastalar terminal KY'de kalmaya devam edebilir. Bu hastaların tedavisinde "altın standart" kalp transplantasyonudur. Bununla birlikte, donörlerin (verici) eksikliği ile birlikte hasta sayısının giderek artması sonucunda diğ er alternatif tedavi araştırmaları artmıştır. Bazı hastalar cerrahi ile yeniden biçimlenmeden ("remodeling") biraz daha fazla fayda görmüştür. KY'de SV kontraktilitesi azalır, buna bağ li atım hacmi de düşer. Yetersiz atım hacmini kompanse etmeye çalışırken SV dilate olur. Bu başlanğıçta bu mekanizma sorunu çözen "zarif" bir yol olarak görünürken, bu sürecin sonucu en sonunda ters-yüz olmaktadır: Laplace kanuna göre duvar stresi yükselir ve böylece miyokardın enerji tüketimi artar (Bölüm 1.4). Daha da fazlası, SV'nin mimari yapısının disorganizasyonu gelişir; SV şekli elipsoid'den daire şekline dönüşür, bu topoğrafik değ iş im miyokardın mekaniklerini değ iş tirerek (bakınız, Bölüm 1.1, 1.4), SV disfonksiyonunun kötüleşmesine daha fazla yardım eder.

- Teorik olarak, SV fonksiyonunu artırmak ve duvar stresini düşürmek için SV çapının azaltılması mantıklı olabilir (özellikle çap azaltılması canlı olmayan miyokardın uzaklaştırılması ile yapılırsa).

Kalp Yetersizliğinin Cerrahi Tedavileri

1. Geleneksel yaklaşım:

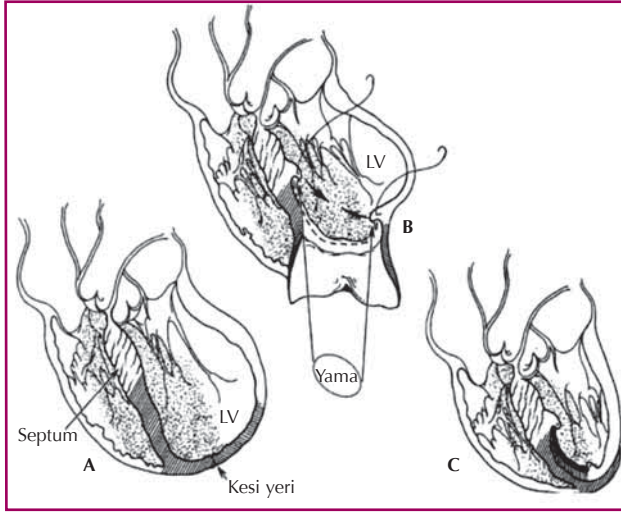
- İske mi/hibernasyonunun koroner revaskülarizasyonu
- Stenoz/yetersizlikte kapak replasmanı/tamiri
- SV anevrizmorrافی/anevrizmektomi ve Cooley girişimleri.

2. Daha agres sif yaklaşımlar:

- SV remodeling (Dor prosedürü, infarkt bölgesinin dışlanması, endoventriköl dairesel yama plastisi)
- Kardiyak transplantasyon
- LVAD takılması (transplantasyon ve iyileşmeye köprü)

3. Diğ er yaklaşımlar:

- ACORN (kalbi dizginleyen/destek cihazı).
- MyoSplint (SV remodeling cihazı).



ŞEKİL 2. Cerrahi olarak ventrikül yapılandırma prosedürü. (A) Dilate SV nebdesinin içerisine insizyon. (B) Nebdeli segmenti ekarte etmek için sütür. (C) Endokardiyal yama ile tamirin tamamlanması (*Curr Probl Cardiol* 2007;32: 553-99).

4. Büyük ölçüde terk edilen yaklaşımlar:

- **Dinamik kardiyomiyoplasti**
- **Kısmi sol ventrikülektomi (Batista prosedürü)**
(Murray JJV Mc Murray. Pfeffer MA. *Heart failure updates* Martin Dunitz. Taylor & Francis Group 2003. p241-261)

Bu teorik görüş sonucunda birçok terminal KY hastasına yardımcı olmak için değişik cerrahi metodlar geliştirilmiştir; SV şekli ve fonksiyonunu yeniden düzeltmek için kullanılan cerrahi teknikler arasında anevrizma ve canlı olmayan miyokardiyumun rezeksiyonları; endovasküler yama (patch) plastisi, **Dor** prosedürü, linear kapatma ve anevrizma tanımlanamayanlarda SV canlı dokusunun yeniden biçimlendirilmesi (**Batista** operasyonu) (**Şekil 2**).

Bunlara eklenen iki yeni teknik; **Myosplint**, **CorCap** kalp destek cihazıdır (**Şekil 3**, **Şekil 8**).

Mİ sonrası SV'nin cerrahi remodelingi, geçmişte büyük SV anevrizmalarına odaklanmıştır. AMİ'yi takiben, nekrotik adale fibroz ve dışı incedir ve bunun sonucu kalan canlı miyokard üzerindeki artmış duvar stresi ile ilişkili olarak dilatasyon meydana gelir. Sonuçta ventrikül yarıçapı artmıştır. Fizyopatolojik çember: Artmış duvar gerilimi, miyokard oksijen talebi sonucunda daha sonra remodeling gelişebilir.

İnfarkt alanında nebde oluşumu ve incilmesi duvar hareket bozukluğu ve boşluğun genişlemesi, kalp yeterliliğine neden olur.

Cerrahi SV Remodelinginin Mantığı

- SV volumunu azaltmak
- SV'nin duvarının stresini düşürmek

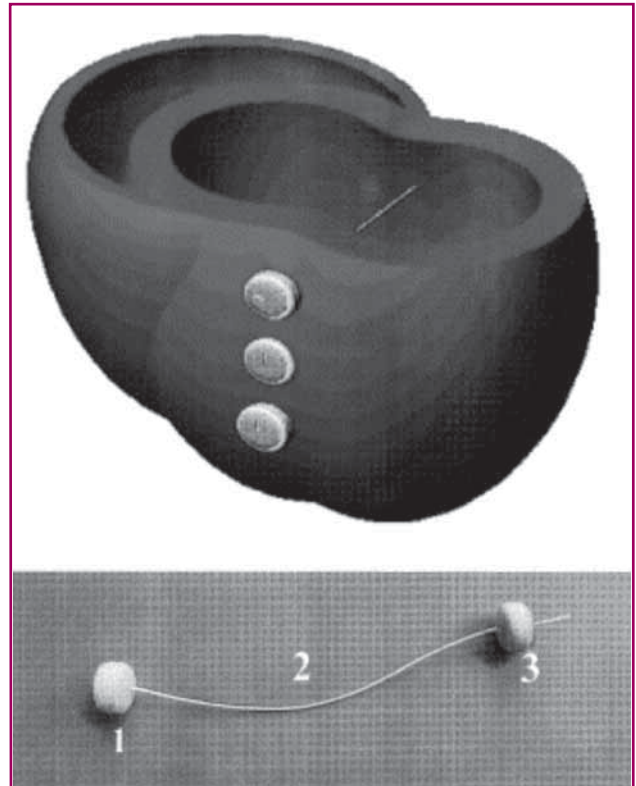
- Valvular regürjitasyona bağlı volum yükünü azaltmak
- İskemiye azaltmak
- Sonraki zararlı remodelingi sınırlamak.

SV anevrizma rezeksiyonunun orijinal tekniği **Cooley** tarafından bildirilmiştir (1958): Anevrizma rezeksiyonu ile oluşan defektin linear kapatılması. Kalp büyüklüğünün küçülmesi ile KY'de bazen dramatik düzelme olabilir; özellikle SV volumu normale dönmüş ve non-anevrizmal bölümünün kasılması makul düzeyde ise. Cerrahi ile SV geometrisinin distorsiyonunun düzelmesi sonucunda, bunun SV fonksiyonuna negatif etkisinin ortadan kalkması, SV performansını artırabilir.

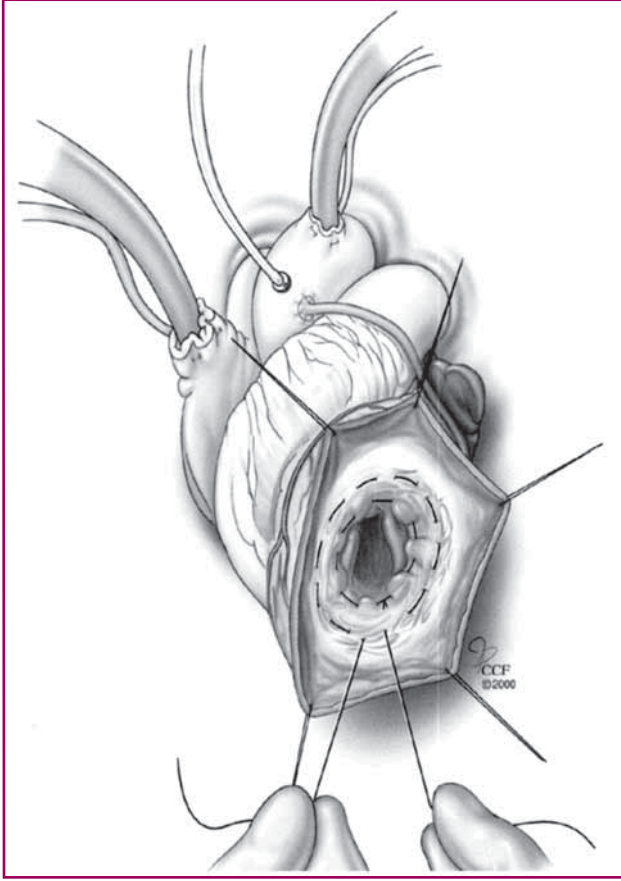
Daha sonra geliştirilen **Jatene Dor** prosedürü aşağıda tartışılmıştır.

Jatene prosedürü anevrizma boynunun dairesel küçültülmesi ile normal SV topoğrafyasının yenilenmesidir. Dor, nebde ve kontraktıl bölümü arasında endo-ventriküler dairesel yama plastisini tarif etmiştir, böylece SV'nin non-fonksiyonel bölümü bertaraf edilmiştir (**Şekil 4**). Bu prosedür SV'de daha normal ventrikül geometrisi yaratır, böylece sonra sistolik fonksiyon da düzelir.

İnfarctın dışlanması bertaraf edilebilmesi SV'nin akinetik veya diskinetik bölgelerinin direk rezeksiyonu ile de olabilir (**Şekil 5**)'de, kesitte yeniden şekillenmiş SV görülmektedir.



ŞEKİL 3. The Coap Sys cihazı (*Curr Probl Cardiol* 2007;32: 553-99)



ŞEKİL 4. Modifiye edilmiş **Dor girişi**. Kese bağı dikisi (purse-string) nonfonksiyonel sol ventrikülün dışlanması ve yama her zaman gerekmez.

Sol ventrikülektomi: Daha normal şekil (daha eliptik) ve büyüklükte sol ventrikül yaratmak için tasarlanmıştır, SV lateral duvarından canlı adalenin kesilmesi ile küçülen ventrikül çapı sonucunda SV duvar gerilimi düşer (**Şekil 6**).

Ancak bu ameliyatın sonuçları oldukça değişiktir: Genellikle kalp transplantasyonu listesine girmiş hastalarda; ortalama SVEF yaklaşık %14 ve zirve VO_2 11 ml/kg/dk, perioperatif mortalite %3.2, 1 ve 2 yıldaki oranlar ise sırası ile %2 ve %32 olup, bununla birlikte postoperatif inatçı KŞ, LVAD ve sonra kalp transplantasyonu gerekenlerde sağlanan yaşam beklentisi %16 olmuştur.

Topluluğun bir yıl takibinde ise ortalama NYHA 3.7'den 2.2'ye düşmüştür. Sağ kalanlarda EF düzelmiş, SV diastol-sonu volumleri ise 1 ayda azalmıştır.

1 yıl takipte, başlangıçta EF'si artmış olanlarda, hemodinamiklerde ve artmış egzersiz toleransında düzelme sıklıkla kötüleşmiştir (EF; operasyon öncesi %14, sonrası %32, 1 yılda %24). Bu hastaların 1/3'i transplantasyon listesinde kalmıştır.

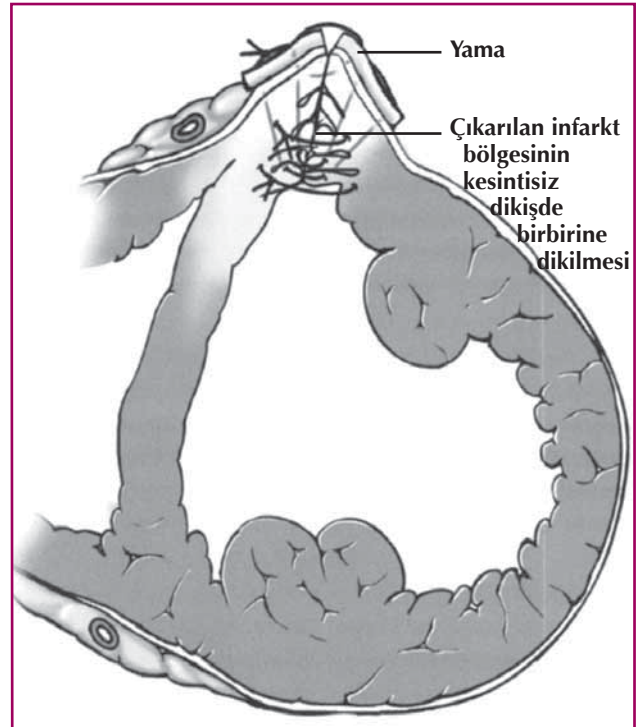
- Ventrikülektomi girişimlerinin major farkı; Mİ ve kronik iskemi sonucunda gelişen kardiyomiopatiye "yamalı" prosedür uygulamak için daha

fazla düşünülmelidir (yayılmış infarktlı bölgeler normal perfüzyon ve fonksiyonlu bölgeler ile yan yanadır). Ağırıkta olan nonfonksiyonel bölgeleri noninvazif testlerle (radyonüklid perfüzyon sintigrafisi, dobutamin stress) ekarte ederek cerrahi girişim ile yeniden düzenlenmesini sağlar.

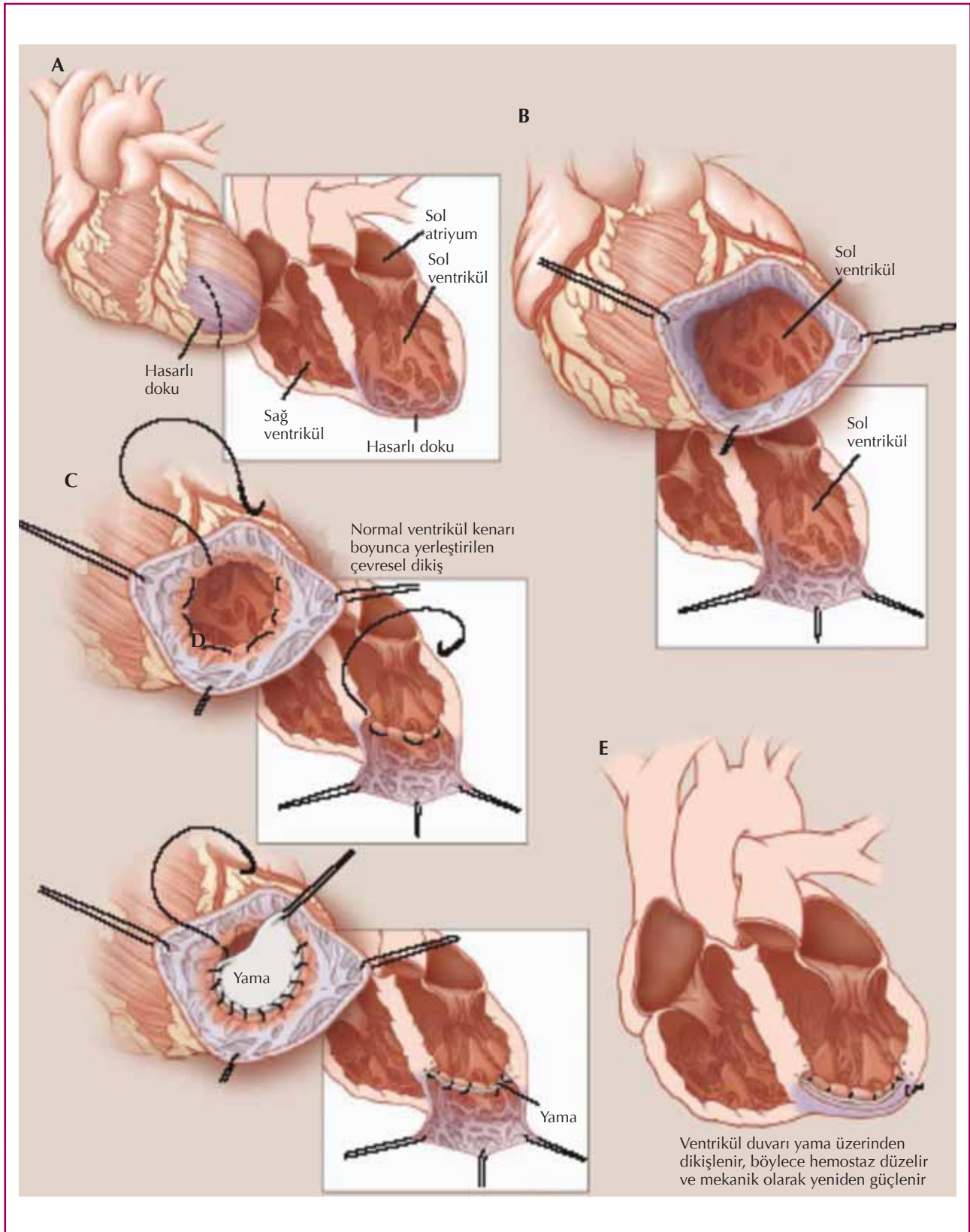
Dilate kardiyomiopatide, altta yatan hastalığın progressif ve diffüz yayılımı söz konusudur. Canlı miyokardın çıkarılan miktarına göre prosedürün hemodinamik faydaları kaybolabilir.

Dinamik kardiyomioplasti: Cerrahi SV remodelinginin yavaş yavaş yok olan bir başka prosedürüdür (**Şekil 6**).

Düşünce: Latismus dorsi adalesinin çıkarılması ve mediastin içerisine döndürülmesi, kalbe sarılması ve birlikte iskelet adalesinin içerisine uyarı veren/adale-uyaran sistemin yerleştirilmesidir. Hasta tekrarlayan kontraksiyonların sertliğine tahammül etmesi için eğitilmelidir. Bu görüş sistolik fonksiyonda tahmin edilemeyen artışa karşı kalbi korse gibi sıkıştırarak progressif dilatasyonu kısıtladığından başlangıçta cazip gelmiştir. Ancak (C-SMART çalışması)'da kötü hastalarda deneyimli merkezlerde cerrahi mortalite %10'dan %2'ye düşmesine rağmen, 1 yıllık sonuçları arzu edildiği gibi bulunamamıştır; egzersiz toleransında anlamlı düzelme olmamıştır, yaşam kalitesindeki anlamlı düzelme ise 12 ay sürmemiştir.



ŞEKİL 5. So ventrikül volumünün küçültülmesi (infarktlı bölgenin, çıkarılması ve yama dikilmesi).



ŞEKİL 7. Cerrahi ventriküler rekonstrüksiyon. Sol ventrikülde nebde bölgesine doğru yapılan insizyon (A). Böylece ventrikül açılarak sağlıklı miyokardiyum ve hasarlı bölge arasındaki sınır tanımlanır (B). Kese bağları dikişi ile nebde çevrilir, ve ventrikül duvarının sağlıklı bölümü biraraya getirilir (C). Dikiş sıkıştırılır veya yama yerleştirilir (D), ve sol dışta nebdeli bölüm kalır boşluk kapatılır (E). (N Engl J Med 2009; 1-4).

SV Anevrizmaları ve Post-İskemik Dokuların Cerrahi Tedavisi

AMİ sonrası, birkaç hafta içerisinde nekrotik dokunun yerini nebde dokusu alır. Akut revaskülarizasyon tedavileri (fibrinolitik tedavi, PPKG) devrinden önce, geniş transmural infarktüslerden sonra SV anevrizmaları sık gelişmiştir. Günümüzdeki akut revaskülarizasyon tedavileri geniş anevrizmaların gelişme olasılığını azaltmıştır.

Endokardiyal nekrotik doku epikardiyuma doğru değişik derecelerde canlı miyokardiyum ile birliktedir, sonucunda akinetik miyokardiyumdan (kasılmayan) ziyade diskinetik miyokardiyum (paradoks olarak kasılan ve bombeleşen) oluşur. Bununla birlikte, akinetik ve diskinetik miyokardiyum arasında devamlılık vardır. Bu hastaların doğru olarak nasıl tedavi edilmeleri konusunda fikirbirliği yoktur.

Semptomatik hastalarda SV geniş diskinetik bölgele-
rinin (gerçek anevrizma) cerrahi tedavisi 50 yıldan beri pratikte uygulanmaktadır. Cooley kardiyo-pulmoner bypassa geniş SV anevrizmasının ilk cerrahi tedavisini bildirmiştir; anevrizmayı rezeke ederek sonra da ventrikülü direk linear kapatmıştır. Bu metod 80'lerin ortasına kadar diskinetik anevrizmaların tedavisinde "**altın standart**" olmuştur. Ancak, bu metod septal anevrizmalarda geliştirilememiştir; burada geriye kalan ventrikül kavitesinin volumu ve şekli ile ilgili risk vardır; SV fonksiyonunu yenilenmesi için suboptimal olabilir (fazla küçültülmüş ventrikül), bırakılan (arta kalan) SV kavitesinde sorun; kavitenin çok küçük olmasına bağlı olarak SV eliptik geometrisinin iyi yenilenememesi.

Dor'un bildirdiği metodta, anevrizma rezeke edilmiş ve yerine yama (normalde 2.5-5 cm çapında) yerleştirilmiştir, yeterli SV kavitesinin arta kaldığı temin edilmelidir (**Şekil 2**). Arta kalan SV'nin volumu, kavite içerisine volumu bilinen balonun (yaklaşık 60 mL/m²) konulması ile belirlenir.

Bu metodun yıllar içerisinde birçok modifikasyonu geliştirilmiştir ve bugün endoventriküler dairesel yama (patch) plastisi veya Dor prosedürü olarak adlandırılmaktadır. Bazı otoriteler 60 mL/m²'den daha büyük SV volumu için (şayet operasyon öncesi SV dilatasyonu çok büyükse) tavsiye etmektedir. Endoventriküler yama plastisi bugün cerrahların SV anevrizması veya diskinetik SV dokusunun tedavisinde tercih ettiği metod durumuna gelmiştir. Endovasküler yama plastisi ve linear kapatma metodları arasında yaşam beklentisinde fark gösterilememiştir. Buna karşılık anevrizmanın linear kapatılması ris faktörü olarak tanımlanmıştır (*Cardiovasc Surg* 2004;128: 449-56). **Bu retrospektif çalışmada, 5 yıllık toplanmış yaşam beklentisi endoventriküler yama plastisi ile linear kapatmaya göre daha iyi bulunmuştur (%91.4 ve %70.1).**

Septal anevrizmaların linear tamir edilmesi, fakat endoventriküler yama plastisi ile tedavi edilmeden bırakılması durumunda; linear tamir ve septoplasti kombi-

nasyonu ortaya çıkmıştır (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128: 27-37).

- Semptomlu hastalarda büyük diskinetik anevrizmanın cerrahi ile tedavisi ESC kronik KY kılavuzunda kabul edilmiş ve desteklenmiştir (*Eur Heart J* 2005;26: 115-40). Anevrizma tanımlanmadan akinetik miyokardiyumun tedavisi tartışmalıdır. SV'nin cerrahi remodelinginin sonuçları asinerjinin boyutun diskinetizinin bulunup bulunmamasından daha kuvvetle bağlıdır. Büyük akinetik nebdesi ve baskılanmış pompa fonksiyonu olan hastalar geniş diskinetik nebdeli hastalara benzer fayda görmüştür.

Bununla birlikte teorik olarak bazı otoritelere göre, terminal KY'de dilate olmuş SV'nin cerrahi restorasyonu uygun seçilmiş hastalarda semptomları ve yaşam beklentisini düzeltebilir. Bu yaklaşımın tıbbi tedaviden daha iyi olduğu kanıtlanamamıştır.

KY ve SV dilate olmuş koroner arter hastalarında (hiberne canlı miyokard varlığında) ACBG ile kabul edilebilen sonuçlar alınmıştır. Böylece dilate iskemik kardiyomiyopatide birlikte ventriküler restorasyon desteklenmektedir. Ancak STITCH-2 çalışması bu görüşü doğrulayamamıştır.

STITCH-2

Sol ventrikül volumunu azaltan cerrahi yapılandırmanın (**Şekil 7**) KY hastalarında etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla koroner arter hastalığının sebep olduğu KY hastalarında; ACBG'ye elverişli SVEF $\leq$ %35 KY hastalarına; ACBG ile cerrahi ventriküler yapılandırma veya sadece ACBG yapılmıştır. Çalışmanın primer sonuçları: 48 ayda her sebepten ölüm ve kardiyak sabaplardan hastaneye yatış alınmıştır. Sonuçta ACBG'ye eklenen cerrahi yapılandırma ile SV volumu sadece ACBG'ye göre azalmış. Fakat semptomlar veya egzersiz toleransının daha fazla düzelmesi veya ölüm veya kardiyak sebepli hastane yatışında azalma ile ilişkili bulunamamıştır.

- Bu çalışmada ACBG'ye retinolateral cerrahi ventriküler yapılandırmanın eklenmesi doğrulanamamıştır (*NEJM* 2009;360:1705-17)

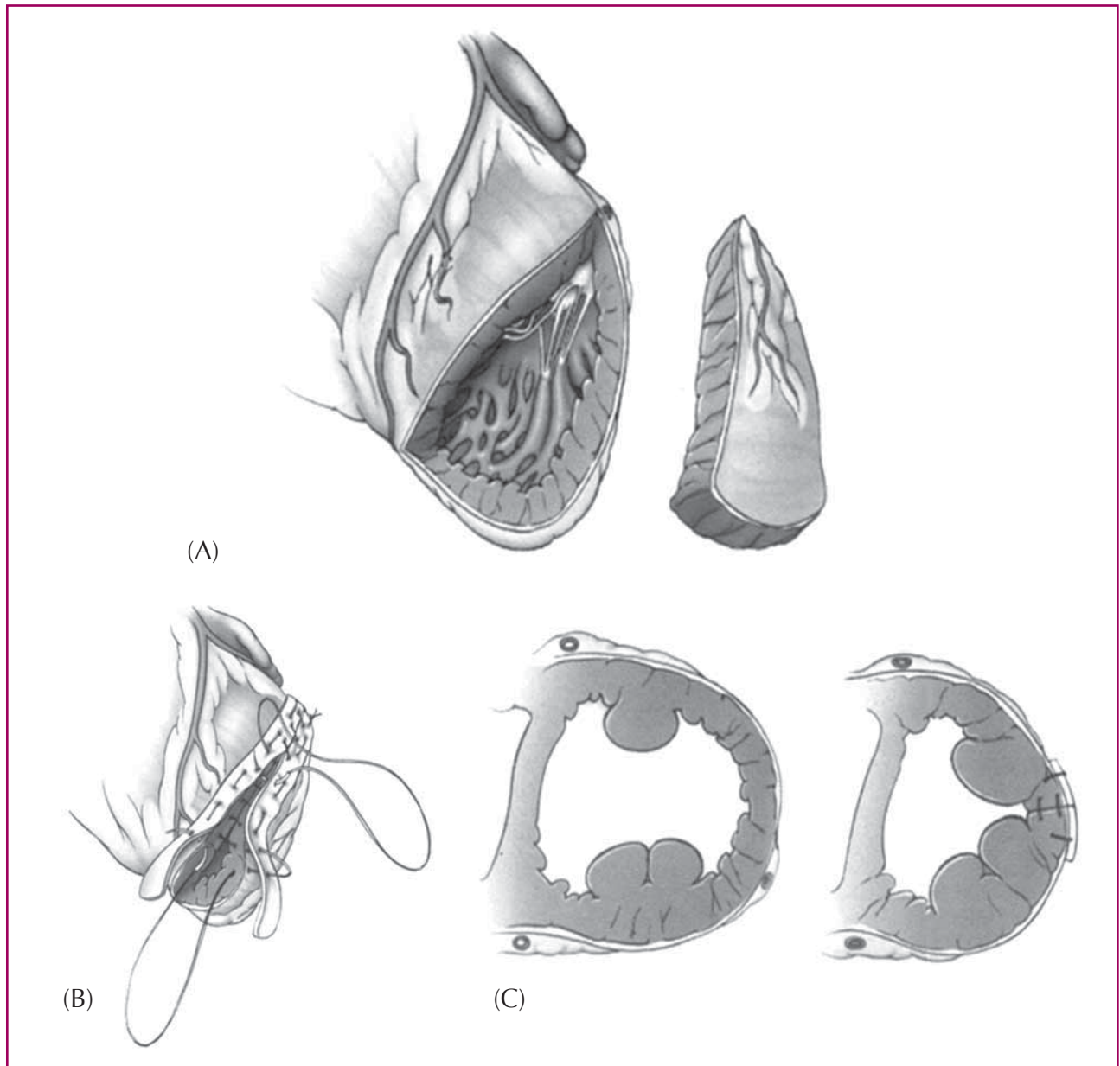
Canlı Dokuların Kısmi Sol Ventrikülektomisi (Batista Operasyonu)

Non-iskemik dilate kardiyomiyopatide, Laplace kanunu esas alınan aynı teorik görüşe göre SV çapının azaltılarak SV disfonksiyonunun düzelme olasılığı: Batista ve ark. Kötü EF'li (<%20) son evre dilate kardiyomiyopatide kısmi sol ventrikülektomi yapmıştır. Apeksen tabana doğru SV adalesini kama gibi (dilim) kesip çıkardılar (**Şekil 6**), mitral kapak ise korunmuş veya tamir edilmiştir. İki merkezde 120 hastada yapılan çalışmada 30 günde mortalite %22 ve 2 yıldaki yaşam beklentisi %55

bildirilmiştir ve bu metodun son evre dilate kardiyomyopati tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (*Ann Thorac Surg* 1997;64: 634-8).

Batista ameliyatının acil ve kısa-dönem (2-5 gün) olumlu etkileri bildirilmiştir, bu etkiler; azalmış SV volumu, yükselmiş SVEF'si ve azalmış duvar gerilimidir. Daha fazlası, sistolik ve diyastolik paradoksal ve asenkron SV duvar hareketleri de azalmış ventrikül ejeksiyonunun mekanik etkinliği artmıştır. Bununla birlikte Batista ameliyatı SVEF'si ve NYHA'yı seçilmiş hastalarda düzeltmiştir. Kısmi sol ventrikülektominin yaygın

kullanımını engelleyen faktörler; girişimin mortalitesi, LVAD implantasyonu gerekmesi, takipte NYHA IV KY'ye dönüş (transplantasyon listesine yeniden girme) veya İCD kullanımı ile uzamış sağkalım sayesinde tanımlanan önemli cerrahi yetersizlikler olarak (erken ve geç) bildirilmiştir (1 ve 3 yıl sonra %49 ve %26). Yetersizliğin risk faktörleri; sol atriyal ve sistolik pulmoner arter basınçları ve düşmüş maksimum egzersiz oksijen tüketimi. Tüm bunlara rağmen SV fonksiyonunda hafif düzelmeye olmuştur; otoriteler kısmi sol ventrikülektominin yaygın kullanımını önermemektedirler.



ŞEKİL 6. (A) Kateral ventrikülün serbest duvarının rezeksiyonunu göstermektedir. Kısmi sol ventrikülektomi operasyonu ile yapılmıştır (**Batista girişi**). (B)'de ventrikülün nasıl kapatılıp daha eliptik bir şekil aldığı göstermektedir. (C) Boşluk çapının azalması görülmektedir. (*Murray JV, Pfeffer MA. Heart Failure Updates. Martin Dunitz. 2003, p. 247-251*).

ESC 2005 KY kılavuzu Batista ameliyatını transplan-tasyona alternatif olarak önermemiştir.

SV Remodelinginin Diğer Metodları

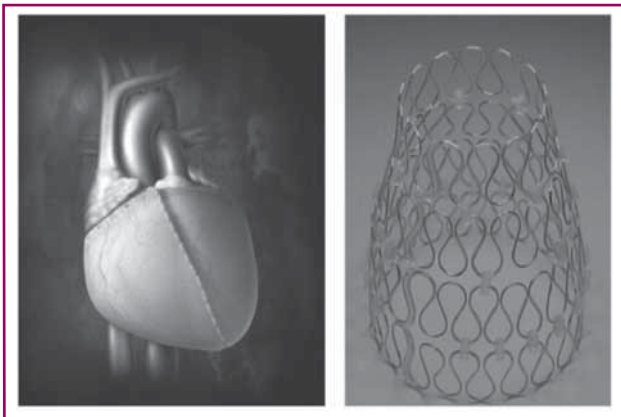
Terminal KY'de miyokardiyal remodeling; SV şeklinin elipsoidten küresel geometriye değişmesi ve normal sis-tolik torsiyonun azalması. Normal miyofibrillerin %15 kısalması global EF'yi küresel ventrikülde %30 yapar, normal biçimdeki ventrikül ile kıyaslandığında doğal torsiyon ile EF %60'dır. Cerrahi SV remodelingi "*adale dokusunu kesip ve dikme*" olduğundan girişimle ilişkili mortalite önemlidir.

Acorn CorCap kardiyak destek cihazı: ağa- benzer cihazdır, orta-çizgide sternotomi ile perikardiyum açıldıktan sonra kalbin etrafına uygulanır (**Şekil 8**). Düşün-ce; ventriküler volumu pasif sınırlama SV fonksiyonunu düzeltebilir ve Mİ sonrası daha fazla remodelingi önler, uzun-dönem sonuçlarını değerlendirmek için henüz çok erkendir. İlk klinik sonuçlar özendiricidir (*Thorac Cardiovasc Surg* 2002;126:983-9).

Küresel SV'yi "*iki eliptik*" SV'ye yeniden şekillendir-me bir başka görüştür.

Myosplint cihazı (Myocor, Maple Grove, MN, USA); transventriküler iki atel ile epikardial padları (sumen) ihtiva eder. Üç-katlı kesi ile yerleştirilir (**Şekil 9** ve **Şekil 3**).

Progressif SV dilatasyonu ve remodelingini önler. Bu cihaz, SV yarıçapını azaltmak için ayarlananan epi-kardiyal halkalar ile transventriküler destekleyicidir. Üç halka SV boşluğundan geçirilerek yerleştirilir. Myosp-lint cihazı, SV diastolik çapını azaltarak SV'yi küçültür, böylece azalmış duvar stresi ile enerjik olarak daha etki-li SV yaratır, cihaz kardiyo-pulmoner bypassa gitmeden yerleştirilebilir; genellikle lateral SV'ye posteriyor in-terventriküler septum yönünde ventriküle yönlendiril-dikten sonra Splint (atel) sıkıştırılır; sonunda ventrikül "*bilobular*" görünüm almıştır.



ŞEKİL 8. The Acorn Cap ve Paracor kardiyak destek cihazı tamamlanması (*Curr Probl Cardiol* 2007;32: 553- 99).

ESC-2008: Kapak Hastalığı Olan Kronik KY'de Kapak Cerrahisi Önerileri

(Guidlines for the diagnosis and treatment acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2008;19: 2388- 2442)

Aort Kapak

Aort stenozu (AS):

- İlaç tedavisi optimal düzeye çıkarılmalı, ancak kapak ameliyatı kararı geciktirilmemelidir.
- Ciddi AS hastalarında vazodilatörler (ACEİ, ARB, nitratlar gibi) özellikle gelişigüzel kulla-nıldıklarında kapak gradiyetinde rölatif artışa neden olarak tehlikeli olabilirler (sistemik hipo-perfüzyon ile koroner iskemisi tetiklenebilir).

Cerrahi girişim:

- KY semptomları ve şiddetli AS bulunan seçilmiş hastalarda kapak replasmanı tavsiye edilir.
- **Şiddetli AS ve SVEF'si <%50 bulunan asempto-matik hastalarda kapak replasmanı tavsiye edil-mektedir (Sınıf I tavsiye)**
- **Kapak alanı ileri derecede daralmış ve SV fonksi-yon bozukluğu olmayanlarda kapak replasmanı düşünülebilir (Sınıf IIb tavsiye).**

Aort regürjitasyonu (AR):

Cerrahi girişim:

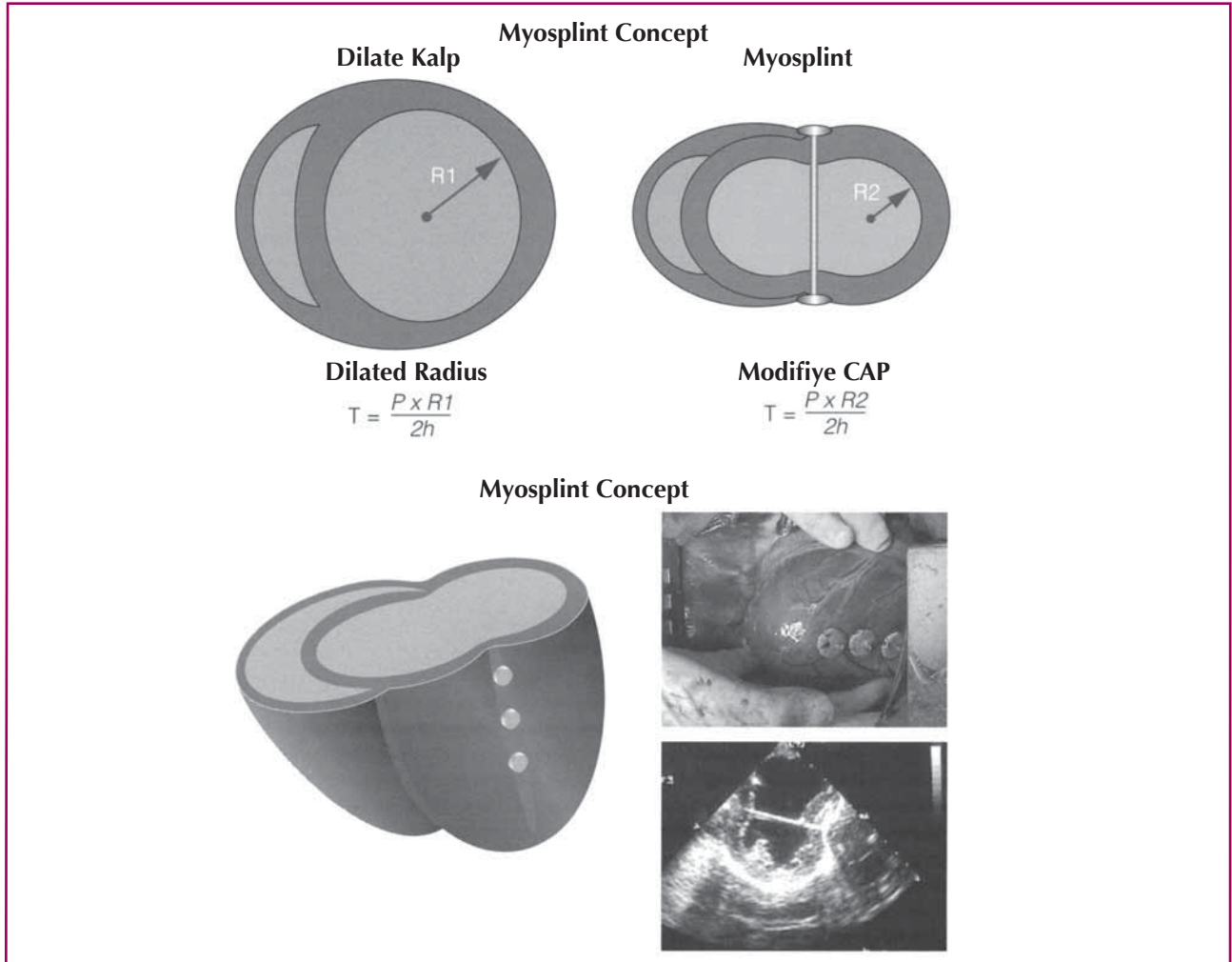
- Şiddetli AR ve KY semptomları bulunan ame-liyat koşullarına uygun tüm hastalarda tavsiye edilmektedir (Sınıf I tavsiye).
- Şiddetli AR ve orta decede bozulmuş SVEF ($\leq$ %50) bulunan asemptomatik hastalarda da tav-siye edilmektedir (sınıf IIa tavsiye).

Genellikle cerrahi girişimin ardından SV fonksiyonu düzeltilmektedir; sağ kalımında düzeldiği gösterilmiştir. Buna karşılık SV fonksiyon bozukluğu bulunan hasta-larda cerrahi girişimin riski yükselmiştir.

Mitral Kapak

Patofizyoloji:

SV'nin progressif dilatasyonu ve geometrisinin de-ğişmesi (elipsoidten dairesele) sonucunda, SV disfonk-siyonun sebebi ne olursa olsun mitral regürjitasyonu ortaya çıkar. Bu patoloji SV'nin volem yükünü, dilatas-yonunun progresyonunu artırarak, mitral regürjitasyo-nunun daha fazla kötüleşmesine neden olur. Anular-ventriküler aparatusta diğer değişiklikler ve bozulmuş ventriküler geometri MR geneline yardım eder, papiller adale iskemisi veya infarktüsü, miyokardiyal incelmeye ve dilatasyon dahil; aorto-mitral köşesinin körleşmesi, in-terpapiller mesafenin genişlemesi, ve artmış yaprakcık tethering'i koaptasyon (uçuca gelmesi) bölgesinin kay-bolmasına neden olur (bakınız Bölüm 1.6).



ŞEKİL 9. Deneysel olarak yerleştirilmiş Myosplint cihazı ve sol ventrikülün sonra yeniden şekillenmesi (Pfeffer MA. Heart Failureupdate. Martin Dunitz 2003. p. 256).

Önemi ve Tavsiyeler:

1. Daha küçük anuloplasti halkası takılarak koaptasyon bölgesinin restorasyonu kardiyomiyopatide MR'yi düzeltebilir ve SV geometrisini ve etkili kalp debisini iyileştirebilir. Buna karşılık iskemik kardiyomiyopatide mitral kapak tamiri, kronik dejeneratif MR'ye göre daha az başarılıdır.
2. Mümkün olduğunca subvalvular yapı korunmalı ve himaye edilmelidir, dokunulmamalı.
3. Seçilmiş hastalarda, mitral kapak cerrahisi sonucunda, sağkalım düzelmesine gerek kalmadan SV fonksiyonunun hemodinamik ve ekokardiyografik değerleri ve remodelingi düzelmiştir.

"Alfieri tekniği", perkütan Alfieri ve perkütan anuloplasti sistemleri Anterior ve posterior leafletin orta skalloplarının (A2-P2) karşılıklı dikilmesi ile elde edilen iki orifise dayalı tekniktir, genellikle ring anuloplasti ile kombine edilir.¹ Alfieri tekniğinin seçilmiş hastalarda perkütan yolla uygulanmasını sağlayan Mitraclip® (Evalve Inc.) sisteminin çalışmaları

devam etmektedir. Mitraclip'in insanlarda kullanıldığı 107 hastalık başarılı deneyim yayınlanmış, orta dönem sonuçlarında hastaların %66'sında mitral yetmezliği >2+ derece azattığı gösterilmiştir. Mitraclip femoral venden girilip interatrial septum geçilerek mitral kapağa yerleştirilmektedir. İşlem sırasında yetmezlikteki azalma ekokardiyografik olarak görülmekte ve istenen noktaya gelindiğinde prosedür klbin sabitlenmesiyle sonlandırılmaktadır. Bu yöntem dışında koroner sinüse yerleştirilerek posterior mitral anulusun küçültülmesini ve yeniden şekillendirilmesini sağlayan Carillon Mitral Contour System® (Cardiac Dimensions Inc.) ve Monarc® System (Edwards lifesciences) adlı cihazların başarılı klinik sonuçları yayınlanmıştır.²

¹ Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O. Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. Eur J Cardiothorac Surg. 1995;9(11):621-6 discuss 626-7.

² Frerker C, Schäfer U, Schewel D, Krüger M, Malisius R, Schneider C, Geidel S, Bergmann M, Kuck KH. Percutaneous approaches for mitral valve interventions--a real alternative technique for standard cardiac surgery? Herz. 2009 Sep;34(6):444-50.

4. Bazı hastalarda, “8” figürü gibi iplikle dikmek (*Alfieri yaklaşımı*) veya “kenardan-kenara” tekniği ile mitral kapak tamiri, tamiri sağlamlaştırmak için anuloplastiye eklenerek kullanılabilir.
5. Mitral kapak değişimine çok az hastada ihtiyaç vardır, anlamlı derecede kötü sonuçlar ile ilişkilidir.

Mitral regürjitasyonu (MR):

Cerrahi girişim:

KY ve şiddetli MR olan seçilmiş hastalarda semptomatik düzelme sağladığı bildirilmiştir.

İleri derecede MR bulunan hastalarda koroner revaskülarizasyon seçeneği varsa cerrahi girişim üzerinde durulmalıdır.

Dikkatle seçilmiş bazı hastalarda cerrahi kapak tamiri iyi bir seçenek olabilir.

A. Organik mitral regürjitasyonu:

Yapısal anormallik veya mitral kapak hasarına bağlı şiddetli ve orta derecede MR bulunanlarda, KY semptomlarının gelişmesi cerrahi girişim için güçlü bir indikasyondur.

Cerrahi girişim:

- SVEF >%30 olan hastalarda (kapak tamiri mümkünse) cerrahi girişim tavsiye edilmektedir (sınıf I tavsiye).
- Şiddetli MR bulunan ve SVEF <%30 olan hastalarda cerrahi seçenek düşünülebilir; ilk seçenek ilaç tedavisi olmalıdır. Cerrahi girişim yalnızca farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ve risk profili düşük olan hastalarda düşünülmelidir (Sınıf IIb tavsiye).

B. Fonksiyonel mitral regürjitasyonu:

Cerrahi girişim:

- Ağır fonksiyonel MR ve ileri derecede düşük SV fonksiyonu bulunan ve optimum ilaç tedavisine rağmen semptomatik olmaya devam eden seçilmiş hastalarda cerrahi girişim düşünülebilir (Sınıf IIb tavsiye).
- SV geometrisi ve papiller kas senkronizasyon bozukluğu üzerinde olumlu etki yapabileceği ve MR'yi azaltabileceğinden koşullara uygun hastalarda (Bölüm 1.7) kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) üzerinde durulmalıdır (Sınıf IIa tavsiye).
- AHA-2009 KY kılavuzunda, refrakter son-evre KY ile ağır sekonder mitral regürjitasyonunda mitral kapak tamiri veya replasmanının etkinliği iyi belirtilmemiştir (Sınıf IIb tavsiye)

C. İskemik mitral regürjitasyonu: (Bakınız Bölüm 1.6)

Cerrahi girişim:

- MR bulunan ve SVEF >%30 olan hastalara ACBG planlandığında kapak cerrahisinde tavsiye edilmektedir (Sınıf I tavsiye).
- ACBG uygulanacak orta derecede MR bulunan hastalarda onarımın verimli sonuç vermesi bekleniyorsa düşünülmelidir (Sınıf IIa tavsiye).

Mitral Kapak Tamiri ve SV Disfonksiyonunda: Kılavuzların Ötesinde Genel Cerrahi İndikasyonlar

(Murray JV McMurray. Pfeffer MA. Heart failure updates Martin Dunitz. Taylor & Grancis Group 2003. p241-261)

- Mitral aparatusun yırtılmasına bağlı “flail” yaprakcık
- Doppler 4+ regürjitasyon jeti ile ağır miksomatöz dejenerasyon
- 3 ve 4+ regürjitasyon bulunuyor ve koroner revaskülarizasyon planlanmışsa heriki prosedürün kombinasyonu uygulanabilir
- Orta derece SV disfonksiyonu (SVEF %25-35) ile ciddi mitral regürjitasyonu (4+) bulunan ve ilaçlar ile agresif tedavi edilenlerde
- SVEF <%20 ve mitral regürjitasyonu (4+) seçilmiş hastalar.

Triküspit regürjitasyonu:

Biventriküler dilatasyon, sistolik SV fonksiyon bozukluğu ve pulmoner hipertansiyon bulunan KY hastalarında fonksiyonel TR son derece yaygındır.

Sistemik konjesyonla seyreden sağ KY agresif diüretik tedavisine yeterli yanıt vermez, bu da halsizlik ve egzersizin iyi tolere edilememesi gibi semptomların ağırlaşmasına neden olabilir.

- İzole fonksiyonel TR’de cerrahi girişim indikasyonu yoktur (Sınıf III tavsiye).

Sol ventrikül anevrizmektomisi:

- Diskret SV anevrizmaları bulunan semptomatik hastalarda SV anevrizmektomisi düşünülebilir (Sınıf IIb tavsiye).
- AHA-2009 KY kılavuzunda ise iskemik kardiomyopati ve refrakter son-evre KY’de anevrizmektomi tavsiye edilmemektedir (Sınıf III tavsiye).

Kardiyomiyoplasti: KY tedavisinde ya da kalp transplantasyonuna alternatif olarak kardiyomiyoplasti ve kısmi sol ventrikülektomi (*Batista ameliyatı*) tavsiye edilmemektedir (sınıf III tavsiye)

Eksternal ventriküler restorasyon: KY tedavisinde eksternal ventrikül restorasyonu tavsiye edilmemektedir (Sınıf III tavsiye).

Pacemaker Uygulamaları:

SV fonksiyonu normal olan hastalarla ilgili gelecekteki pacemaker indikasyonlar KY hastaları için de geçerlidir (Bölüm 1.7). KY ve sinüs ritminde bulunan hastalarda DDD pacemaker uygulayarak, normal kronotropik yanıt ve atriyal ve ventriküler kontraksiyonlar arasında koordinasyonun sürdürülmesi özellikle önemli olabilir.

Eşzamanlı (CRT) kalıcı pacing (ilk implant ya da geleneksel pacemakerin üst modele yükseltilmesi) indikasyonu: NYHA sınıf-IV semptomları, düşük SVEF (≤ 35) ya da SV dilatasyonu bulunan hastalarda pacemaker fonksiyonu gören CRT (CRT-P) düşünülmelidir.

Bu hastalarda sağ ventrikül pacing zararlı olabilir, senkronizasyon bozukluğuna sebep olabilir ya da varolan bozukluğu artırabilir (Sınıf IIa tavsiye).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT): (Tablo 1)

- Optimum ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan ve EF azalması (SVEF ≤ 35) ve QRS uzaması (>120 ms) saptanan NYHA sınıf III-IV sinüs ritmindeki hastalarda CRT-P uygulanması tavsiye edilmektedir (Sınıf I tavsiye).
- Optimum ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan ve EF azalmış (<0.35) ve QRS uzaması (>120 ms) saptanan NYHA sınıf III-IV sinüs ritmindeki hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için defibrilatör fonksiyonu olan CRT (CRT-D) uygulanması tavsiye edilmektedir (Sınıf I kanıt).
- CRT-D veya CRT-P'ye sağkalım üstünlüğü yeterince araştırılmamıştır. ICD tedavisinin kardiyak ölümlerin önlenmesindeki etkinliği belgelenmiş olması nedeniyle, klinik uygulamalarda, iyi bir fonksiyonel durumda 1 yıldan fazla sağkalım beklentisi olan CRT ölçütlerine uygun hastalarda genellikle CRT-D cihazı tercih edilmelidir (Bölüm 1.7).

Elektriksel senkronizasyon kanıtları olan KY'li hastalarda, interventriküler ve intraventriküler kontraksiyonu senkronize etmek için CRT kullanılmaktadır. Elektriksel senkronizasyon bozukluğuna işaret eden kanıtları bulunmayan hastalara da, ekokardiyografik senkronizasyon bozukluğu kanıtları temelinde CRT kanıtsız olarak kullanılmıştır (Bölüm 1.9).

İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör:

- Sekonder koruma amaçlı İCD tedavisi, VF'de sağ kalan hastalarda önerildiği gibi, hemodinamik

açıdan kararsız olduğu belgelenmiş VT veya senkopla seyreden VT bulunan, optimum ilaç tedavisi altında SVEF'nin ≤ 40 olduğu ve iyi fonksiyonel durumda 1 yıldan fazla sağ kalım beklentisi olan hastalarda tavsiye edilmektedir (Sınıf I kanıt).

- Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, daha önce geçirilmiş Mİ sonucu SV fonksiyon bozukluğu ve Mİ'nin üzerinden Post-Mİ en az 40 gün geçmiş, SVEF ≤ 35 olan, NYHA fonksiyonel sınıf II veya III olanlarda, optimal ilaç tedavisi gören ve iyi fonksiyonel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için tavsiye edilmektedir (Sınıf I tavsiye).
- Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, iskemik olmayan kardiyomiyopatisi bulunan SVEF ≤ 35 olan NYHA fonksiyonel II-III sınıflandırılan, optimum ilaç tedavisi gören ve iyi fonksiyonel durumda 1 yıl sağ kalım beklentisi olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için tavsiye edilmektedir (Sınıf I tavsiye).

Kalp transplantasyonu:

Xenotransplantasyon

Kalp transplantasyonunda deneyim ve başarı hızla artarken en büyük sorun verici-organ sayısıdır. Bu sorunun çözümünde Xenotransplantasyon umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır. Bugün geline nokta en uygun verici tür; sayı ve boyut olarak rahat elde edilebilirliği, genetik manipülasyon şansı, düşük zoonoz riski sebebiyle domuz olarak görünmektedir. Halen domuzdan insan dışı primatlara yapılan kardiyak xenotransplantasyon çalışmaları devam etmekte olup birçok immunolojik problem aşılmış ve başlangıçta saatlerle ölçülen organ-alıcı ömrü şu an 6 aya kadar çıkmıştır. Bu gelişmelere karşın devam eden bağışıklık sorunları, çalışmaların insan dışı primat türlerine ait olması, insanların yoğun immün baskılayıcı tedaviye yanıtı, bu tedavi türünün toplum tarafından kabul edilebilirliği yanıt bekleyen sorunlardır.*

*Ekser B, Cooper DK. Update: cardiac xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Oct;13(5):531-5.

TABLO 1. SV sistolik disfonksiyonunda cihazlar, Sınıf-1 indikasyonlar

ICD:

- Geçmişte resusite edilen kardiyak arrest
- İskemik etyoloji ve AMİ'den sonra >40 gün
- Non-iskemik etyoloji

CRT:

- NYHA Sınıf III/IV ve QRS >120 ms
- Semptomları düzeltmek/hastane yatışını azaltmak için
- Mortaliteyi azaltmak için

(European Heart Journal 2008; 29: 2388-2442)

Kalp transplantasyonu son evre KY'de kabul edilmiş bir tedavidir. Uygun seçme kriterleri kullanıldığında, geleneksel tedaviler ile karşılaştırıldığında transplantasyon ile sağkalım, egzersiz kapasitesi, işe dönüş ve yaşam kalitesi açısından geleneksel tedaviye göre düzelme konusunda görüş birliği bulunmaktadır (Sınıf I tavsiye).

Şiddetli KY semptomları olan prognozunun kötü olduğu bilinen ve alternatif tedavi formları bulunmayan hastalarda kalp transplantasyonu düşünülmelidir. Yeni teknikler ve daha gelişmiş farmakolojik tedavilerin kullanıma sunulmasıyla, kalp transplantasyonu adaylarını

saptamakta kullanılan geleneksel değişkenlerin (VO_2) prognostik anlamı değişmiştir.

Hastanın iyi bilgilendirilmesi, motivasyonunun yüksek olması, duygusal açıdan dengeli olması ve yoğun ilaç tedavisine uyum yapabilecek kapasitede olması gerekmektedir.

Kalp vericilerin sayısının düşük olmasının yanında, kalp transplantasyonunda karşılaşılan başlıca güçlük, postoperatif ilk yıldaki ölümlerin çoğundan sorumlu olan **allograft reddinin** önlenmesidir.

Uzun dönemli sonlanımda başlıca sonlandırıcı etmen, uzun dönemli bağışıklığı baskılayıcı tedavinin sonuçlarıdır (enfeksiyon, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, malinite, KAH).

- Kalp transplantasyonu son evre KY ve şiddetli semptomları bulunan, eşlik eden ciddi bir hastalık ya da başka tedavi seçenekleri bulunmayan hastalarda düşünülmelidir.

Kontraindikasyonları

Ağır KY hastasında kalp transplantasyonun kontraindikasyon ve engellenmesi gereken durumlar: Hastanın halen alkol ve/veya kötü madde bağımlılığı olması, doktoru ile yeterince işbirliği yapamaması, yeterince denetim altına alınamamış ciddi mental hastalık, remisyon sağlanmış ve izleme süresi 5 yıldan az olan kanser tedavisi görmesi ve çoğul organ tutulu ile seyreden sistemik hastalık, aktif enfeksiyon, önemli boyutlarda böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatin klirensi <50), geri dönüşsüz yüksek pulmoner direnç (6-8 Wood ünitesi ve ortalama transpulmoner gradient >15 mmHg), yeni geçirilmiş tromboembolik komplikasyonlar, iyileşmiş peptik ülser, önemli boyutlarda karaciğer fonksiyon bozukluğu kanıtları ya da eşlik eden kötü prognozu olan diğer ciddi hastalıklar.

® Hastaları zamanında transplant için değerlendirilmeye gönderebilmesi için, medikal tedavi başarısızlığı (iflas etmesi), ve kronik olarak düşmüş kalp debisinden geri dönüşsüz son-organ hasarı gelişiminin ne zaman başladığının farkında olunması gerekir. Birçok aday transplant merkezine yaşamlarının sonunda gelmektedir. Bunlar tipik olarak kötü beslenmiş ve olarak inotropik ilaçlara ve gelişmiş kardiyak destek tedavilerine (İABP, mekanik ventilasyon) bağımlıdır.

Önceleri elektif ve acil transplantasyona gidenlerin ikisinde de benzer sağkalım bulunmuştur. Acil tranplantta gidenlerde iyileşme dönemi daha uzun ve enfeksiyonlar ve böbrek yetersizliği dahil komorbidler daha fazladır. Geç gönderme, ayrıca hasta ve ailelerinin transplantasyonun başarılı olması için gereken kısa ve uzun dönem bakımın tam olarak kavranma fırsatını engeller.

Donor organları halen güç sağlanabildiğinden sadece çok hasta ve komorbidleri minimal olanlar transplantasyon için düşünülmektedir.

Her şeye rağmen, son-evre KY'deki hastalara ikinci, yaşam yaşıyor şansı sunan gelişmekte olan oldukça ba-

şarılı bir stratejidir. Ayrıca da değerlendirme, izleme ve en sonunda doğru hasta ile doğru organın karşılaştığı ("**eşleştiği**") çok kompleks bir süreçtir. Transplantasyona gönderen kardiyoloğun transplant değerlendirme sürecini açıkca ve doğru anlaması önemlidir.

SOL VENTRİKÜLE YARDIMCI CİHAZLAR (LVAD) VE YAPAY KALP

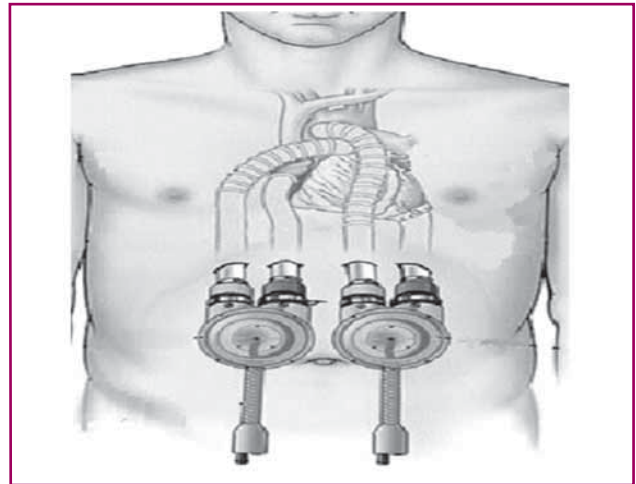
LVAD (sol ventriküle yardımcı cihaz) teknolojisi ve yapay kalp geliştirmede hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir.

LVAD indikasyonları ile ilgili fikir birliği kanıt yetersizliğinden dolayı henüz oluşulmamıştır.

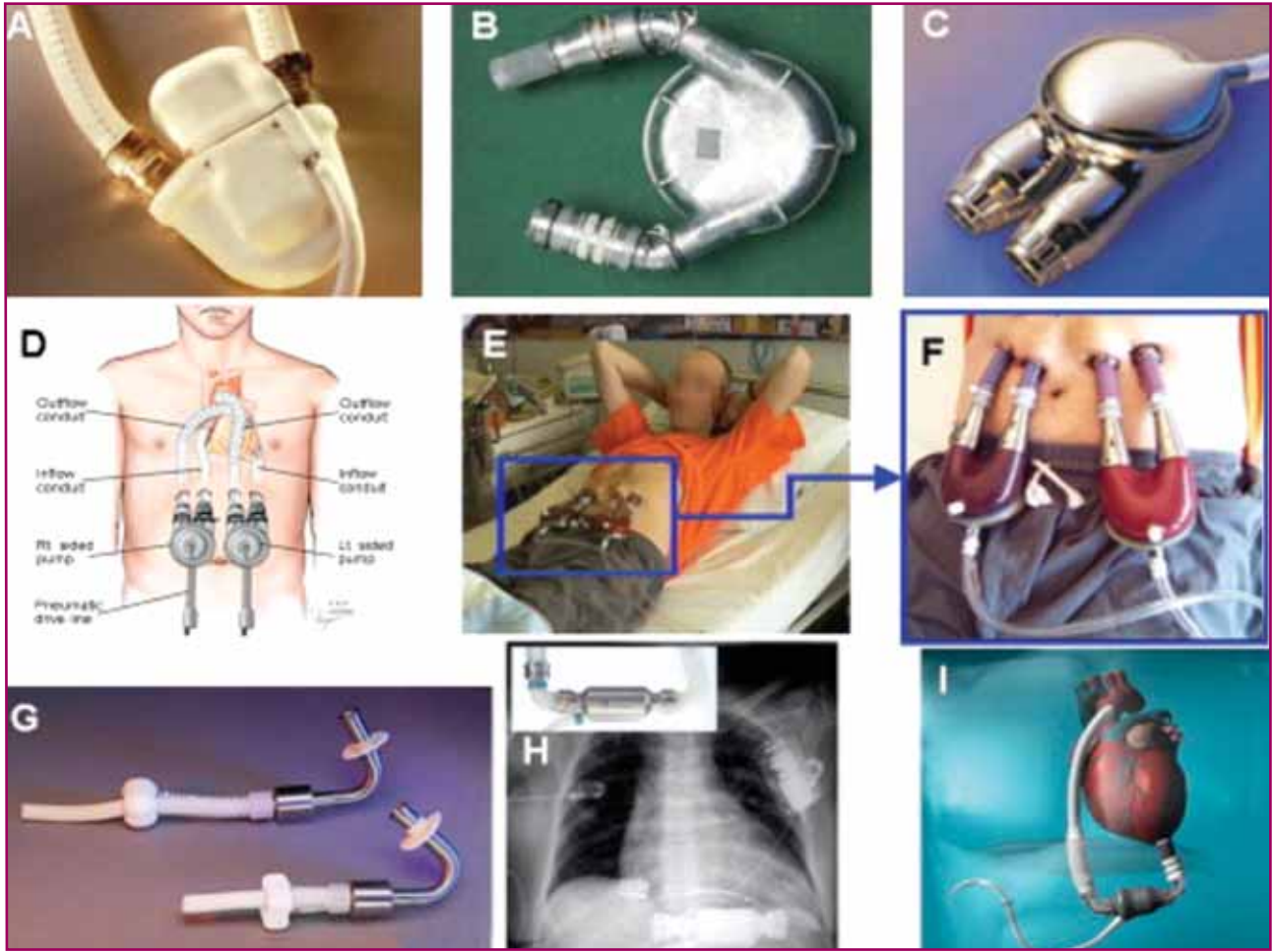
- LVAD ve yapay kalpler ile ilgili güncel indikasyonlar: Transplantasyona köprüleme amaçlı yaklaşım ve akut şiddetli miyokardit bulunan hastaların tedavisidir.
- Yeterli deneyim olmamasına rağmen, kalıcı herhangi bir girişim planlanmaması durumunda bu cihazların uzun dönemli kullanımı üzerinde durulabilir.

LVAD ile hemodinamik destek, transplantasyon öncesinde klinik kötüleşmeyi önleyebilir, azaltabilir, hastanın klinik durumunu iyileştirebilir ya da şiddetli miyokardit bulunan hastalarda mortaliteyi de azaltabilir. Ancak bunlar ile daha uzun destek sırasında, enfeksiyon ve embolizasyon gibi komplikasyonların riski artabilir.

Mekanik yardımcı cihazlar (LVAD: left ventricular assist device), hemodinamik olarak kötüleşen ve transplantsız sağ kalım olasılığı olmayan hastalarda gereklidir. Bu cihazlar KKY'li hastalarda transplantasyona köprü görevi görür. Bunların tipleri; İntra aortik balon pompası (İABP), ekstrakorporel membran oksijenasyonu (ECMO), univentriküler ve biventriküler nonpulsatil ve pulsatil ventriküler yardımcı cihazlar ve total yapay kalp (**Şekil 10, Şekil 11**).



ŞEKİL 10. Ektrakorporel yerleştirilen sol ve sağ ventrikül yardımcı cihazı (Am J Cardiol 2005;96 suppl:34L- 41L).



ŞEKİL 11. Son evre KY'de kullanılan başlıca mekanik cihazlar.

- **En üst sıra;** yerleştirilmiş pulsatil pompalar: (A) Nevacor, (B) HeartMate I, (C) Thoratec IVAS.
- **Orta sıra;** ekstrakorporel yerleştirilmiş pulsatil pompalar: (D) Thoratec, (E ve F) ExCor Berlin Heart.
- **Alt sıra;** intrakorporel yerleştirilmiş nonpulsatil aksiyal pompalar: (G) MicroMed DeBakey, (H) InCor Berlin Heart, (I) HeartMate-II (*Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2008;97: 474-96).

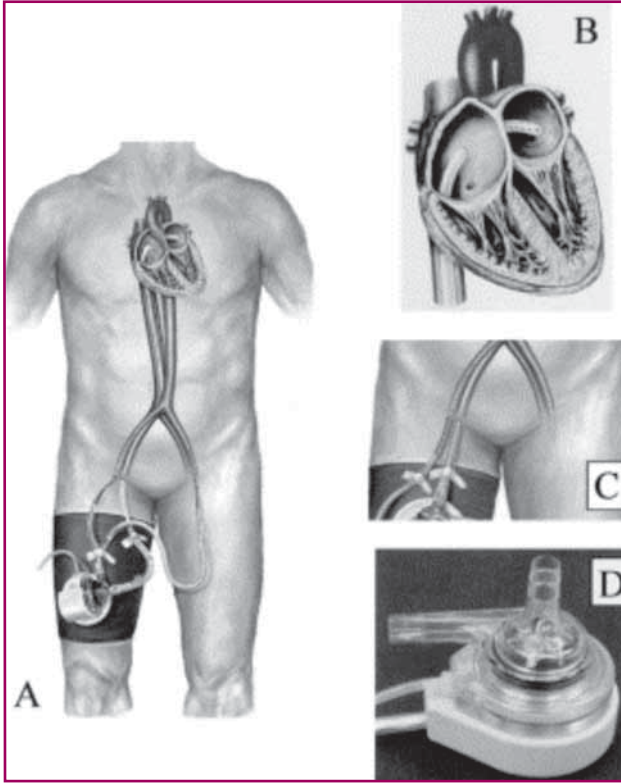
Hangi cihazın kullanılacağı; öngörülen kullanım süresi, kardiyojenik şokun altında yatan sebebinin geri döndürülme olasılığı, tek-boşluk veya iki-boşluk destek ihtiyacı ve hastanın vücut yüzeyinin büyüklüğü esas alınarak karar verilmektedir.

Hasta Seçimi

1. Mekanik destek maksimal farmakolojik desteğe rağmen hemodinamik stabiliteyi devam ettirememeyen, ve genellikle kardiyak transplantasyon kriterleri bulunanlarda (**şart!**) indikedir:
 - Sistolik kan basıncı <75-80 mmHg
 - Kardiyak indeks <1.5-1.8 L/dk/m²
 - Pulmoner venöz saturasyon <%50
2. Kısa-dönem dolaşım destek cihazları indikasyonları:
 - a. Kalp cerrahisi sonrası kardiyojenik şok

- b. AMİ'de kardiyojenik şok
- c. Akut (fulminan) miyokardit
- d. Girişimsel kardiyoloji prosedürlerinin komplikasyonu kardiyak arrest (yüksek mortalite ve kötü sağkalım oranları ile ilişkili)

3. 2006 ISHLT (International society for Heart and Lung Transplantation; uluslararası kalp ve akciğer transplantasyon cemiyeti) kardiyak transplant adaylığı kılavuzu tavsiyeleri:
 - a. Çok yakında önerilen sınıf-I tavsiyeler: Cihaz transplantasyonu öncesinde değerlendirilen klinik risk faktörleri; cihazın klinik sonuçları ile hasta yaşı (60-65) arasında ters (kötü) ilişki bildirilmiştir. Bununla birlikte yaş tekbaşına transplantasyon için kontraindikasyon değildir.
 - b. Serum kreatinin >3 mg/dL yüksek risktir, fakat



ŞEKİL 12. Tandem Heart VAD sistemi (A). (B) transseptal ponksiyonla yerleştirilen sol atriyal kanül. (C) Sağ kasıktan (femoral arter ve ven) girilen arteriyel ve venöz kanüller. (D) pompanın kendisi (Am J Cardiol 2003;91: 479-80).

şayet böbrek yetersizliği akut ise ve hastanın iyileşme olası varsa (sınıf-I) transplantasyon düşünülebilir.

- Pulsatil intrakorporel cihazlar sadece vücut yüzey alanı $>1.5 \text{ m}^2$ olan hastalara takılmalıdır.
 - Sağ ventrikül yetersizliğine sekonder anormal karaciğer testleri olan hastalarda, biventriküler destek düşünülmelidir. Ayrıca, geri-dönümlü pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetersizliği veya çoklu-organ disfonksiyonunda biventriküler destek düşünülmelidir.
 - Cihaz takılmadan önce aktif infeksiyon aranmalı, tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir.
4. Şayet iyileşme tahmin ediliyorsa, seçilmiş hastaya göre bireysel olarak en az travmatik ve en az komplike cihazlar kullanılmalı. Şayet ventrikül fonksiyonunda düzelme beklenmiyorsa, uzun-süreli implante edilen cihaz düşünülmelidir.

Kısa-Süreli Cihazlar

- Ekstrakorporel membran oksijenasyonu (ECMO):** ECMO, santrifüj ile hastadan kanı çeken ve membran oksijenatör sisteminden karbondioksit ve oksijeni değiştiren ekstrakorporel sistemdir (Şekil 10).

Tipik olarak, periferik giriş için femoral arter ve ven kanüle edilir, fakat aorta ve sağ atriyum da kullanılır. Kan venöz sistemden pompa ve oksijenatöre çekilir ve sonra geri arteriyel sisteme verilir. Cihaz takıldıktan sonra sistemik antikoagülasyon gerekir, kan komponentlerinde önemli travmaya sebep olabilir.

ECMO'nun avantajı hipoksemiye sebep olan ağır pulmoner disfonksiyon varlığında oksijenasyonu sağlar. Sağ ve sol heriki ventrikülü de boşaltabilir ("unloading effect").

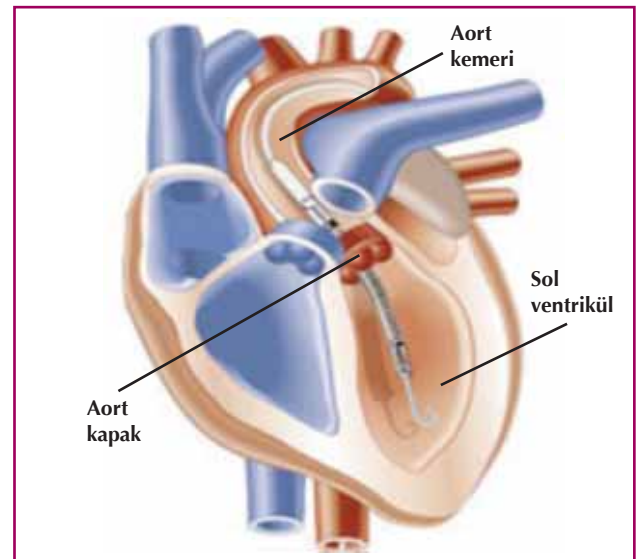
Büyük sayıda olası komplikasyonlarından dolayı sadece kısa süreli kullanım için elverişlidir, şayet hasta kardiyo-pulmoner destekten çıkamıyorsa genellikle ECMO transplantasyon veya VAD takılmasına köprü olarak kullanılabilir.

- Perkutan SV testek cihazları** (Tandem Heart ve Impella): sadece kısa süreli kullanım için (5 güne kadar) indikedir (Şekil 12, Şekil 13). İABP'ye benzer; afterload'u ve miyokardın oksijen tüketimi düşürür.

İABP'den farklı, bu cihazlar ventrikülü tam olarak boşaltır. Femoral arterden takılır.

- Impella sistemi:** aort kapaktan geçerek SV'ye giren kateter SV'den kanı aortun içerisine doğru aspire eder, 9F katetere oturtulmuş 12F sistem, akım pompası ihtiva eder ve floroskopi altında yerleştirilir, debisi 2,5 lt ve 5 lt/dakika olmak üzere iki modeli vardır (Şekil 13).

- Tandem Heart sistemler:** Sol atriyal – femoral bypass sistemidir (Şekil 12). Perkutan yerleştirilir, transseptal ponksiyon ile 21F içeriye-akış kanülü



ŞEKİL 13. IMPELLA cihazının transarteryel olarak aort kapaktan sol ventrikül içine geçmiş hali.

santrifüj pompasına bağlıdır, maksimum 4 L/dk kalp debisine ulaşabilir. Bu pompa kanı vücuda femoral arterden dağıtır.

- Bu sistemler heparin ile antikoagülasyon, uzun süreli denetim ve yatak istirahati gerektirir. Sağ ventrikülü desteklemez. Periferik damar hastalığında kullanılmamalıdır.

- Tandem Heart ventriküler septal defektlerde kullanılmayabilir, ciddi aort yetersizliğinde hipoksi riski taşır. Oysa ki Impella mekanik veya stenotik aort kapaklarda kullanılmaz.

- **Muhtemel komplikasyonları:** Hemoliz, tromboembolizm ve ventriküler aritmi, bir de kanama, enfeksiyon ve kateterin yer değiştirme riskleri. TandemHeart ile transeptal ponksiyon sırasında komplikasyon olabilir.

- Bu cihazlar AMİ ile kardiyojenik şokta, dekompanse KY'li miyokarditte ve PKG veya valvuloplasti sırasında hastayı desteklemek için kullanılabilir.

- Sağ ventrikülü desteklemek için tandemHeart kullanımında sağ atriyal yerleştirilen kateter kanı pulmoner artere pompalar.

3. Santrifüjlü pompalar (Biomedicus Biopump): Ekstrakorporel olup sıklıkla küçük hastalarda (vücut yüzey alanı $\leq 1.5 \text{ cm}^2$) biventriküler destek için kullanılmaktadır, sıklıkla ECMO ile kullanılır.

- Nonpulsatil pompa kan akımı oluşturmak için döner çember kullanır (sevk edici mekanizma veya makaradan geçirerek).

Pompanın içine akış için kanülasyon yeri femoral ven, sağ atriyum veya ventriküldür, çıkış kanülü aksillar arter veya aortaya yerleştirilir. Kesi çizgisi Sternum açılmadan cilt kapatılır.

Heparin ile antikoagülasyon gerektirir.

4. Pulsatil pompalar: Ekstrakorporel senkron pompalar (Abiomed BVS5000) sıklıkla sağ, sol veya biventriküler destek için kullanılır.

Atriyal ve arteriyel kanülleri vardır. Atriyal kanül sağ veya sol atriyuma yerleştirilir, arteriyel kanül ise aortaya konur. Subkostal kesi ile yerleştirilen santrifüjlü sistemlerin avantajı sternal kapalılığı sağlar.

Pompanın üst ve alt çemberleri vardır. Üst çember atriyumdan sürekli gelen kan ile pasif olarak dolar. Alt çemberin iki poliüretan kapağı vardır (giriş ve çıkış kapakları) ve yaklaşık 80 mL atım hacmini fırlatmak için tasarlanmıştır.

Pompa havalı olarak (pnömatik) oda havasını çekerek sıkıştırarak 4-5 L/dk pulsatil akım sağlar.

Tromboembolizm riskini düşürmek için heparin veya Warfarin ile antikoagülasyona ihtiyaç gösterir.

Bu sistemin avantajı kronik olarak implante edilen cihazlara göre mobilite eksikliği ve daha düşük

akım hızıdır. Desteğin 5-7 gününden sonra karar verilebilir, şayet daha fazla destek gerekiyorsa Abiomed çıkarılıp yerine kronik cihaz takılmalı.

5. Aksiyal (Axial) akım pompaları: Nonpulsatil dönen pompalar santrifüjlü akım cihazlarına benzerler; itici ile çember yönünde çevrilen kanın hızından enerji üretir.

Diğer cihazlara göre daha küçük ve sessizdir; bundan dolayı küçük yüzeyle hastalar için iyi bir seçenektir, ayrıca cep büyüklüğünde olmasına bağlı enfeksiyon riski de düşüktür.

Major komplikasyonları; artmış pompa trombusu riskinden dolayı anlamlı antikoagülasyon gerekmesi ve hemolizdir.

Uzun-Süreli İmplant Edilebilen Cihazlar

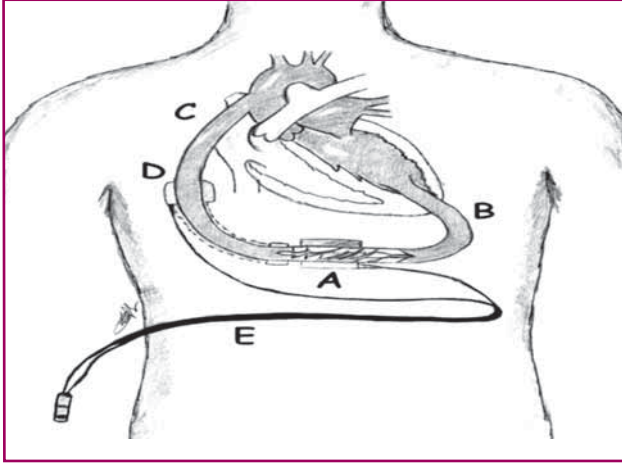
Novacor, the HeartMate, ve the Cardio West Total Artificial Heart (TAH) (**Şekil 11**).

- **The Novacor**, abdominal duvar içerisine implante edilir. Pompa kanı apikal kanül yolu ile SV'den alır ve kanı çıkış kanülü ile çıkan aortaya pompalar. Elektro-magnetik çevirgeç elektriki enerjiyi mekanik enerjiye çevirir, bu itici iki plakayı aktive eder, pompa kesesi sıkışınca kan aortaya fırlatılır. Pompa sistolu doğal sistolun sonuna senkronudur. Maksimum atım hacmi 70 mL, akımı ise 10L/dk'ya kadardır. Eksternal kontrol edicisi ve enerji paketi tedarik edilebilir ve pompaya tek perkutan kateter ile sağ abdominal duvardan bağlanabilir. Tromboembolizm oranı %10'dur, cihazın transplantasyonundan sonra hastaya heparin veya warfarin verilmesi gerekir.

- **The HeartMate**. İmplant edilebilen bir pompadır, Pnömatik veya elektriki olarak itici plakaları hareket ettiren pompayı çalıştırır. Kanülleri Novacor'a benzer. 9L/dk volum sağlar. HeartMate'nin iç yüzeyi tromboembolizm riskini azaltmak için psödointimal tabaka sağlayarak tasarlanmıştır. Teoride antikoagülasyona ihtiyacı yoktur. Fakat birçok hasta antitrombosit ilaçlar almıştır. Vücut yüzeyi $>1.5 \text{ m}^2$ olan hastalar için tasarlanmıştır.

- **Thoratec**; parakorporel sistemdir, sol, sağ veya biventriküler destek için kullanılmıştır. Sistem vücut dışında olduğundan vücut yüzeyi $\leq 1.5 \text{ m}^2$ olan hastalarda kullanılabilir. Hareketi ve akım hızı kısıtlıdır (maksimum atım hacmi 65 mL ve akım hızı 7.2 L/dk'ya ulaşır). Sistemik antikoagülasyon gerekir.

- **CardioWest TAH**; doğal kalp ve destek sağlayan cihazlar çıkarıldıktan sonra takılır. Oldukça büyük bir cihazdır, hastanın vücut yüzeyi $>1.7 \text{ m}^2$ ve anteroposterior göğüs mesafesi $>10 \text{ cm}$ olmalıdır. Bu cihaz transplantasyona köprü olarak onaylanmıştır. Bir başkası, TAH Abiomed'dur geliştirilme evrelerindedir. Cihaz küçük olduğundan mobilite imkanı sağlar.



ŞEKİL 14. The MicroMed DeBakey yardımcı cihazı. İnsan santrifüjü. Titanyum aksiyal pompa (A). SV'nin apeksine (C), inen aort yolu ile bağlanır (C). İnen aorta çıkış grefti intratorasik doppler probu ile gider (D). Pompanın motor kaplosu ve probun teli sağ iliyak çıkıntından dışarı alınır (E) ve kontrol sistemine bağlanır (Am J Cardiol 2005;96 suppl: 34L- 41L).

- **Total olarak implante edilebilen cihazlar:** The Arrow LionHeart LVD-2000 ve Novacor-II geliştirilmektedir.
- Aksiyal akım pompaları Jarvik 2000, HeartMate – II, ve the MicroMedDeBakey sürekli nonpulsatil kan akımı oluşturur döneç bıçaklı küçük pompadır (Şekil 14). Döneçin mil yatağı kan ile direk temas eder. Bununla birlikte MicroMed ve HeartMate'in, SV apeksine takılan kanülle içeriye kan akışı vardır, the Jarvik intraventrikülerdir, giriş kanülü bertaraf edilmiştir. Böylece, intraventriküler pozisyonu greftin girişte katlanması, trombozis ve giriş greftinde pannus teşekkülü ve septum veya kalbin lateral duvarı ile girişin obstrüksiyonu elimine etmiştir. Çıkış kanülü inen aortaya bağlanmıştır. Küçük büyüklüğü Jarvikin cerrahi ile sol torakotomi ile takılmasına olanak sağlar (kardiyopulmoner bypass ile birlikte veya onsuz).
- The MicroMed ve HeartMate –II, sternotomi gerektirir ve küçük abdominal cebe implante edilir. Aksiyal akım pompası, SV fonksiyonunu artırdığından gerçek anlamda LVAD'dır. Pompa optimal olarak 8000 ve 12,000 rpm hızında işler ve doğal ventrikülün kanı aortik kapaktan fırlatmasını sağlar, kan akımına biraz pulsatile verebilir. Bu şekilde 5-7L/dk'ya kadar akım oluşturabilir. Ancak, inen aortada yetersiz kan akımının en büyük problemi, trombus teşekkülü ve olası embolik inme riskidir. Yeni nesil cihazlar heparin-kaplı yüzeylerden yapılmaktadır.

VAD'ların Kontrindikasyonları

1. Kontrolsüz sepsis.
2. VAD (ventriküle yardımcı cihaz: Ventricular Assist

Device) takılmadan önce aort kapak yetersizliğinin düzeltilmesi gerekir. Çünkü kanın regürjitasyonu çıkış kanülünden geri SV'ye sızar, cihazın debisini kısıtlar, doğal ventrikülün dolumunu azaltır.

3. Mekanik protez kapakların biyoprotezler ile değiştirilmesi gerekir, VAD takılmasından önce antikoagülasyon ihtiyacını önlemek için.
4. Hiperkoagülabil durumlar, antikoagulan gerektirmeyen VAD'ların takılması için engel teşkil etmektedir.
5. Aortik anevrizma veya diseksiyon çıkan aortaya giriş kanülünün optimal yerleştirilmesini etkileyebilir.
6. Kanama diyatezleri.
7. Patent foramen ovale veya ASD, VAD'ların implantasyonundan önce sağ-sol şanti ve paradoks embolileri önlemek için kapatılmalıdır.
8. Serebrovasküler olay (yakında veya gelişmekte olan).
9. Çoklu organ yetersizliği.
10. Metastatik tümörler mutlak kontrindikasyondur.

LVAD'lerin Kötü Sonuçlarının Öngörünleri

(Griffin BP. Topol EJ. Manual of Cardiovascular medicine. Wolters & Kluwer. 2009. s.167)

- Yaş
- Sağ ventrikül yetersizliği
- İdrar debisi <30 mL/saat
- Santral venöz basınç >16 mmHg
- Mekanik ventilasyon almak
- Protrombin zamanı > 16 saniye; VAD düşünülenlere sıklıkla operasyon öncesinde genellikle yüksek dozda K vitamini verilir
- Reoperasyon
- Kaşeksi sendromu

Kardiyak Transplantasyon Köprü Olarak LVAD Desteği için Hasta Seçim Kriteri

(Griffin BP. Topol EJ. Manual of Cardiovascular medicine. Wolters & Kluwer. 2009. s.169):

1. Kardiyak transplantasyon için uygun yaş üst sınırı 70 yaş
2. Alt yaş sınırı cihazla uyum sağlayacak hasta büyüklüğüne göre belirlenir
3. Kardiyak transplantasyona elverişli aday
4. Kalp vericisi sağlanmadan önce korkulan (beklenen) ölüm riski; maksimal inotropik destek ve/veya İABP'de kötüleşme kanıtları
5. Genel hemodinamik kılavuzlar
 - Kardiyak indeks < 1.8 L/dk/m²
 - Sistolik arteriyel kan basıncı <90 mmHg
 - Uygun farmakolojik tedaviye rağmen PKUB >20 mmHg
6. Transplantasyon ve olası uzun süreli LVAD desteği için yeterli psikolojik kriterler ve eksternal psikososyolojik destek

7. Hasta ve ailesinden bilgi ve rıza alınması
8. Sabit pulmoner hipertansiyon olmaması (pulmoner vasküler direnç >6 Wood ünite olmalı)
9. Geriye-dönüşümsüz böbrek veya karaciğer yetersizliği olmaması (LVAD desteğinin mevcut renal veya hepatik disfonksiyonu geriye döndürmesi beklenmez)

2009'da LVAD'ler Görüş: Hangisi hangi hastaya:

Refrakter KY'de dolaşımın VAD'ler (ventricular assist device) ile mekanik desteği artmıştır. Bunun sebebi öncelikle genişleyen indikasyonlardır, örneğin; KY ve şok için geliştirilen geçici ve uzun-dönem destek sağlamak için yeni tip cihazlar.

Pulsatil volumun yerini değiştiren pompalardan devamlı akım pompaları geliştirilmiştir, bunlar tümüyle uzun süreli pompalar olarak biçimlendirilmiştir (**Şekil 15**). Bu yeni tip pompalarda ileriye atılan önemli adım büyüklük ve ağırlıklarının anlamlı küçülmesidir, buna bağlı olarak; pompa ile ilişkilendirilmiş olumsuz olaylar azalmış, sağ kalım, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite de düzelmiştir.

Yakın geçmişteki Heart-II çalışmasında; hastaların yarısı inotrop-bağımlı olmasına rağmen, %84'ü LVAD ile başarılı ile desteklenmeye devam ederek veya transplantasyona giderek hayatta kalmıştır. Bu sonuçlar pulsatil pompalar ile bildirilenlerden daha üstündür.

Bu cihazlar günümüzde akut kardiyojenik şokta tedarik edilebilmektedir; kateter laboratuvarında perkutan veya cerrahi sternotomi ile yerleştirilebilmektedir. Bu geçici cihazlar sadece birkaç gün destek sağlayabilir: (1) Doğal kardiyak fonksiyonun iyileşmesi yeterli düzeyde değerlendirildikten sonra destek kesilmeli veya (2) şokun stabilizasyonu ve iyileşmesine göre uzun-süreli desteğe uygun cihaz ile değiştirilmesi sağlanmalı, tipik olarak kalp transplantasyonuna kadar destek.

TABLO 2. Hangi hastaya hangi cihaz takılmalı

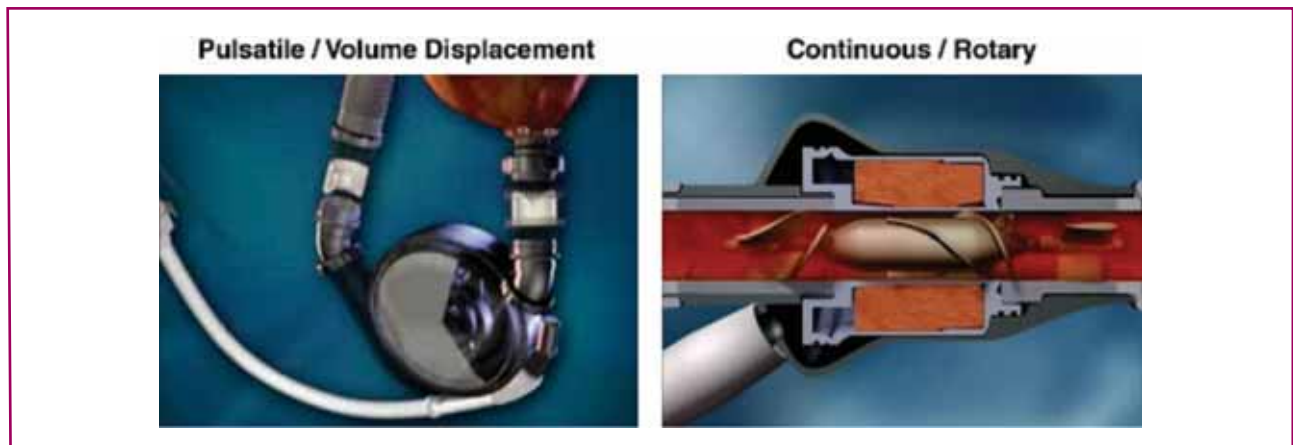
Özellik	Pulsatil	Devamlı Akım
Obez	Evet	Evet
İnce	Tartışmalı	Kolay
Kadın	Kısıtlı	İyi sonuç
BTT	İyi	Daha iyi
DT	Fair	Pending
Şok	İyi	İyi-iyi gibi
SğV yetersizliği	Fair	Az-iyi
Reversible	Az-iyi	Az-iyi
Prostetik kapak	Takılır	Takılır
SğV: Sağ ventrikül		

Perkutan cihazların avantajları; implante edilme hızı, cerrahiye gerek olmaması, cerrahi cihazlar daha fazla kan akımı sağladıklarından muhtemelen şok ve organ fonksiyonlarında daha hızlı iyileşme sağlayabilirler. Sağlanabilen maksimum akım (debi) aralığı perkutan cihazlar ile 2.5-3.5 litre, cerrahi olarak takılan geçici cihazlar ile 5-6 litredir.

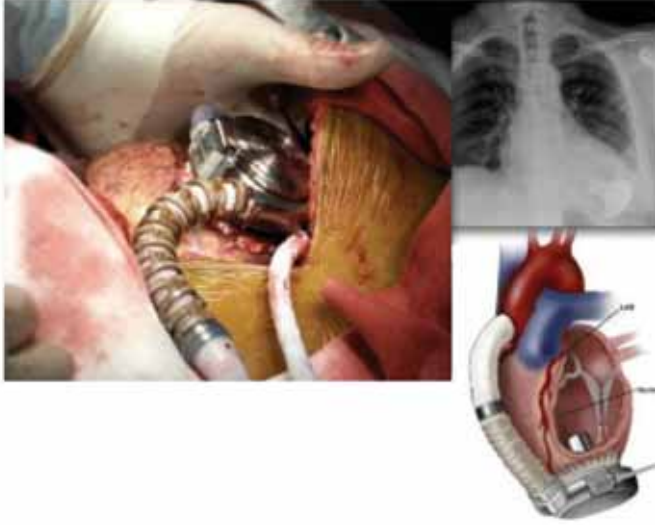
LVAD'lerin major kullanımı uzun-süreli destek içindir (aylarca hatta yıllarca), verici kalbi sağlana kadar; "transplantasyona-köprü" olarak. Yakın zamana kadar en sık kullanılan cihazlar volum boşaltmak için biçimlendirilen pulsatillerdir. Kısa süreli destek için bunlar çok etkilidirler, fakat bunların suboptimal sürekliliği vardır (prostetik kapaklar veya dayanıklılığa bağlı çoklu hareketli bölümlerinin yetersizliğine bağlı).

Transplantasyon adayı olmayan hastalarda uzun süreli kullanımının süreklilik problemi gösterilmiştir. Pompaların %50'den fazlasını 18 aylık destek ile değiştirmek gerekmiştir.

Optimal LVAD ile bireysel hasta uyumu zamanla çözülecektir, yeni "ikinci-jenerasyon" sürekli akım pompaları çok yönlü olup, yaklaşık her tip hastayı her indikasyonda etkin olarak destekleyicidir (**Tablo 2**). Bu yeni



ŞEKİL 15. Uzun dönem destek için pulsatil veya devamlı akım LVAD'ler. Değişik rotar hızı akım/debiyi artırabilir ve ventrikül boyutu ve volumunu değiştirebilir. (www.Cardiosource.com/Left ventricular assist device. 2009)

Perikard Boşluğuna Yerleştirilir**Olası Faydaları**

Pompa cebi ve abdominal cerrahi yoktur

Kısa takılma süresi

Girişimin invazifliği ve kompleksliği azalmış

Kısalmış iyileşme süresi

ŞEKİL 16. Heart Ware dönem pompa. (www.Cardiosource.com/LVAD's)

pompaların bir avantajı da büyüklüklerininin anlamlı küçülmesidir, bu şekilde kadınlarda (geçmişte büyük pompaların kullanımının kısıtlı olduğu özellikle vucut yüzeyi küçük kadınlar) kullanıma prevalansı daha yüksektir. Vucut yüzeyi küçük kadınlar, büyük erkek ve kadınlar kadar iyi desteklenmiştir (destek sırasında veya kalp transplantasyonundan sonra da).

Günümüzde sürekli akım pompaları ile VAD adayları için vucut yüzeyi alanının alt sınırı düşürülmüştür (1.5' den 1.3 m²'ye).

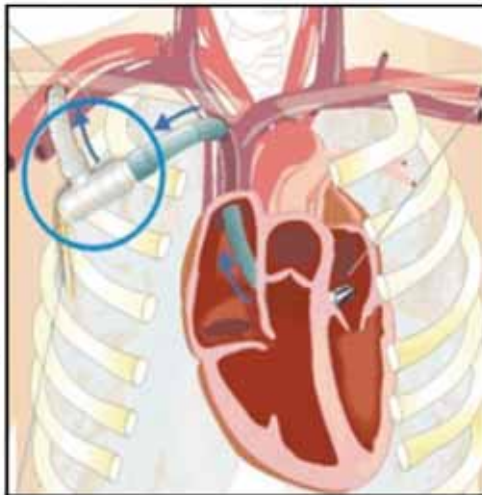
En yeni Heartware HVAD döner pompadır (**Şekil 16**). Bu cihaz emsalsiz olup, diğer sürekli akım pompa-

larından daha küçüktür, daha önemlisi cihaz tümüyle perikardiyumun içine yerleştirilebilir böylece cerrahi olarak yaratılan cebe ihtiyaç yoktur. Bu özelliği geç pompa-cebi enfeksiyonuna bağlı geç komplikasyonları azaltır. Perikardiyum, kanülün SV kavitesinde güvenilir ve sabit durmasını da sağlar (cihaz şimdilerde birleşik devletlerde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır).

Yeni ikinci-jenerasyon devamlı akım LVAD'lerinin bir diğer avantajı sessiz çalışmasıdır (Pulsatil pompaların "böğürme" sesi olmayan). Sadece bir hareketli parçası vardır, döneç (rotor); tasarlanmış sürekliliğinde büyük düzeltme sağlanmıştır (değiştirilmeden 5-10 yıl). Kötü

Erişkinler için Minyatür LVAD Gelişimi

Circulite



ŞEKİL 17. Erişkinler için geliştirilen minyatür VAD (www.Cardiosource.com.2009/LVAD's)

süreklilik VAD'lerin major mortalite ve morbidite sebebidir ve bunun düzeltilmesi uzun-süreli sonuçların en önemli yardımcısıdır (Heartmate-II DT).

Küçük pompaların vücut yüzeyi büyük hastalarda yeterli olup olamayacağı sorulmaktadır Heartmate-II pompası ile desteklenenlerin vücut yüzeyi 1.4-2.7 m² 'dir; pompanın daha büyük hastalara eşit olarak sonuçları iyi bulunmuştur, fonksiyonel kapasite için akım yeterlidir. VAD desteği döneminde son-organ disfonksiyonu ve diğer komorbidler anlamlı düzelmiş (%13'ünün renal fonksiyonu yeterli düzelmiştir veya pulmoner hipertansiyon ile transplantasyona gitmeyi başarmıştır, bir yılda sağ kalım %88).

Birçok yeni cihaz vardır, örneğin **Circulite pompa (Şekil 17)**. Çok küçük olup, kalp pil cebi gibi lokal cerrahi insiyon ile yerleştirilmektedir 2-2.5 litre akım sağlamaktadır, hastalık ilerleyip daha fazla akıma ihtiyaç göstermeden önce kullanılmak için biçimlendirilmiştir.

KARDİYAK TRANSPLANTASYON

Günümüzde, son-evre kalp hastalığındaki seçilmiş hastalarda, iyi saptanmış tedavi seçeneğidir. Başka alternatif olmayan hastalara sunulmaktadır; kardiyak transplantasyon ile sağkalımın uzatılma şansı ve yaşam kalitesi düzeltilebilir. Fakat, **tedavi edici prosedür olarak algılanmamalıdır**.

Bununla birlikte primer problemi KY olan hasta başarılı transplantasyon ile teselli olabilir, fakat bundan sonra kronik immunosupresyonun sekonder etkilerinden dolayı yeni başlayan muhtelen uzun süreli komplikasyonlar hastanın primer sorunlarıdır.

UNOS (*united Network of Organ Sharing*), ulusal organizasyondur, birlikte lokal organ-edinme ajanslarının ve transplantasyon bekleyenlerin listesini bulundurur; bu süreçte olası organ vericisini değerlendirmeye başlar ve verici tanımlandığında organı ayırır ve transplantasyon sürecinin tüm alanlarında yıllık istatistikler derler.

Diğer kayıtların verilerine dayanarak, dünya genelinde her yıl >4,000 kalp transplantasyonu yapılmaktadır. 1990'dan beri, listede kardiyak transplant bekleyen hastaların sayısı ABD'de bunun iki katıdır. Vericilerin kıtlığı, her yıl 1.5-3.0 kat hasta verici iken (son-evre KY gelişmesi ile) kardiyak transplantasyon için listeye girmektedir. 2001 yılında listede bekleyenlerin yıllık mortalitesi %15'dir, bu son 10 yılda giderek azalmıştır (muhtemelen, son-evre konjestif KY'deki medikal tedavilerin düzeltilmesi ve İCD kullanımının artmasından). Yıllık transplantasyon sayısı da azalmıştır, ancak bekleme süresi giderek devamlı uzamaktadır.

UNOS 2003-2004 verilerinde mediyen bekleme süresi; status -1A için: 49 gün, status -1B için: 77 gün, ve status -2 hastalar için: 308 gündür. Bu sonuçlar yanıltıcıdır; örneğin, farklı kan grubu tiplerinde; tip -O kan grubu hastalar diğerlerine göre anlamlı olarak daha uzun bek-

lemektedir. Tip -O kan grubunda status -2 hasta transplantasyon için tartışmasız >2 yıl beklemektedir.

Erişkin kardiyak transplantasyon primer indikasyonu son 5 yılda iskemik (%42) ve noniskemik (%46) kardiyomiyopati arasında ayrılmıştır. Diğerleri; valvüler kapak hastalığı (%3), erişkin konjenital kalp hastalığı (%2), tekrar-transplantasyon (%2).

Transplantasyon sonuçları ise daha yaşlı ve ağır hastalara rağmen giderek iyileşmeye devam ediyor. Son 5 yıla kıyasla intravenöz inotropik destek alan hastalar azalmıştır (%44'den %34'e). Transplantasyon zamanında hastaların daha fazlası (%30) mekanik dolaşım desteğindedir (5 yıl önce sadece %15 hasta mekanik dolaşım desteği alıyordu).

2004 verilerine göre UNOS statusu ile sağkalım oranı: status -1A hastalarda, 1 yılda %85.7, 3 yılda %75.2, 5 yılda %68.8.

Status -1B hastalarda, 1 yılda %87.3, 3 yılda %80.3, 5 yılda %72.7.

Status -2'deki hastalarda ise, 1 yılda %90.6, 2 yılda %81.8, 5 yılda %74.

Kardiyak Transplantasyon İndikasyonları

- Hasta konjestif KY'nin optimal tedavisinde olmalıdır.
- Konjestif dekompanse KY'nin geri-dönüşümlü sebepleri ekarte edilmelidir (hipotiroidizm, taşikardinin-yönettiği kardiyomiyopati, alkol bağımlılığı, uyku apnesi, hipertansiyon ve ilaçlara uyumsuzluk).
- Dekompanse konjestif KY'nin cerrahi ile geri-dönürülebilir sebepleri (valvüler kalp hastalığı, geniş iskemik veya canlı alanı sulayan revaskülarize edilmemiş koroner arter hastalığı, rezeksiyon ile tüm hemodinamiği düzelen SV anevrizması gibi hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati dışlanmalıdır).
- Hasta çok hasta veya CRT'ye aday değilse, alternatif olarak CRT semptomların düzeltilmesinde veya alttaki patolojinin ilerlemesinin durdurulmasında yetersiz kalmışsa.
- Şayet önceki kriter karşılanmışsa, kardiyak transplantasyon indikasyonu aşağıdakiler ile değerlendirilmelidir:**
 - Mekanik destek ihtiyacı olan kardiyojenik şok (LVAD veya İABP).
 - Kardiyojenik şokta hemodinamik stabilizasyon için devamlı İV inotropik tedavi gerekenler.
 - NYHA sınıf -III veya -IV KY semptomları, özellikle kötüleşme ilerliyorsa.
 - Tekrarlayan yaşamı-tehdit eden SV aritmileri: İCD takılması ve antiaritmik ilaç tedavisine rağmen (amidarone'a) veya uygunsa kateter ile ablasyona teşebbüs etmek.
 - Son-evre kompleks konjenital kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon olmayanlar.
 - Olası medikal veya cerrahi tedavi seçenekleri olmayan refrakter angina.

Kardiyak Transplantasyonun Ekarte Edilme Kriterleri

(Griffin BP. Topol EJ. Manual of Cardiovascular medicine. Wolters & Kluwer. 2009. s. 167)

- Geriye dönüşümsüz pulmoner parenkimal hastalık.
- Böbrek disfonksiyonu: Kreatinin $>2.0-2.5$ veya kreatinin klirensi $<30-50$ mL/dk (kombine kalp-böbrek transplantasyonuna kadar).
- Geriye-dönüşsüz karaciğer disfonksiyonu (kombine kalp-karaciğer transplantasyonuna kadar).
- Periferik ve Serebrovasküler obstrüktif hastalık.
- İnsülin-bağımlı diyabet ile son-organ hasarı.
- Akut Pulmoner embolizm.
- Geriye-dönüşsüz pulmoner hipertansiyon (vazodilatörlerden sonra >4.0 Wood ünitesi).
- Psikososyal instabilite veya madde bağımlılığı.
- Malinite hikayesi ve tekrarlama olasılığı.
- İlerlemiş yaş (>70 yaş).
- Ciddi obezite.
- Aktif enfeksiyon.
- Ağır osteoporoz.

2009-AHA/ACC Kardiyak Transplantasyon Endikasyonları

(2009 Focused Update Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults)

(Circulation 2009; 119:e391-e479.)

Uygun hastalarda mutlak endikasyonlar:

KY'ye bağlı hemodinamik bozulma:

Refrakter kardiyojenik şok

- Yeterli organ perfüzyonunu sürdürmek için İV inotropik desteğe bağımlı olduğu gösterilmiş
- Anaerobik metabolizma ile elde edilen zirve VO_2 <10 mL/kg/dk
- PKG veya ACBG'ye ikna edilemeyen rutin aktiviteyi kısıtlayan iskemiyin ağır semptomları.
- Tüm tedavi modellerine refrakter tekrarlayan ventriküler aritmiler.

Rölatif endikasyonlar:

- Zirve VO_2 $11-14$ mL/kg/dk (veya öngörülenin %55'i) ve günlük aktivitelerde önemli kısıtlanma.
- Diğer girişimler için ikna edilemeyen tekrarlayan anstabil iske mi.
- Hastalarda Medikal tedaviye uyumsuzluğuna bağlı olmayan sıvı dengesi/renal fonksiyonun tekrarlayan anstabilitesi.

Yetersiz endikasyonlar:

- Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.
- KY'nin fonksiyonel sınıf –III veya –IV semptomlarının hikayesi bulunması.
- Diğer endikasyonlar bulunmadan, Zirve VO_2 >15 mL/kg/dk (öngörülenin $>\%55$ 'i).

ESC-2008 Kalp Transplantasyonu ve LVAD Önerileri

(ESC Guidelines for the diagnosis and the treatment of acute and chronic heart failure 2008. European Heart Journal 2008; 29: 2388-2442)

- Son-evre KY'de kalp transplantasyonu kabul edilmiş tedavidir. Transplantasyon ile sağkalım, egzersiz kapasitesi, işe dönüş ve yaşam kalitesi açılarından düzelme sağlandığı konusunda görüş birliği bulunmaktadır (Sınıf I tavsiye).
- Şiddetli KY semptomları olan, prognozun kötü olduğu ve alternatif tedavi şekilleri bulunmayan hastalarda kalp transplantasyonu düşünülmelidir.
- LVAD teknolojisi ve yapay kalp geliştirmede hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. LVAD'ler ve yapay kalpler ile ilgili güncel indikasyonlar transplantasyona köprüleme amaçlı yaklaşım ve akut şiddetli miyokardit tedavisidir (Sınıf –IIa tavsiye).
- Yeterli deneyim bulunmamasına rağmen, kalıcı herhangi bir girişim planlanmaması durumunda bu cihazların uzun süreli kullanımı üzerinde durulabilir (Sınıf –IIb tavsiye).
- AHA- 2009 KY kılavuzunda, çok iyi seçilmiş refrakter son-evre KY'de, hesaplanmış 1 yıllık mortalite >550 olanlarda; kalıcı veya "destinasyon" tedavisi için LVAD'lerin düşünülmesi makul bir yaklaşımdır (Sınıf IIa tavsiye).

ULTRAFİTRASYON

Seçilmiş bazı hastalarda aşırı sıvı yüklenmesi (pulmoner ve/veya periferik ödem) ve diüretiklere yanıt vermeyen semptomatik hastalarda hiponatremiyi düzeltmede düşünülmelidir (bakınız Bölüm 1.2, 2.1).

Yalnız geçici yarar sağladığını düşündüren kanıtlar olmasına karşın, daha yeni çalışmalarda kalıcı bazı etkiler gösterilmiştir. Uygun seçme kriterleri henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, teknik ilerlemeler ultrafiltrasyonu kolaylaştırmıştır.

Refrakter kalp yetersizliği kanıtlanmış hastalarda UF'nin konjestif KY'nin geleneksel tedavi yaklaşımını değiştirebileceğine inanılmaktadır. Bu cihazlar ve tekniğin dekompanse konjestif KY sendromu ve tedavisinin yarattığı fenomeni kolaylaştıracağı anlamına gelmektedir (daha kısa hastane yatış süresi ve diüretik tedavisinin elektrolit bozukluklarının bertaraf edilmesi gibi).

Kılavuzlarda KY Tedavisinde UF Kullanımı

- ACC/AHA (Circulation 2005;112:e154-e235): Şayet böbrek disfonksiyonun derecesi ciddi ise veya ödem tedavisi dirençli duruma gelmişse, ultrafiltrasyon

veya hemofiltrasyon sıvı retansiyonunu kontrol edebilmek için gerekebilir. Bu tedavi modeli anlamlı klinik faydalar sağlayabilir ve standart dozda loop diüretiklerine cevaplılığı yeniler ve onarır.

- **CCS (Canadian Cardiovascular society)** (*Can J Cardiol* 2007;23: 21-45): Oldukça seçilmiş hastalarda, intermitan yavaş sürekli venöz ultrafiltrasyon düşünülebilir. Bu girişim, nefrologist veya UF kullanma deneyimi olan ve bu ortamda hastaları yakından gözleyen uzman doktorlar ile konsültasyon edilerek yapılmaktadır.
- **ESC** (*Eur Heart J* 2005;26: 1115-40): Kronik KY'de, UF, farmakolojik tedavilere dirençli aşırı hidhidrasyonu ve pulmoner ödemi çözebilir. Ağır hastaların çoğu geçici olarak rahatlar. Akut KY'de, ultrafiltrasyon veya diyaliz şayet diğer stratejiler etkisiz ise düşünülebilir.
- **ESC-2008** (*Eur Heart J* 2008;29:2388-2442): UF seçilmiş bazı hastalarda aşırı sıvı yüklenmesini ve diüretiklere yanıt vermeyen semptomatik hastalarda hiponatremiyi düzeltmede düşünülmelidir (Sınıf IIa).

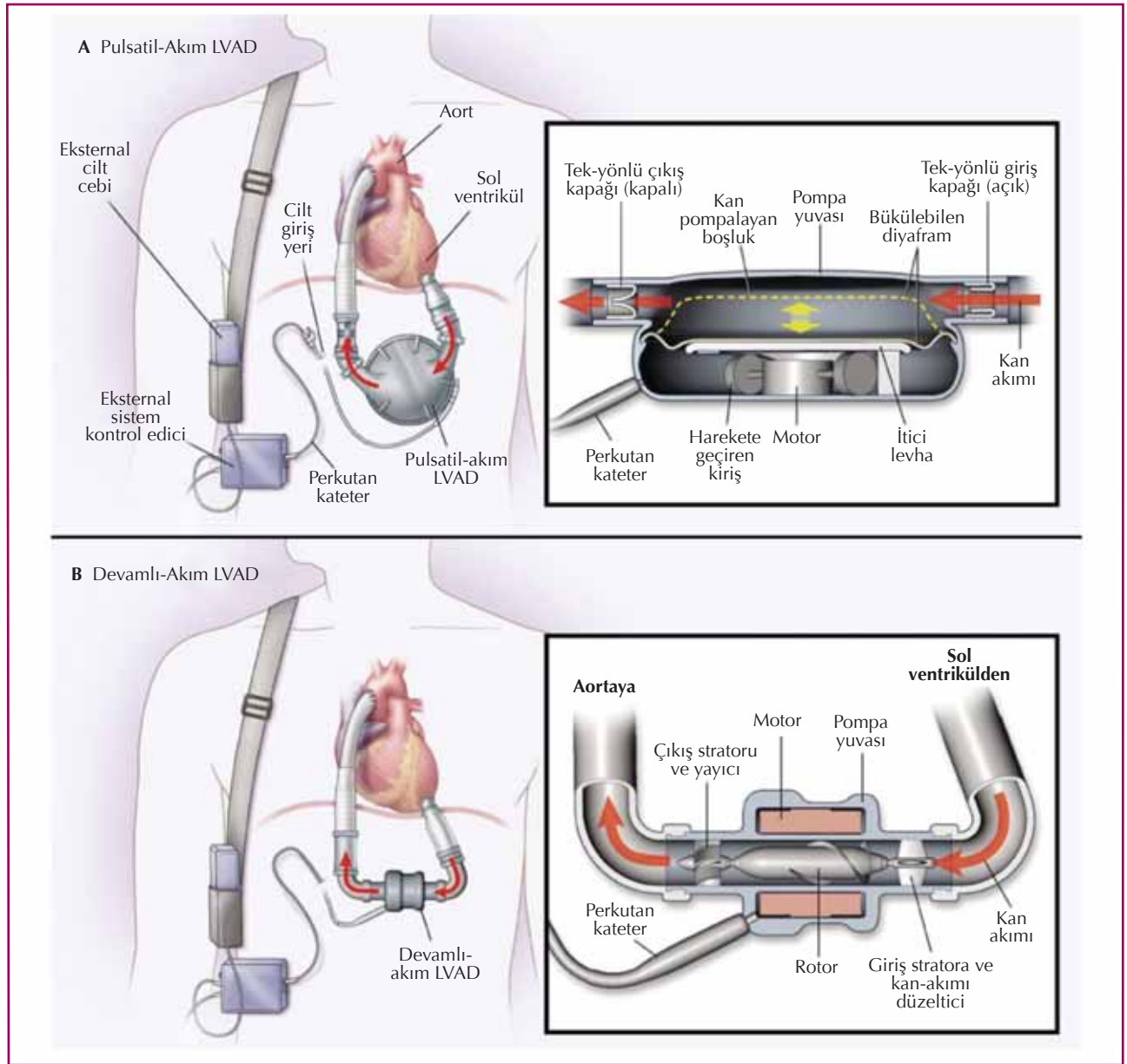
SON DAKİKA:

Sürekli-akım SV yardımcı cihaz ile tedavi edilen İleri-KY:
(*HeartMate II Investigators.NEJM* 2009;361:2241-2251)

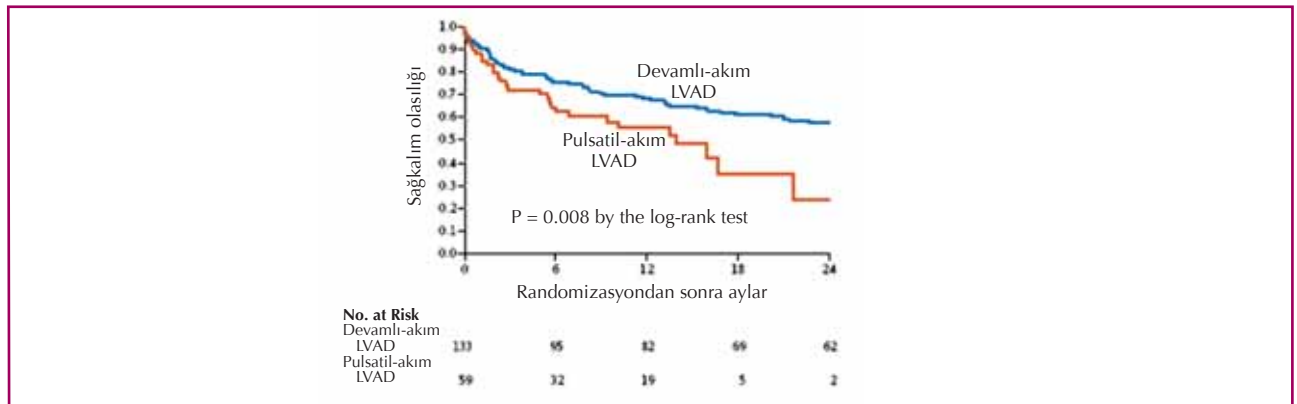
Transplantasyona uygun olmayan hastalar (ortalama yaş 64, SVEF %17 ve hastaların %80'ini intravenöz inotropik almakta) devamlı-akımlı cihaz (DAC) takılmasına veya güncel kanıtlanmış pulsatil-akımlı cihazı (PAC) gitmiştir (**Şekil 18**). Toplanmış rimer sonlanma noktası (sekelli inme ve cihazın yeniden ameliyatı tamiri veya değiştirilmesi) DAC ile PAC ile daha fazla daha fazla hastada bulunmuştur. DAC hastalarında 2 yılda sağ kalım daha üstün bulunmuştur (%58, %24), (**Şekil 19**). Yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitenin düzelmesi heriki grupta anlamlı olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Tonessen T, Knudsen KW. Surgical left ventricular remodeling in heart failure. The European Journal of Heart Failure 2005;7: 704-709.
2. Vitali E, Colombo T, Bruschi G, Garatti A, Claudio Russo C, Lanfranconi M, Frigerio M. Clinical Scenarios for Circulatory Mechanical Support in Acute and Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 2005;96 [suppl]:34L-41L
3. Stefan Klotz A.H. Danserb J, Burkhoff D. Impact of left ventricular assist device (LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process. Progress in Biophysics and Molecular Biology 97 (2008) 479-496.
4. Aaron S. Blom, DO, Acker MA. The Surgical Treatment of End-Stage Heart Failure. Curr Probl Cardiol 2007;32:553-599.
5. Lemos PA, Cummins P, Lee C, Degertekin M, Gardien M, Ottervanger JP, Vranckx P, Pim de Feyter, Serruys P W. Usefulness of Percutaneous Left Ventricular Assistance to Support High-Risk Percutaneous Coronary Interventions. The American Journal of Cardiology 2003 ;91: 479-81.
6. Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine. Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins. 2009.p. 161-191
7. McMurray V, Pfeffer MA. Heart Failure Updates. Martin Dunitz. Francis Group Plc.2003.0. 241-261
8. Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS. Churchill Livingstone. 1997.p. 775- 853
9. Guidelines on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2007;28: 230-68
10. 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). European Journal of Heart Failure 10 (2008) 933-989
11. Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure Vol. 12 No. 1 2006 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, International Society for Heart and Transplantation, Lungdoi: 10.1016/j.jacc.2008.11.009 published online Mar 26, 2009; J.



ŞEKİL 18. Sol ventriküle yardımcı cihazlar (LVAD). Panel-A'da Pulsatil-akımlı, Panel-B'de Devamlı-akımlı LVAD'ler (NEJM 2009;361: 2241-2251)



ŞEKİL 19. LVAD (sol ventrikül yardımcı cihazlar) ile tedavi edilmiş hastalarda Kaplan-Meier ile hesaplanmış sağkalım. (NEJM 2009;361:2241-2251)

BÖLÜM 1.9

Kalp Yetersizliğinde Ekokardiyografi

Uzm. Dr. Yelda Tayyareci – Prof. Dr. Saide Aytekin

Kalp yetersizliği (KY) kalbin, vücudun metabolik gereksinimini karşılayabilmesi için yeterli miktarda kanı pompalayamaması veya ancak dolum basınçları ile pompalayabildiği fizyopatolojik tablo olarak tanımlanabilir.^{1, 2, 3} Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun (ESC) 2008 yılında yayınladığı kılavuzda ise KY tanımında; (1) kalp yetersizliğinin tipik semptom ve belirtilerinin bulunması, (2) istirahatte veya egzersiz sırasında tipik nefes darlığı veya yorgunluk olması, (3) ayak bileklerinde şişlik veya akciğer konjesyonu gibi vücutta sıvı birikimi bulgularının varlığı, (4) istirahatte kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğuna işaret eden objektif bulguların bulunması, kriterlerinin varlığı aranmaktadır⁴ (**Tablo 1**).

Konjestif kalp yetersizliği (KKY), artan sıklığı, hastaneye yatış oranları, tedavi maliyeti ve yüksek mortalitesi ile günümüzde Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinde temel bir sorun haline gelmiş bir kalp sendromudur. Bu sendrom, ABD'de toplumun yaklaşık %2'sini, Avrupa toplumlarında ise %0,4-%2'sini etkilemektedir.^{1, 2} Amerika Birleşik Devletleri'nde yakla-

sık 5 milyon insanın KKY tanısı ile izlendiği ve bu hasta grubuna her yıl 550.000 kişinin eklendiği bildirilmektedir.⁵ Ülkemizde bilindiği kadarı ile, şu anda sürmekte olan çalışmalar dışında, KY sıklığı ve yaygınlığı ile ilgili bir veri mevcut değildir. Ancak, TEKHARF çalışması⁶ verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi KY ile seyredabilen hastalıkların sık olarak görülmesi, KY sıklığının da yüksek olacağını düşündürmektedir.

Kalp yetersizliğinin etiyolojisi ne olursa olsun önemli olan, sol ventrikül (SV) sistolik disfonksiyonu semptomatik hale gelmeden önce koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Bu da ancak KY'nin erken tanısı ile mümkün olabilmektedir.

Kalp yetersizliği; koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları ve kalbin primer miyokardiyal bozuklukları gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir.¹ Tüm bu etiyolojik nedenler, temel olarak SV'de ilerleyici bir dilatasyona, ya da hipertrofiye neden olarak küresel bir "remodeling"e (yeniden biçimlenme) neden olmaktadır. Bu morfolojik değişim, miyokard dokusu üzerinde daha fazla bir stres yaratarak, duvar gerilimini artırmakta ve bu da mitral yetersizliğinin oluşumuna ve şiddetlenmesine yol açmaktadır.

Mitral yetersizliğindeki bu artış, bir kısır döngü oluşturarak SV dilatasyonunun artışına ve kalp kasının kasılmasında zayıflığa neden olur.² Kalp yetersizliği patogenezinde meydana gelen bu yapısal bozukluklar semptomların ortaya çıkışından çok daha önce meydana geldiği için yeni KY kılavuzları erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamaktadır. Kaldı ki, bu gerçek henüz 1933 yılında Sir Thomas Lewis tarafından yazılmış kalp hastalıkları kitabında yer alan "*kardiyovasküler tıbbın temeli KY'nin erken tanınmasıdır*" cümlesi ile de örtüşmektedir.²

İki boyutlu ekokardiyografi, güvenilir olarak ventrikül fonksiyonlarını değerlendirebilen girişimsel olmayan bir yöntem oluşu ve altta yatan yapısal kalp hastalığını ortaya koyabilmesi ile günümüzde KY tanısında hem Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun 2008 kılavuzunda hemde Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA)'nin yeni yayınlanan 2009

TABLO 1. Kalp yetersizliğinin tanımı

Kalp yetersizliği aşağıdaki kriterleri içeren klinik bir sendromdur:

- Kalp yetersizliğinin tipik semptomları (istirahatte veya egzersiz sırasında nefes darlığı, yorgunluk, bitkinlik, ayak bileğinde şişlik)
ve
- Kalp yetersizliğinin tipik bulguları (taşikardi, taşipne, taşipne, akciğerde raller, plevral efüzyon, jugüler venöz basınç artışı, periferik ödem, hepatomegali)
ve
- İstirahatte kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğunu gösteren objektif kanıtlar (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kardiyak üfürüm, ekokardiyografide anormallik, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

**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.*

TABLO 2. Kalp yetersizliği varlığını destekleyen tanı yöntemleri

Tanı Testi	Kalp Yetersizliği Tanısı	
	Varsa Destekleyici	Normal veya Yoksa Dışlayıcı
KY ile uyumlu semptomlar	++	++
KY ile uyumlu bulgular	++	+
EKO'da kalp disfonksiyonu	+++	+++
Tedaviye semptom ve bulguların cevap vermesi	+++	++
EKG		
Normal		++
Anormal	++	+
Disritmi	+++	+
Laboratuvar		
Artmış BNP/NT-proBNP	+++	+
Düşük/normal BNP/NT-proBNP	+	+++
Hiponatremi	+	+
Böbrek fonksiyon bozukluğu	+	+
Troponin'de hafif yükselme	+	+
Göğüs röntgenogramı		
Akciğerlerde konjesyon	+++	+
Düşük egzersiz kapasitesi	+++	++
Anormal solunum fonksiyon testleri	+	+
İstirahatte anormal hemodinamikler	+++	++

+ = az önemli, ++ = orta derecede önemli, +++ = çok önemli. KY: Kalp yetersizliği, EKO: ekokardiyografi, EKG: elektrokardiyografi, BNP: brain natriüretik peptid, NT-proBNP: N terminal- pro brain natriüretik peptid. 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.

kılavuzunda “**en kullanışlı, tek tanı testi**” olarak gösterilmektedir.² Bunun dışında KY'nin araştırılmasında elektrokardiyografi, göğüs röntgenogramı, böbrek fonksiyon testleri, natriüretik peptid düzeyleri gibi rutin olarak kullanılan birçok tanı testi bulunmaktadır (Tablo 2). Bunlar içerisinde son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar da artan plazma konsantrasyonları ile azalan kardiyak fonksiyonlar arasında doğrudan ilişkisi gösterilmiş olan “N terminal pro-brain natriüretik peptidleri” (NT-proBNP) ön plana çıkmaktadır.^{7,8} Yine, ekokardiyografiye yardımcı olabilecek diğer görüntüleme yöntemleri arasında solunum fonksiyon testleri, egzersiz testi, kardiyak manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi, radyonüklit ventrikülografi, koroner anjiyografi ve endokardiyal biyopsi yer almaktadır.

Kalp Yetersizliğinin Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi

Transtoraksal ekokardiyografi (TTE), iki boyutlu, “pulsed” ve devamlı “Doppler”, renkli “Doppler”, doku “Doppler”, “strain” ve “strain” rate” analizi ve üç boyutlu görüntüleme tekniklerini içermektedir. Kalp yetersizliğinden şüphe edildiğinde, ya da KY semptom veya bulgularının varlığında kısa süre içerisinde hasta-ya ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.

Ekokardiyografi, yaygın olarak kullanılan, girişimsel olmayan, maliyeti düşük ve kolay uygulanabilir bir yön-

temdir. Bu yöntemle; kalbin hemodinamik ve fonksiyonel analizinin yanı sıra, etiyolojiye yönelik kalbin yapısal bozukluğu hakkında da bilgi elde edilmektedir. Yine uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz tayini ekokardiyografi ile mümkündür. Tüm bu nedenlerle, 2008 ESC kılavuzunda ekokardiyografi, KY'nin tanısında uygulanması “**zorunlu**” tanı yöntemi olarak bildirilmiştir. Kalp yetersizliğinde ekokardiyografi ile saptanabilen genel bulgular Tablo 3’de özetlenmiştir.

Kalp yetersizliğinin tanı ve takibinde, risk ve prognoz belirlenmesinde SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile miyokard kasılma rezervinin belirlenmesi büyük önem taşır (Şekil 1). Bunların yanı sıra, son zamanlarda sağ ventrikül ve sol atrium fonksiyonlarının değerlendirilmesinin de, KY hakkında önemli bilgiler verebileceği gösterilmiştir. 2009 ACC/AHA Kalp Yetersizliği Kılavuzu’nda, KY’i hastalarında sağ ventrikül boyut ve sistolik performansı ile sol atriyum boyut ve hacim ölçümlerinin değerlendirilmesinin önemi vurgulanmaktadır.⁷ KY’nin değerlendirilmesinde tek başına TTE sıklıkla yeterli olabilmektedir. Transtoraksal görüntüleri yetersiz olan hastalarda transözofageal ekokardiyografiye (TÖE) ihtiyaç olabilir. Yine, kapak hastalıklarının detaylı incelemesi, doğumsal kalp hastalıklarının araştırılması, endokardit ve trombüs tetkikinde TÖE kullanılabilir. Ancak KY tanı ve takibinde mutlaka yapılması gereken bir uygulama değildir.

TABLO 3. Kalp yetersizliğinde saptanan genel ekokardiyografik bozukluklar

Ölçümler	Bozukluk	Klinik Sonuç
SVEF	Azalmış (<%45-50)	Sistolik disfonksiyon
SV global ve lokal fonksiyonları	Akinezi, hipokinezi, diskinezi	Miyokard infarktüsü/iskemi Kardiyomiyopati/miyokardit
Diastol sonu çapı	Artmış (>55-60 mm)	Hacim yüklenmesi Muhtemel KY
Sistol sonu çapı	Artmış (>45 mm)	Hacim yüklenmesi Muhtemel KY
Fraksiyonel kısalma	Azalmış (<%25)	Sistolik disfonksiyon
Sol atrium çapı	Artmış (>40 mm)	Artmış dolum basınçları Mitral kapak disfonksiyonu Atriyal fibrilasyon
SV kalınlığı	Hipertrofi (>11-12 mm)	Hipertansiyon, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati
Kapak yapı ve fonksiyonları	Kapak darlığı veya yetersizliği (özellikle AR veya MD)	KY'nin primer veya komplike edici nedeni olabilir. Gradyentler ve regürjitan akım fraksiyonları tayin edilmeli. Hemodinamik sonuçlar belirlenmeli. Cerrahi açıdan değerlendirme yapılmalı.
Mitral diyastolik akım profili	Erken ve geç diyastolik dolum paterninde bozulma	Diyastolik disfonksiyon
Triküspid yetersizliğinin zirve hızı	Artmış (>3 m/s)	Artmış sağ ventrikül sistolik basıncı Pulmoner hipertansiyondan şüphelenmeli
Perikard	Efüzyon, hemoperikardiyum, kalınlaşma konstriktif perikardit düşünülmeli	Tamponad, üremi, malinite, sistemik hastalıklar, akut veya kronik perikarditler,
Aort çıkış akımının hız zaman integrali	Azalma (<15 cm)	Azalmış atım hacmi
İnferiyör vena kava	Genişleme ve ters akım	Artmış sağ atriyal basınç Sağ ventrikül disfonksiyonu Hepatik göllenme

*SV: Sol ventrikül. 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.

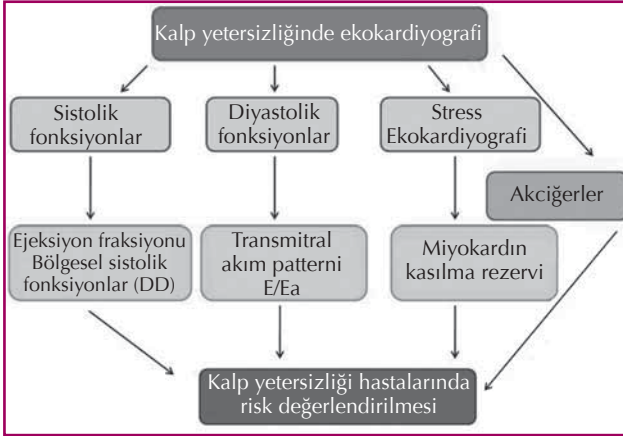
Üç boyutlu ekokardiyografi hızla gelişmekte olan yeni bir teknolojidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, SV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yer bulmaya başlamıştır.^{9, 10} Günümüzde henüz rutin uygulama içerisinde yer almasa da, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Stres ekokardiyografi ise aslında dinamik bir iki boyutlu TTE'dir. Özellikle, KY'nde iskeminin neden olduğu ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesi ve miyokard canlılığının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak, SV dilatasyonu ve dal bloğu varlığında hem özgüllüğünün, hem de duyarlılığının düşük olduğu bilinmelidir.

A. KALP YETERSİZLİĞİNDE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ EKO KARDİYO GRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Sol Ventrikül Anatomisi, Fizyolojisi ve Fonksiyonları

Sol ventrikül, göğüs kafesi içerisinde tepesi sola bakan şekilde eğik olarak konumlanmıştır. Yerleşim olarak sağ ventrikülün solunda ve arkasında, sol atriumun ise aşağısında ve önünde yer almaktadır. Anteromediyal bölümünde kendisini sağ ventrikülden ayıran interventriküler septum bulunmaktadır. Geri kalan kısmı hiçbir yapı ile ilişki içerisinde olmayıp, bu bölüm "serbest du-



ŞEKİL 1. Ekokardiyografinin KY hastalarında risk değerlendirilmesinde kullanımı: DD= Doku Doppler, E: Pulsed-wave Doppler ile erken diyastolik akım, Ea: Doku Doppler ile erken diyastolik akım

var" olarak adlandırılır. Sol ventrikül, tabanı geniş, düz ve silindirik, apeksi daha küçük ve konik şekilde olan kalın duvarlı bir yapıya sahiptir. Enine kesitlerinde, apekten tabana doğru genişleyen dairesel bir yapılandırmada olduğu görülmektedir^{11, 12} (Şekil 2).

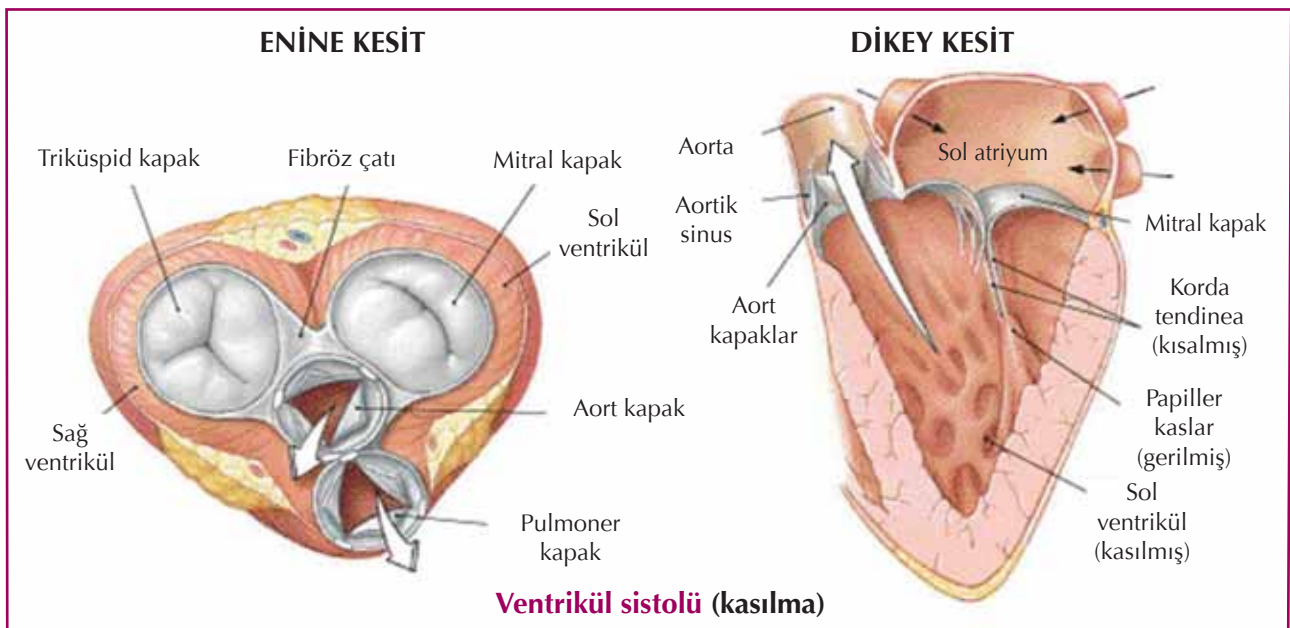
Sol ventrikül içerisinde yer alan mitral ve aort kapaklar, papiller kaslar ve apeks SV görüntülemesinde önemli referans noktalarıdır. Mitral kapak, SV tabanını "ön çıkış yolu akımı" ve "arka çıkış yolu akımı" bölümlerine ayırmaktadır. Mitral kapak, SV uzun aksının belirlenmesinde kullanılan bir referans noktası olup, SV ön-arka çapının değerlendirilmesinde de önemli bir iz düşümdür. Aort kapak ise parasternal ve apikal uzun eksen ayırımında önemli bir belirteçdir. Sol ventrikül

apeksi, apikal görüntülemelerde transdüser için önemli bir referans noktasıdır.

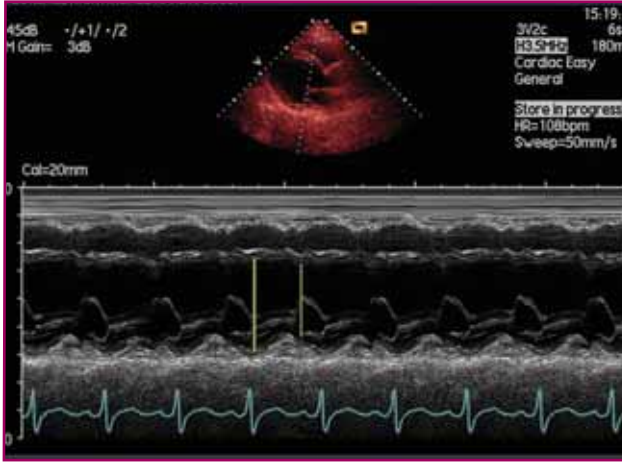
Sol ventrikülü çevreleyen duvar, 9-12 mm kalınlığında olup, sağ ventrikül duvarına göre yaklaşık 3 kat daha kalındır. Bu duvar iç içe geçmiş, kompleks bir yapı oluşturan ve üç farklı yönde hareketi sağlayan "longitudinal", "radiyal" ve "sirkumferensiyal" kas liflerinden oluşmuştur. Bu kasların kasılması ile hem ventrikülün silindirik bölümünün, hem de uzun aksının yarıçapı azalır. Ventrikülün silindirik bölümünde ki hacim azalması, ön planda "sirkumferensiyal" kas liflerinin kasılması ile sağlanır ve SV ejeksiyonundan sorumludur. Sol ventrikül uzun aksındaki kısalmanın SV ejeksiyonuna katkısı ise daha düşüktür.

2. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Kardiyak performansın değerlendirilmesinde en önemli değişkenler "preload" (ön yük), "afterload" (ard yük), miyokard kontraktilesi ve kalp hızı tarafından belirlenen SV sistolik fonksiyonlarıdır. Bu dört bileşen; kalbin periferik organların değişen ihtiyaçlarına göre, performans adaptasyonu ve KY gibi, miyokard kitlesi kaybı veya miyokard fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, kompensasyonun sağlanmasında rol oynamaktadırlar.¹³ Bu nedenle, kardiyak performansın değerlendirilmesinde birincil rolü oynayan SV sistolik fonksiyonlarının tayinidir. Sol ventrikül disfonksiyonu, ön ve ard yükteki değişiklik, miyokard kasılmasında azalma ve diyastolik dolum basınçlarında artma ile karakterizedir.¹³ Ön ve ard yükteki değişimler, SV genişliğinde artış ve geometrisinde bozulmaya yol açan, SV'ün yeniden biçimlenmesini tetikler.



ŞEKİL 2. Kalbin sistolü sırasında SV'ün ve kalp kapaklarının anatomik görünümü.



ŞEKİL 3. “M-Mod” ekokardiyografi ile SV çaplarının ve SVEF’nun ölçülmesi. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

A. İki boyutlu ve “M-Mod” ekokardiyografi:

- **Sol ventrikül çapları, hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu:**

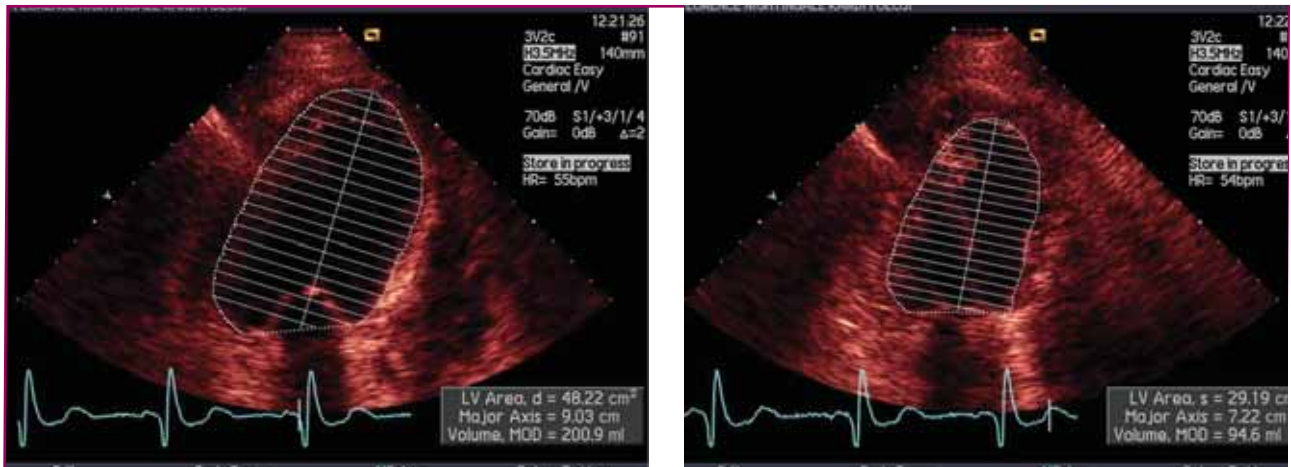
Genel olarak SV diyastolik duvar stresi; ön yük, SV sistol sonu veya ortalama sistolik duvar stresi ise, ard yük göstergesi olarak kullanılır. Sol ventrikül kasılmasındaki bozulma basınç kaynaklı indeksler olan, maksimum basınç oranı (max Dp/dt) ve sistol sonu elastikiyeti tarafından belirlenir. Sistol sonu elastikiyeti, miyokard kontraksiyonlarının değerlendirilmesinde en güvenilir değişken olarak bilinse de, ön ve ard yükteki değişimlerden önemli ölçüde etkilendiğinden, değerlendirilmesi zor bir değişkendir ve günlük pratikte nadiren kullanılır. Bu nedenle günümüzde, miyokard kontraktilesinin değerlendirilmesinde sıklıkla SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılmaktadır. SVEF’nun

hesaplanmasında, iki yöntem mevcuttur. Bunlardan birincisi, “M-Mod” ekokardiyografi ile saptanan SV diyastol sonu çapı (SVDÇ) ve SV sistol sonu çapı (SVSÇ) ölçümleri üzerinden “Teichholz” formülüyle: $[V = (7 / (2.4 + SVÇ) \times SVÇ^3)]$ hacim bulunduğundan sonra, $[EF = SV \text{ diyastol sonu hacmi (SVDH)} - SV \text{ sistol sonu hacmi (SVSH)} / SVDH]$ hesaplanır¹⁴ (Şekil 3).

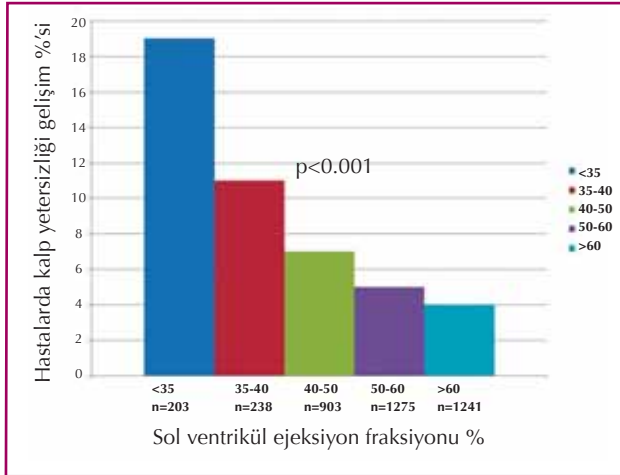
Diğer bir yöntem ise; iki boyutlu ekokardiyografi ile “Modifiye Simpson” yöntemi kullanılarak yapılan direkt SVDH ve SVSH bulunarak $SVEF = (SVDH - SVSH) / SVDH$ formülü ile hesaplanır (Şekil 4). SVEF’nun %50’nin üzerinde olması; normal SV sistolik fonksiyonu, %35-50 olması, orta derecede SV sistolik disfonksiyonu, %35’in altında olması ise ciddi SV sistolik disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹⁴

“M-Mod” ekokardiyografi ile yapılan EF ölçümleri, sadece bölgesel duvar hareket bozukluğu olmayan ve simetrik kasılan kalbin değerlendirilmesinde güvenilir olduğundan, yeniden biçimlenmiş, asimetrik yapılı kalbe sahip KY olan birçok hasta için bu yöntem uygun değildir. Bu nedenle; yeni kılavuzlar⁴, KY olan hastaların SVEF tayininde, “M-Mod” ekokardiyografik ölçümlerden mümkün olduğunca kaçınıp, bunun yerine “biplane” (iki düzlemli) metodun tercih edilmesini önermektedir.¹⁵

“Modifiye Simpson” metodu; SV hacimlerinin ve EF’nun değerlendirilmesinde görüntü kalitesinin ve akustik pencerenin yetersiz olduğu durumlarda, yanlış sonuçlara yol açabilir. “Harmonik doku görüntüleme”nin (kontrastlı ya da kontrastsız olsun), SVEF ölçümlerinin güvenilirliğini arttırdığı bildirilmektedir.^{16, 17} Harmonik doku görüntüleme de kullanılsa, MR ve radyonükleer ventrikülografi gibi altın standart olduğu bilinen yöntemlerle karşılaştırıldığında, iki boyutlu ekokardiyografi ile SVEF ve hacim değerlendirmelerinin değeri düşüktür.¹⁸



ŞEKİL 4. Modifiye Simpson yöntemi ile SV hacimlerinin ve SVEF’nun ölçülmesi. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.



ŞEKİL 5. CARE çalışmasına göre SVEF'nun konjestif KY gelişimi üzerine etkisi: Miyokard infarktüsü sonrası KY semptomu olmayan 3860 hasta ortalama 10 ay süre ile takip edilmiş. Toplam 243 (%6.3) hastada KY gelişmiştir. Bazal SVEF değerleri 5 gruba ayrılmış. KY gelişen hastaların büyük kısmının başlangıç SVEF en düşük olan grupta olduğu izlenmektedir.²⁶ *Lewis EF, et al. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1446-1453'den uyarlanmıştır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan çalışmalar; SV hacim ve EF'nu ile, semptom, egzersiz kapasitesi ve miyokard oksijen tüketimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememişse de, bu hastalarda SVEF'nun prognoz, mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde önemli belirleyiciler olduğu gösterilmiştir.^{19, 20, 21} Özellikle bu konuda yapılmış geniş ölçekli çalışmalar, KY'nde prognoz belirlenmesinde, SVEF'nun son derece önemli bir değişken olduğunu ortaya koymuşlardır. "Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study" (CONSENSUS)²², "Study of Left Ventricular Dysfunction" (SOLVD)²³, "Survival and Ventricular Enlargement" (SAVE)²⁴ ve "Vasodilators in Heart Failure" (V-HeFT I ve II)²⁵ çalışmalarında; kardiyovasküler mortalite ve SVEF arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Miyokard infarktüsü sonrası asemptomatik olan hastalarda, semptomatik KY gelişim riskini araştıran "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE)²⁶ çalışmasında ise, bazal SVEF ölçümleri ile KY gelişimi arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir (Şekil 5).

Lee ve ark. nın ekokardiyografi ve kateterizasyon ile eş zamanlı SVEF'nu karşılaştırdıkları bir çalışmada ise, 382 KY'li olan hasta incelenmiş ve bu hastaların uzun dönem takiplerinde ortalama SVEF'nda hem ekokardiyografi, hem de girişimsel yöntemlerle %6 oranında iyileşme olduğu gösterilmiştir.²⁷ Kalp yetersizliğinde, SVEF ile major kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin en net olarak gösterildiği çalışma, "VHeFT" çalışmasıdır.²⁵ Bu çalışmada, medikal tedaviden bağımsız olarak, SVEF'unda iyileşme olan hastalarda, uzun vadede mortalite ve hastaneye yatış sıklığında azalma

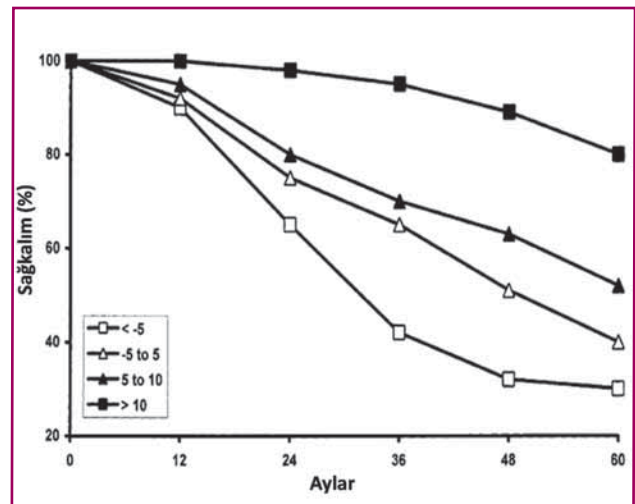
olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, ilginç olarak agresif medikal tedavi ile SVEF en düşük olan hasta grubunda, SVEF'nda en iyi iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir ki, bu da KY'nin henüz başlangıç evresinde, agresif medikal tedavinin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır (Şekil 6).

• **Mitral E dalgasının interventriküler septumdan uzaklığı:**

SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer bir basit değişken "M-Mod" ile değerlendirilen, "Mitral E point to septal separation (EPSS)" (mitral E dalgasının interventriküler septumdan uzaklığı) yani mitral anulusun sistolik ekskürsiyonudur (Şekil 7). Bu uzaklık normalde ≤ 6 mm'dir. Özellikle dilate kardiyomiyopati hastalarda, bu uzaklığın belirgin arttığı ve bu artışın SVEF ile iyi korele olduğu bilinmektedir. Ortalama EPSS'nin 13 mm'nin üzerinde olması, %86 duyarlılık ve %93 özgüllük ile SVEF'nun %55'in altında olduğunu göstermektedir.^{28, 29} Bu ilişkinin nedeni, EPSS'nin direkt olarak SV miyokardının longitudinal kontraksiyonu ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır.

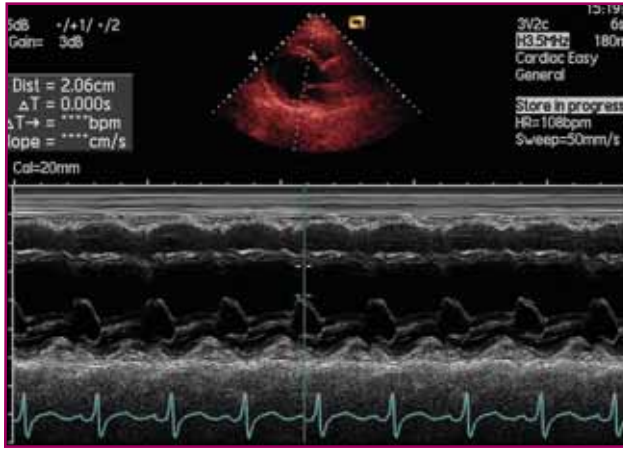
• **Sol ventrikül kitlesi:**

Sol ventrikül kitlesi, günlük pratikte EF kadar sık kullanılsa da, KY hastaların da prognoz belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir.^{30, 31} Özellikle, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopati ve hipertansiyonda görülen SV hipertrofinin tanı ve takibinde, SV kitlesi



ŞEKİL 6. "V-HeFT VA" çalışmasına alınan hastalarda SVEF'nda ki iyileşmenin uzun dönem sağ kalıma etkisinin araştırılması:

Bu çalışmada semptomatik KY olan 1446 hasta, 60 ay süresince takip edilmiş, bazal ve 1 yıllık SVEF karşılaştırılarak EF'nda ki değişim hesaplanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonunda ki iyileşmenin sağkalım ile orantılı olduğu ve en iyi sağkalımın ise SVEF'nda %10'un üzerinde artış olan hastalarda gözleendiği saptanmıştır.²⁵ *Cintron G, et al. Circulation. 1993;87:V117-23'den uyarlanmıştır.



ŞEKİL 7. Dilate kardiyomiyopatili bir hastada E dalgası ile interventriküler septum uzaklığı. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

kullanılabilir. Sol ventrikül kitlesinin, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetine göre, “M-Mod” ölçümlerinden elde edilen verilerden formülize edilerek;

SV kitlesi =

$$0.8 \times [1.04 \times (\text{interventriküler septum çapı} + \text{SVDC} + \text{arka duvar kalınlığı})^3 - (\text{SVSC})^3] + 0.6 \text{ gr}$$

Penn formülü =

$$1.04 \times [(\text{interventriküler septum çapı} + \text{SVDC} + \text{arka duvar kalınlığı})^3 - (\text{SVSC})^3] - 13.6, \text{ hesaplanması önerilmektedir.}^{32}$$

Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile “SV kitle indeksi” hesaplanabilir. Normal değerleri, erkek için $93 \pm 22 \text{ gr/m}^2$, kadınlar için $76 \pm 18 \text{ gr/m}^2$ ’dir.

Yine, iki boyutlu ekokardiyografi ile parasternal kısa eksen planından, papiller adalelerin üst seviyesinden ve apikal 4 ve 2 boşluk planlardan diyastol sonu görüntüler alınarak, epikard ve endokard sınırları el ile çizilerek SV kitle hesabı yapılabilir.¹⁴ Bu metod ile saptanan normal değerler ise, erkekler için $99 \pm 15 \text{ gr/m}^2$ ve kadınlar için $88 \pm 15 \text{ gr/m}^2$ ’dir. Kılavuzlar, KY olan hastalarda duvar hareket bozukluğu ve bozuk geometri nedeniyle, iki boyutlu ekokardiyografi ölçümleri ile SV kitle ölçümlerinin daha doğru olacağını bildirmektedirler.⁴

“Relative wall thickness (RWT)” (göreceli duvar kalınlığı) ise, SV hipertrofinin sınıflandırılmasında kullanılan bir tanımdır. SV arka duvar kalınlığı ile interventriküler septum kalınlığının toplamının, SV diyastol sonu çapına bölünmesi ile elde edilir. Normal kişilerde bu oran, 0.45’in altındadır (Şekil 8).

• Sol ventrikülün bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Koroner damarlarlarda meydana gelen kısmi veya tam tıkanma sonucu, ilgili miyokard bölgesinin kanlanması bozulur ve bu bölgede yer alan hücrelerde birtakım biyokimyasal değişimleri takiben, bölgesel sistolik fonksiyonda bozukluk ortaya çıkar. Normalde, SV kasıldığında endokard yüzeyi ventrikül içine doğru hareket eder, ventrikül hacmi küçülür ve endokard - epikard uzaklığı artar. Diğer bir deyişle, sistolik duvar kalınlaşması gözlenir. Koroner damarlardan herhangi birinde meydana gelen tıkanma, ilgili miyokard bölgesine ulaşan kan akımını azaltır ve bu bölgede sistolde hem hareket azalması, hem de sistolik duvar kalınlaşmasında azalma gözlenir. Bu durum, koroner damardaki tıkanmanın derecesine bağlı olarak hafiften ciddi bozukluğa kadar değişebilir.

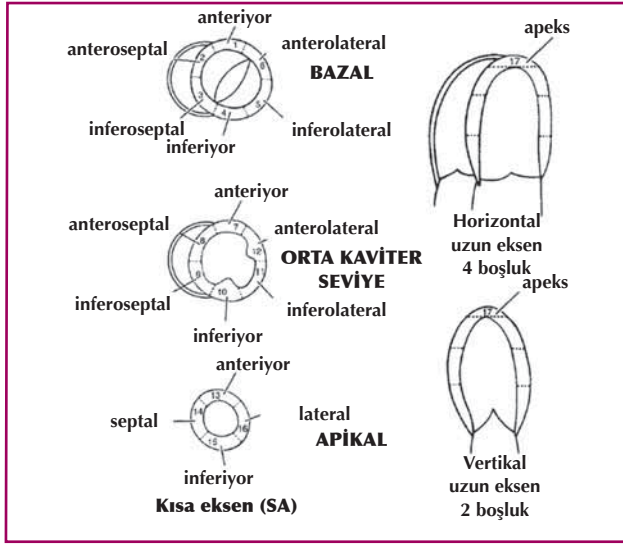
Sol ventrikül segment analizi; iki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile görsel olarak yapılır. Bu değerlendirme için parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal 4 ve 2 boşluk ile apikal uzun eksen görüntüler kullanılır. “Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’nin” 1989 yılında yayınladıkları kılavuzda öngördüğü üzere, SV bazal seviyede 6, orta seviyede 6 ve apikal seviyede 4 olmak üzere toplam 16 segmente ayrılmıştır.³³ 2002 yılında ise “Amerikan Kalp Cemiyeti’nin Kardiyak görüntüleme için Miyokard Segmentasyonu” konsensüsünde, SV apeksi “17. segment” olarak kabul edilmiştir³⁴ (Şekil 9A-9B).

• Duvar hareket skorlama sistemi:

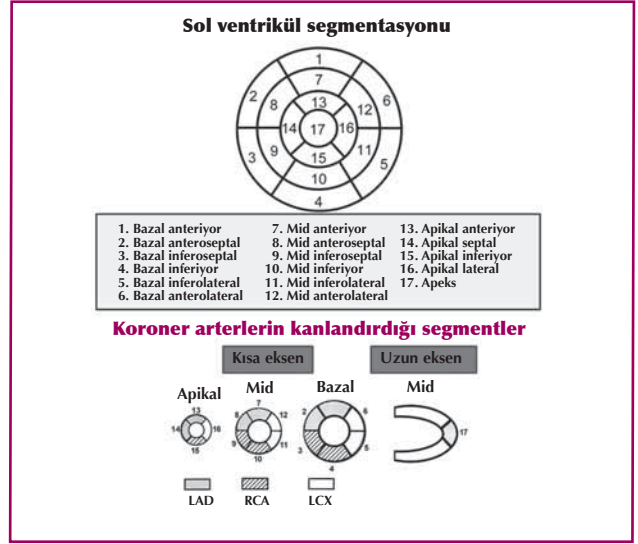
Sol ventrikül segmenter duvar hareketleri; normal (1), hafif hipokinetik (2A), ağır hipokinetik (2B), akinezi (3), diskinezi (4), anevrizma (5) olmak üzere sınıflandırılır. 17 segment ayrı ayrı incelenerek bu skor sistemine tabi tutulur ve sonuçta toplam skor indeksi belirlenir. Normalde duvar hareket indeksi 1’dir. Duvar hareket skor indeksinin >2 olması anormal kabul edilir.

	Normal geometri	Konsantrik remodeling	Konsantrik hipertrofi	Eksantrik hipertrofi
RWT	<0.45	≥0.45	≥0.45	<0.45
SV kitle indeksi (g/m ²)	≤131 (erkek) ≤100 (kadın)	≤131 (erkek) ≤100 (kadın)	>131 (erkek) >100 (kadın)	>131 (erkek) >100 (kadın)

ŞEKİL 8. Sol ventrikül hipertrofinin sınıflandırılması. *Yuda S et al. Influence of wall stress and left ventricle geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1311-1319’den uyarlanmıştır.



ŞEKİL 9A. Sol ventrikül segmentlerinin şematik gösterimi. (17 segment modeli). Cerqueria MD, et al. *Circulation. 2002;105:539-542'den alınarak yeniden düzenlenmiştir.



ŞEKİL 9B. Sol ventrikül segmentlerinin şematik gösterimi (17 segment modeli) ve koroner damarların kanlandığı ilgili miyokard segmentleri. *Circulation. 2002;105:539-542'den alınarak yeniden düzenlenmiştir.

B. Doppler ekokardiyografi:

• Kalp atım hacmi ve kalp debisi:

İki boyutlu görüntüler üzerinde renkli akım Doppleri kullanılarak kalp atım hacmi ve kalp debisi hesaplanabilir. Bunun için "velocity-time integral (VTI)" (hız-zaman integrali) adı verilen yöntem kullanılmaktadır. Klasik olarak çemberin kesit alanı ile çemberden geçen ortalama akım hızının çarpımı, oradan geçen kan hacmini vermektedir. Bu amaçla, parasternal uzun eksen'den SV çıkış yolu (SVÇY) çapı, aort kapakların hemen alt seviyesinden ölçülür. Kesit alanı, (SVÇY)² X 3.14 formülünden elde edilir. Daha sonra apikal 5 boşluk görüntülerde SVÇY'na yerleştirilen "pulsed wave" (PW) Doppler trasesi üzerinden SVÇY akım trasesi (VTI) ölçülür. Atım hacmi: SVÇY alanı X SVÇY VTI formülünden elde edilir. Atım hacmi kalp hızı ile çarpılırsa kalp debisi elde edilmiş olur.

Atım hacmi: SVÇY alanı X SVÇY VTI

Kalp debisi: Kalp hızı X atım hacmi

• Dp/dt:

Hassas mikrometrik kateterle yapılan, SV'nin global fonksiyonunu yansıtan, girişimsel, standart bir hesaplama değildir. SV'de birim zaman içerisindeki basınç artış oranıdır. Bu girişimsel değişken, mitral yetersizliği varlığında ekokardiyografi ile girişimsel olmadan da değerlendirilebilir. Mitral yetersizliği akımı üzerine yerleştirilen devamlı akım hız trasesinin 1 m/sn ve 3 m/sn olduğu noktalar arasındaki zaman farkı, milisaniye (t) olarak ölçülür. Ayrıca, bu noktalarda ki hızlar belirlenip, Bernoulli denklemi (4V²) ile basınca dönüş-

türülür ve farkı alınır (ΔP). Buradan, $Dp/dt = (\Delta P) / (\Delta t)$ formülü ile hesaplanır. Daha önce yapılan çalışmalarda, ekokardiyografi ile hesaplanan Dp/dt değeri ile, kateter ile ölçülen değerler arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.^{35,36} Kalp yetersizliği hastalarında girişimsel olmayan Dp/dt ölçümünün, kardiyak sağkalım ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir.³⁷ Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda; Doppler kaynaklı Dp/dt ölçümlerinin, KY olan hastalarda kardiyak resenkronizasyonu değerlendirmede de kullanılabileceği gösterilmiştir.^{38,39}

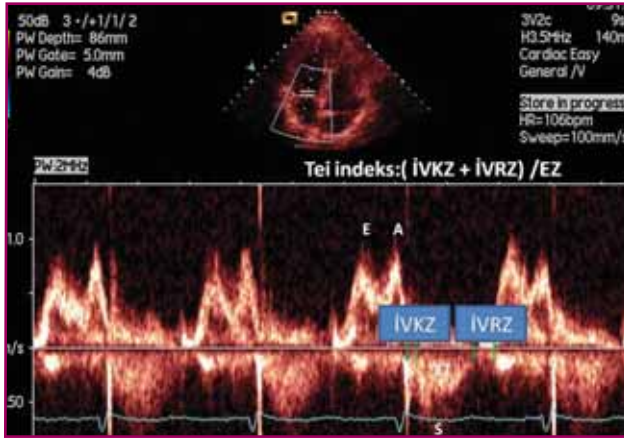
• Miyokard performans indeksi (MPI, "Tei indeksi"):

Sıklıkla "Tei indeksi" olarak adlandırılan MPI, SV'nin global fonksiyonlarını gösteren önemli bir değişkendir.

"Tei indeksi": [izovolümik kontraksiyon zamanı (İVKZ) + izovolümik relaksasyon zamanı (İVRZ)] / ejeksiyon zamanı (EZ);

formülü ile hesaplanır (Şekil 10). Normal sağlıklı kişilerde, MPI 0.39 ± 0.05'tir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon varlığında, bu değer artar. Genellikle, 0.50'nin üzeri anormal olarak kabul edilir. Bu indeks, SV'de olduğu gibi, sağ ventrikül içinde kullanılabilir ve sağ ventrikül global fonksiyonlarının güvenilir bir göstergesidir. Sağlıklı kişilerde, sağ ventrikül için normal değerlerin ise 0.28 ± 0.04 olduğu bilinmektedir.

"Tei indeksi", kalp hızından, kan basıncı değişimlerinden ve ventrikül geometrisinden etkilenmeyen güvenilir bir değişkendir. Yapılan çalışmalarda, girişimsel Dp/dt ölçümleri ile iyi korelasyonu olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ "Tei indeksi", ayrıca KY olan hastalarda sağkalımı belirlemede de hassas bir değişken olarak bilinmektedir.



ŞEKİL 10. “Tei indeksi” hesaplanması. Renkli akım, PW Doppler trasesi üzerinde, isovolumik relaksasyon zamanı (İVRZ), isovolumik kontraksiyon zamanı (İVKZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) gösterilmektedir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Dujardin⁴¹ ve ark. nın çalışmasında; dilate kardiyomiyo-patili hastalarda SV “Tei indeksi”nin 0.77’nin üzerinde oluşunun, kardiyak ölüm ve hastalığın ciddiyetini, SVEF’na göre daha iyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, bu indeks; KY gelişimini öngörmeye ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.^{42, 43}

C. Doku Doppler Ekokardiyografi:

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE); ventrikül hareketlerinin oluşturduğu yüksek enerjili, düşük Doppler kayma frekanslarının kaydedilmesine olanak tanıyan, yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Konvansiyonel Doppler’de yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden eritrositlerden faydalanılarak kan akım hızı kaydedilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü ventrikül duvar hareketleri filtre edilerek incelenmektedir. Doku Doppler ile, bu filtrasyon en aza indirilerek ve “gain” ayarı kan akım sinyalleri kaybolana dek azaltılarak, miyokarda ait olan yüksek amplitüdü ve düşük hızlı hareketlerin kaydı alınmaktadır.⁴⁴ İki çeşit DDE yöntemi mevcuttur:

1. Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi:

Bu yöntemde, duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerde kodlanır. Transdüsera yaklaşan dokular kırmızı, uzaklaşan dokular ise mavi renktedir. Bu yöntemde, incelenen miyokard segmentinin ortalama hızı esas alınır.⁴⁵

2. “Pulsed” dalgalı (PW) Doku Doppler ekokardiyografi:

“Sample volume” (örnekleme volümü), incelenen miyokard segmentinin üzerine konularak kayıt alınır ve incelenen noktanın zaman içerisindeki hareketi saplanır. Sistol ve diyastolde hareketin yönüne göre, po-

zitif veya negatif Doppler akım paterni izlenir. Renkli DDE’den en büyük farkı, anlık miyokard hızlarını göstermesidir. Genel olarak, örnekleme volümü 2-5 mm’de, “Nyquist” limitleri -20 cm/sn ile +20 cm/sn aralığında ve horizontal kayıt hızı 50-100 mm/sn de iken, temporal rezolüsyonda düzgün ölçümler alınması sağlanır. Bu kayıtlardan elde edilen veriler, sadece örnekleme volümünün yerleştirildiği miyokard segmentine ait olduğundan, segmenter sistolik ve diyastolik fonksiyonu belirlemek mümkündür. Bu veriler üzerinden yapılan Doppler dalgalarının ölçümü ile niceliksel değerlendirme yapılabilir.⁴⁶

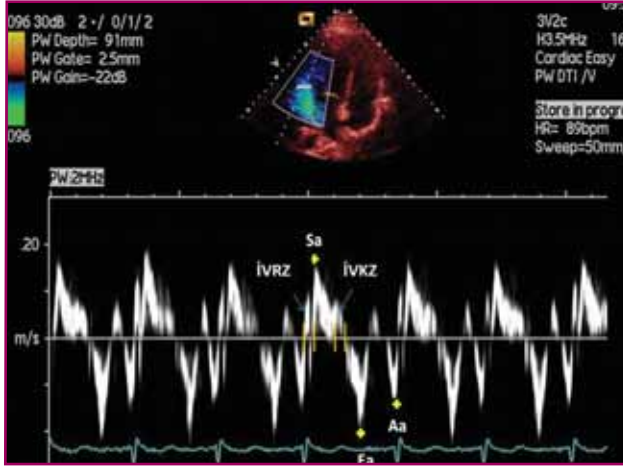
Doku Doppler ekokardiyografi, açı bağımlı bir yöntem olduğu için genellikle değerlendirmede apikal pencere tercih edilir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülerde, kalbin uzun eksen hareketleri Doppler akımına paraleldir. Parasternal pencereden yapılan görüntülemelerde ise, sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle, parasternal pencereden yalnızca bu iki duvara ait hareketler değerlendirilebilir. Apikal görüntülerde ise, açı problemi yoktur ve anterior, posterior, anteroseptal, inferoseptal, inferiyor ve lateral olmak üzere 6 ayrı segmentin incelenmesi mümkündür. Yine istenilirse bu segmentler apikal, mid ve bazal seviyelerde ayrı ayrı değerlendirilebilir. Kardiyak sıklıs boyunca, ventrikül apeksinin hareketi diğer bölgelere oranla göreceli olarak düşük olduğundan bu noktadan güvenilir kayıtlar elde edilemeyebilir.

• Zirve miyokardiyal sistolik hız (Sa):

Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen Doppler kayıtları üzerinden incelenen bölgeye ait sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi mümkündür. Bu amaçla, en sık kullanılan değişken “zirve miyokardiyal sistolik hız (Sa)’dır (Şekil 11). Zirve sistolik hız, miyokardın longitudinal fonksiyonunun değerli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Subklinik sistolik bozukluğun tanınmasında, subendokarda yerleşen miyokard liflerinin uzun eksen kasılmadan sorumlu oluşu, iskemi, fibroz ve hipertrofi gibi ön planda subendokardı etkileyen hastalıklarda; bu tekniğin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.⁴⁷

Yu ve ark. nın⁴⁸ yaptığı bir çalışmada; DDE ile normal EF’lu ve diyastolik KY olan hastaların %38-52’sinde, sistolik disfonksiyon (Sa <4.4 m/sn) olduğu gösterilmiştir. Böylece konvansiyonel EF’na göre, DDE ile saptanan sistolik miyokard hızlarının, sistolik fonksiyonları daha güvenilir bir biçimde gösterdiği düşünülmüştür. Birçok KY olan hastada SVEF normal olduğu halde, aslında sistolik ve/veya diyastolik KY mevcuttur. İşte bu evrede, DDE’nin ventrikül disfonksiyonunu tanımlamada güvenilir olduğu ve hatta geleneksel ekokardiyografik ölçümlere üstün olduğu gösterilmiştir.^{49, 50, 51}

DDE ile kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomi-



ŞEKİL 11. Apikal 4-boşluk görüntülemeye lateral duvar bazal segmentine ait PW Doku Doppler trasesi. Sa: zirve sistolik miyokardiyal hız, IVRZ: izovolumik relaksasyon zamanı, IVKZ: izovolumik kontraksiyon zamanı, Ea: zirve erken diastolik akım, Aa: zirve atriyal diastolik akım. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

yopati, diyabet, miyotonik distrofi gibi birçok hastalıkta normal SVEF'nu bulunmasına rağmen, sistolik disfonksiyonun gösterilmesi mümkün olmuştur.^{52, 53, 54}

- **İzovolumik Miyokardiyal Akselerasyon (İVA):**

Tüm bu olumlu verilerin yanında, SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde oldukça değerli olarak kabul edilen Sa değişkeninin, son yıllarda yapılan çalışmalarda; özellikle ön yük ve ard yükteki değişimlerden büyük ölçüde etkilendiği ve bu nedenle ön yük ve ard yükteki değişimin ön planda olduğu durumlarda,

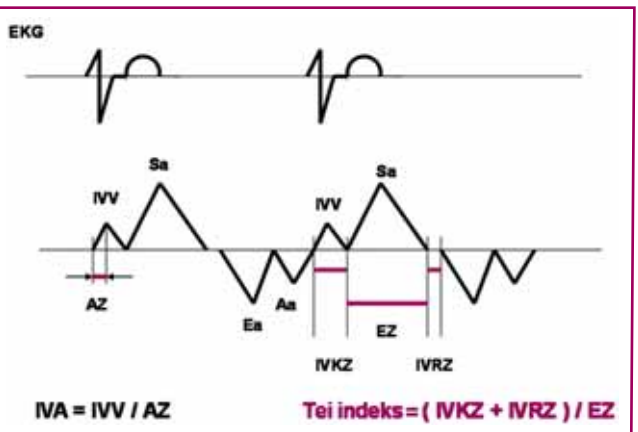
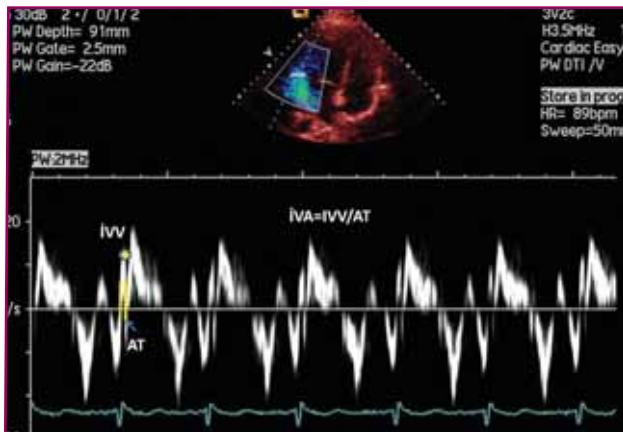
Sa'nın sistolik fonksiyonları değerlendirmede yetersiz kalabileceği iddia edilmiştir.^{55, 56} Bu nedenle, tüm bu hacim ve basınç yükünden etkilenmeyen yeni bir indeks arayışına girilmiş ve ilk defa 2002 yılında Vogel ve ark. ları⁵⁷ tarafından DDE ile belirlenebilecek yeni bir değişken izovolumik miyokardiyal akselerasyon (İVA) tanımlanmıştır.

İzovolumik miyokardiyal akselerasyon, ventrikül miyokardının izovolumik kontraksiyonu sırasında kontraktıl güçteki değişimi yansıtmaktadır. Bu değişken ön ve ard yük değişikliklerinden etkilenmeyen güvenilir bir sistolik değişkendir. İzovolumik miyokardiyal akselerasyon; EKG'deki R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve doku Doppler trasesinde ki sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının (izovolumik kontraksiyon sırasında zirve miyokard akımı = İVV), zirve hıza ulaşıncaya kadar geçen zaman aralığına (akselerasyon zamanı = AZ) bölünmesiyle hesaplanır. ($İVA = İVV / AZ$) (Şekil 12).

Yapılan çalışmalar; izovolumik kontraksiyon sırasındaki kontraktıl güçteki değişimi göstermesi nedeniyle, İVA'nun Dp/dt gibi kontraktilitenin değerlendirilmesinde oldukça güvenilir, girişimsel olmayan bir indeks olduğunu göstermiştir.⁵⁸ Dickstein ve ark. nın⁵⁹ yaptığı deneysel bir çalışmada ise; İVA'nun erken izovolumik olayları yansıtmaması nedeniyle, maksimal elastikiyete oranla, kontraktilitede ki değişiklikleri daha iyi gösterebileceği iddia edilmiştir. Hashimoto ve ark.⁶⁰ larının çalışmasında, SV İVA'nın " Dp/dt " ve " τ " gibi girişimsel hemodinamik indekslerle istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

- **Doku Doppler kaynaklı Tei indeksi:**

"Pulsed" dalgalı Doppler kaynaklı ölçülen MPI, diğer adıyla Tei index, DDE ile de ölçülebilir.



ŞEKİL 12. Doku Doppler Ekokardiyografi ile İVA'nın hesaplanması. EKG'deki R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve doku Doppler trasesinde ki sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının (İVV), zirve hıza ulaşıncaya kadar geçen zaman aralığına (AZ) bölünmesiyle hesaplanır. ($İVA = İVV/AZ$). *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

“Tei indeks”: [izovolumik kontraksiyon zamanı (İVKZ) + izovolumik relaksasyon zamanı (İVRZ)] / ejeksiyon zamanı (EZ); formülü ile hesaplanır.

Aslında, teorik olarak her iki yol ile hesaplanan indeksler aynıdır ve global ventrikül fonksiyonunu yansıtır. Ancak, bu iki yöntemi bire bir karşılaştıran çalışmalarda, DDE ile hesaplanan “Tei indeks”in, PW Doppler ile ölçülen “Tei indeks”e oranla daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.^{61, 62} “Pulsed “ dalgalı Doppler yöntemi doğrudan akım bağımlı bir yöntem olduğu için, ön yükteki değişimlerden daha çok etkilenmesi beklenir. Doku Doppler yöntemi ile ölçülen “Tei indeks” ise, miyokardiyal hızlar üzerinden hesaplandığı için daha güvenilirdir. Ayrıca DDE kaynaklı “Tei indeks”in girişimsel “Dp/dt” ve “tau” ölçümleriyle iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.⁶³

D. “Strain” ve “strain rate” görüntüleme:

Bölgesel kalp fonksiyonları yakın bir zamana kadar iki boyutlu ekokardiyografi ile görsel olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Görsel değerlendirmenin, büyük oranda uygulayıcının bilgi ve deneyimine bağlı oluşu, hem uygulayıcının kendi içerisindeki değerlendirmesinde hem de uygulayıcılar arasındaki değerlendirmelerde farka neden olabilmektedir. Bu nedenle, bölgesel kalp fonksiyonlarının araştırılmasında sayısal değerler verebilen objektif değişkenlere ihtiyaç duyulmuştur. Son yıllarda geliştirilen “strain” ve “strain rate” (SR) görüntüleme teknikleri, bölgesel miyokard fonksiyonlarını niceliksel olarak analiz edebilme imkanı verebilen, bu nedenle de daha somut ve gerçekçi bir değerlendirme yapabileceği düşünülen yeni bir ekokardiyografi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.^{64, 65}

“Strain”, fizik terimi olarak, elastik bir cisme uygulanan bir yük sonucunda cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen, göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir. Diğer bir deyişle, **“strain”** orijinal ölçümdeki fraksiyonel değişimdir. **“Strain rate”** ise lokal deformasyonun oranı veya birim zamanda ki “strain” olarak ifade edilir⁶⁶ (**Şekil 13**). Teknik olarak doku Doppler ve iki boyutlu “strain” ve SR görüntüleme yöntemi mevcuttur.

• Doku Doppler “strain” ve “strain rate” görüntüleme:

Doku Doppler ekokardiyografi, kalp fonksiyonlarının niceliksel değerlendirilmesinde hassas ve güvenilir sonuçlar verebilen bir yöntemdir. Doku Doppler ile belirlenen miyokarda ait hız değişkenlerinin, kalp hastalıklarının tanısında ve uzun dönem prognozunun tayininde oldukça yararlı oldukları bildirilmiştir.^{67, 68} Doku Doppler “strain” görüntüleme, “strain” görüntüleme yöntemleri içerisinde ilk geliştirilen tekniktir. Doku Doppler kaynaklı “strain” görüntüleme; tek boyutlu DDE’yi temel aldığı için, yine sadece kısa aks görüntülerde anterior septum ve arka duvar, uzun aks görüntülerde ise bazal ve orta segmentlerin değerlendirilmesi

$$\text{Strain} = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0}$$

$$\text{Strain rate} = \frac{S}{\Delta T}$$

ŞEKİL 13. “Strain” ve “strain rate” formülleri: Lo: cismin orijinal boyutu, L: cismin deforme olduktan sonraki boyutu, ΔL: cismin boyutundaki değişim, S: “strain”, ΔT: birim zamandaki değişim.

mümkündür. Doppler tekniğine dayalı “strain” ölçümleri açıya bağımlıdır^{69, 70} (**Şekil 14**).

• İki boyutlu “strain” görüntüleme:

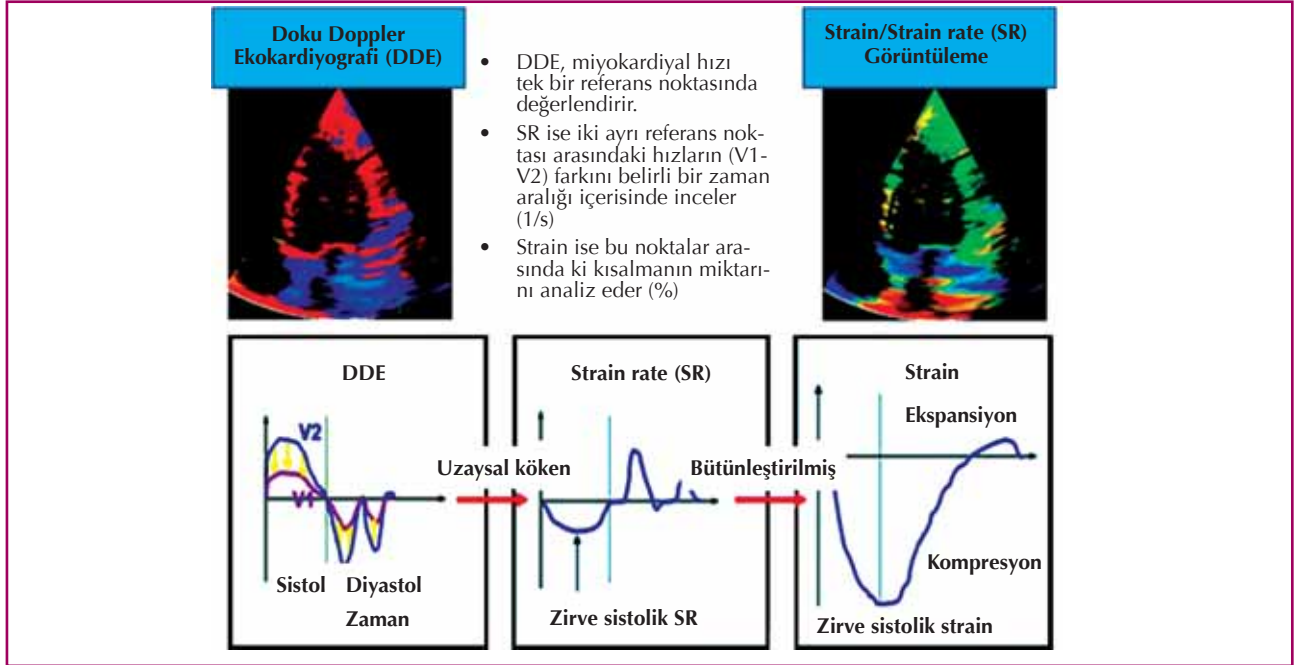
a. “Speckle Tracking” (noktasal takip) görüntüleme:

Doppler temelli “strain” görüntüleme ile ilgili bu sorunları aşabilmek amacıyla, iki boyutlu, açıdan bağımsız “strain” görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. İki boyutlu “strain” görüntüleme ile gri skala görüntülemeye, kalp kasının her bir bölgesinde diğerinden farklı, rastgele dizilmiş doğal akustik işaretler olan noktasal parlaklıkların yani “speckle”ların hareketi analiz edilmektedir.⁷¹ Bu doğal işaretler istatistiksel olarak miyokard boyunca eşit olarak dağılım göstermekte ve bu parlaklıkların rastgele dizilişi aynı zamanda her bir miyokard bölgesi için parmak izi gibi özellik sağlamaktadır⁷² (**Şekil 15**).

Böylece bu işaretlerin ventrikül kontraksiyonu sırasında meydana gelen hareketleri özel bir bilgisayar programı tarafından belirlenebilir. Bu yöntem ile elde edilen “strain” görüntüleme, iki boyutlu “strain” veya “speckle tracking” ekokardiyografi olarak adlandırılmaktadır.

İki boyutlu “strain” görüntülemeye, noktasal parlaklıkların farklı framerlerde yer değişim miktarının belirlenmesi miyokard fonksiyonunu gösterir. Bilgisayar yazılımı, bu noktaların geometrik durumunu her çerçevede izleyerek; tanımlanmış miyokard segmenti için yer değiştirme- hız eğrilerinden, “strain” ve SR değerlerini hesaplar⁷³ (**Şekil 16**).

İki boyutlu “strain” yöntemlerinin, Doppler “strain” görüntülemeye göre en büyük üstünlüğü, iki boyutta duvar hareket yönü boyunca doku takip edilmesi ve açı bağımlılığı olmaksızın gerçek segmenter “strain” ve SR hesaplayabilmesidir. Doppler “strain” de ise tek boyutlu bir analiz imkanı ile birlikte ultrason dalgasına tam paralel düşen “strain” eğrilerini açı problemi nedeniyle elde etmek güçtür. Bu nedenle, iki boyutlu “strain” tek-



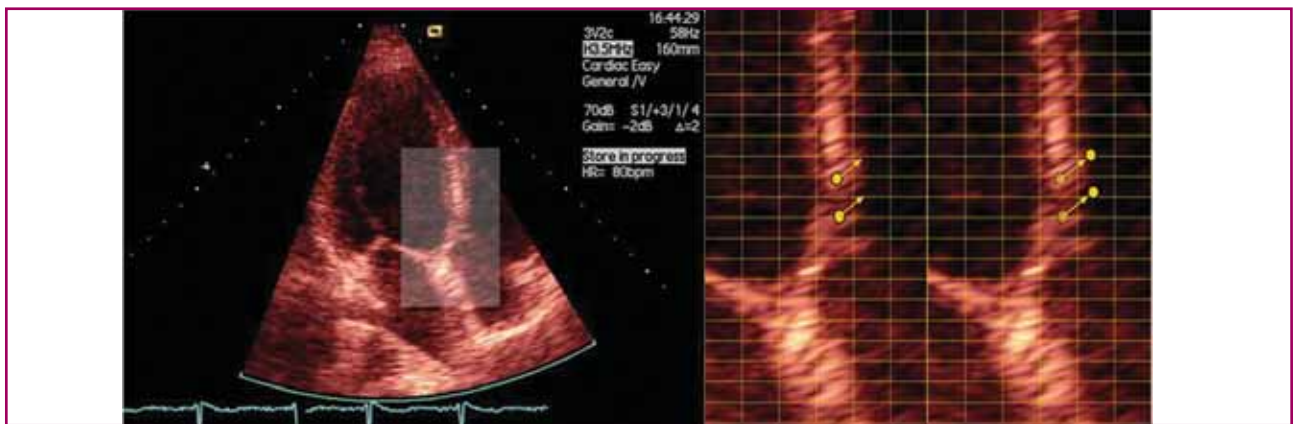
ŞEKİL 14. Doku Doppler kaynaklı "strain" ve "SR" görüntüleme tekniği: DDE'den "strain" ve "SR" görüntülemeye gidişin özetlenmesi. www.som.up.edu.au/research/cig/tdi.asp sayfasından uyarlanmıştır.

nikleri hem uygulaması kolay, hata payı daha az olan, hem de off-line analiz imkanı olduğu için pratik bir yöntemdir.

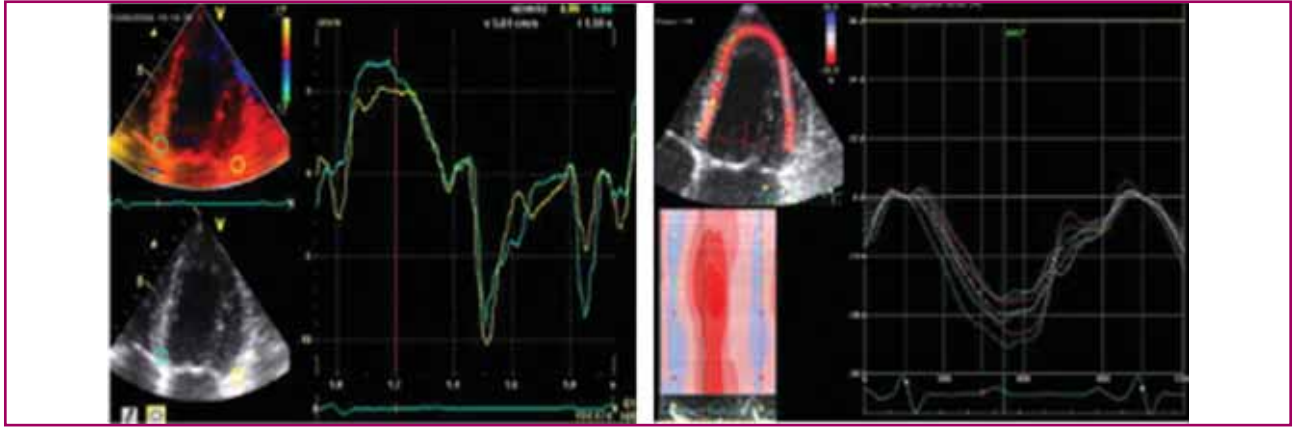
b. "Velocity Vector Imaging (VVI)" (Hız vektör görüntüleme):

Hız vektör görüntüleme, teknik olarak "speckle tracking" yönteminin olgunlaşmış şeklidir. Bu yöntem, "speckle"ları güvenilir ve doğru bir şekilde tek tek (frame frame) analiz edebilme yeteneğindedir. Hız vektör görüntülemenin, "speckle tracking" yöntemine üstün-

lüğü "software" özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu yeni teknikte, "software"a eklenmiş olan "tracking" işlemcisi ile kalp çemberinin sınırlarını otomatik olarak belirlemesi, tüm kalp siklusunu içine alması, referans noktalarının göreceli olarak daha stabil tutulabilmesi gibi iyileştirilmiş özellikler içermesi "speckle tracking" metoduna olan üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Yine VVI'nin işlemcisi kolay uygulanabilen, pratik ve kısa sürede tüm değişkenleri analiz edebilen bir sistemdir. Genellikle bir hastanın tüm verileri 5 dakika içinde analiz edilebilir⁷⁴ (Şekil 17).



ŞEKİL 15. İki boyutlu "strain" ekokardiyografi: Akustik noktasal çekirdek görüntüsü bir kareden diğerine takip edilir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

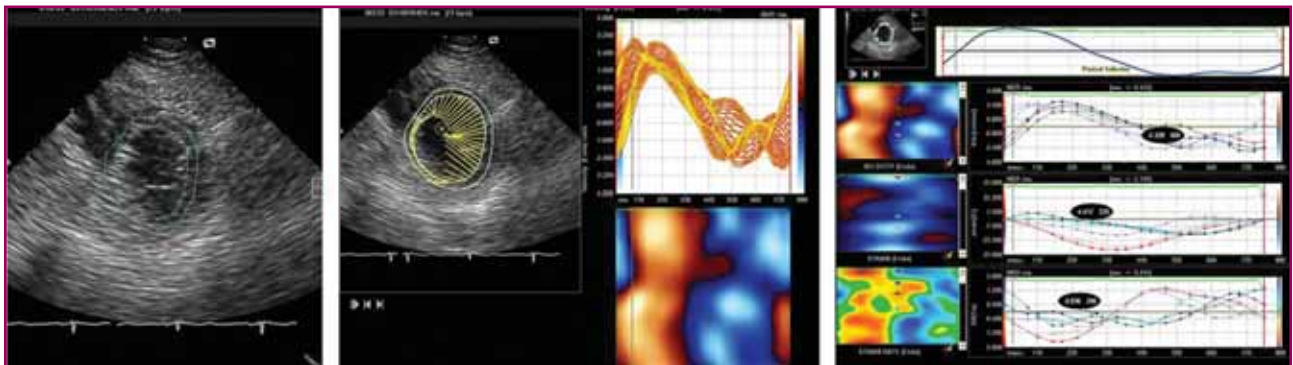


ŞEKİL 16. Normal SVEF'lu sağlıklı bir kişide, "speckle tracking" yöntemi ile gösterilen normal "strain" eğrileri. * Edwardsen T, et al. Prog. Cardiovasc. Dis. 2006;49 (3), 207-214'ten alınmıştır.

Günümüzde "strain" görüntüleme teknikleri, hem bölgesel kalp fonksiyonlarının hem de subklinik ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde ön plana çıkmaktadır. Kalp yetersizliğinin, standart ekokardiyografi ile henüz saptanamadığı dönemde belirlenebilmesi, şüphesiz ki geri dönüşümsüz ventrikül disfonksiyonunun ve KY'nin engellenmesinde büyük öneme sahiptir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada; Serri ve ark.⁷⁵, hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda, iki boyutlu "strain" ölçümleri ile erken dönemde subklinik, global sistolik disfonksiyonun değerlendirilebileceğini gösterdiler. Modesto ve ark.⁷⁶ ise, amiloidoza bağlı kardiyomiyopatili hastalarda iki boyutlu "strain" ve doku Doppler kaynaklı "strain" görüntüleme ile SV sistolik disfonksiyonunu belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında iki boyutlu "strain" verilerinin, Doppler "strain" ile elde edilen verilerle iyi korele olduğunu bildirdiler. Diğer bir çalışmada ise, geçirilmiş miyokard infarktüsü hastalarda, iki boyutlu "strain" ölçümleri ile global sistolik fonksiyonların hesaplanabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, global

strain ölçümlerinin duvar hareket skor indeksi ile tutarlılık gösterdiği de gözlenmiştir.⁷⁷

Hız vektör görüntüleme, diğer iki "strain" görüntüleme yöntemine göre daha yeni bir yöntem olduğundan bu yöntemi kullanarak yapılan çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Chen ve ark.⁷⁸, geçirilmiş miyokard infarktüsü olan 20 hasta ile 10 sağlıklı kontrol hastasında SV bölgesel sistolik fonksiyonlarının hem VVI, hem de Doppler "strain" ile değerlendirildiği çalışmada; miyokard infarktüsü hastalarda SV "strain" ve SR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca Doppler kaynaklı strain ölçümleri ile, VVI kaynaklı strain ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu da gösterildi. Chen ve ark.⁷⁹'nın sol ventrikül hipertrofisi olan 20 hipertansif hasta ve 20 kontrol grubunda yaptıkları diğer bir çalışmada ise, VVI ile SV longitudinal ve sirkumferansiyel fonksiyonları değerlendirilmiş ve her iki grupta standart yöntemlerle sistolik fonksiyonlar normal olmasına rağmen, sol ventrikül hipertrofisi olan grupta sirkumferansiyel "strain" değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.



ŞEKİL 17. VVI yöntemi ile SV kısa eksene ait bölgesel fonksiyonların değerlendirilmesi: A-Parasternal kısa aks görüntülerde mid papiller seviyede belirlenmiş izlem noktaları. B-Vektörler, hız ve parametrik M- mod görüntüsü. C- Hız vektör eğrileri ve bu eğriler üzerinden analiz edilen zirve sistolik hız, strain ve SR eğrileri. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Diyastolik KY, KKY semptomları ile kendisini gösteren, SV sistolik fonksiyonları korunurken, diyastolik fonksiyonların bozulduğu klinik sendromdur. Tüm KY olgularının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır.⁸⁰ Prognozun, sistolik KY'ne oranla daha iyi olduğu bildirilmişse de, hastaneye yatış sıklığı açısından her iki tür yetersizlik arasında fark olmadığı bilinmektedir.⁸¹ Diyastolik KY, kadınlarda ve ileri yaşta daha sık görülmektedir. Genellikle, hipertansiyon, diyabet, ileri yaş ve iskemi gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır.⁸²

Kalp yetersizliği olgularının yaklaşık yarısında, SV sistolik fonksiyonlarının korunduğu, diğer bir deyişle, SVEF'nun normal sınırlarda (SVEF > %45-50) bulunduğu bildirilmiştir.⁸³ Bu klinik süreç "heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)" (SVEF'nu korumuş KY), "heart failure with normal EF (HFNEF)" (normal EF'lu KY) ya da "heart failure with preserved systolic function (HFPSF)" (korunmuş sistolik işlevli KY) olarak adlandırılmaktadır.

Avrupa Kalp Cemiyetinin KY Çalışma Grubu'na⁴ göre diyastolik KY'i tanısında;

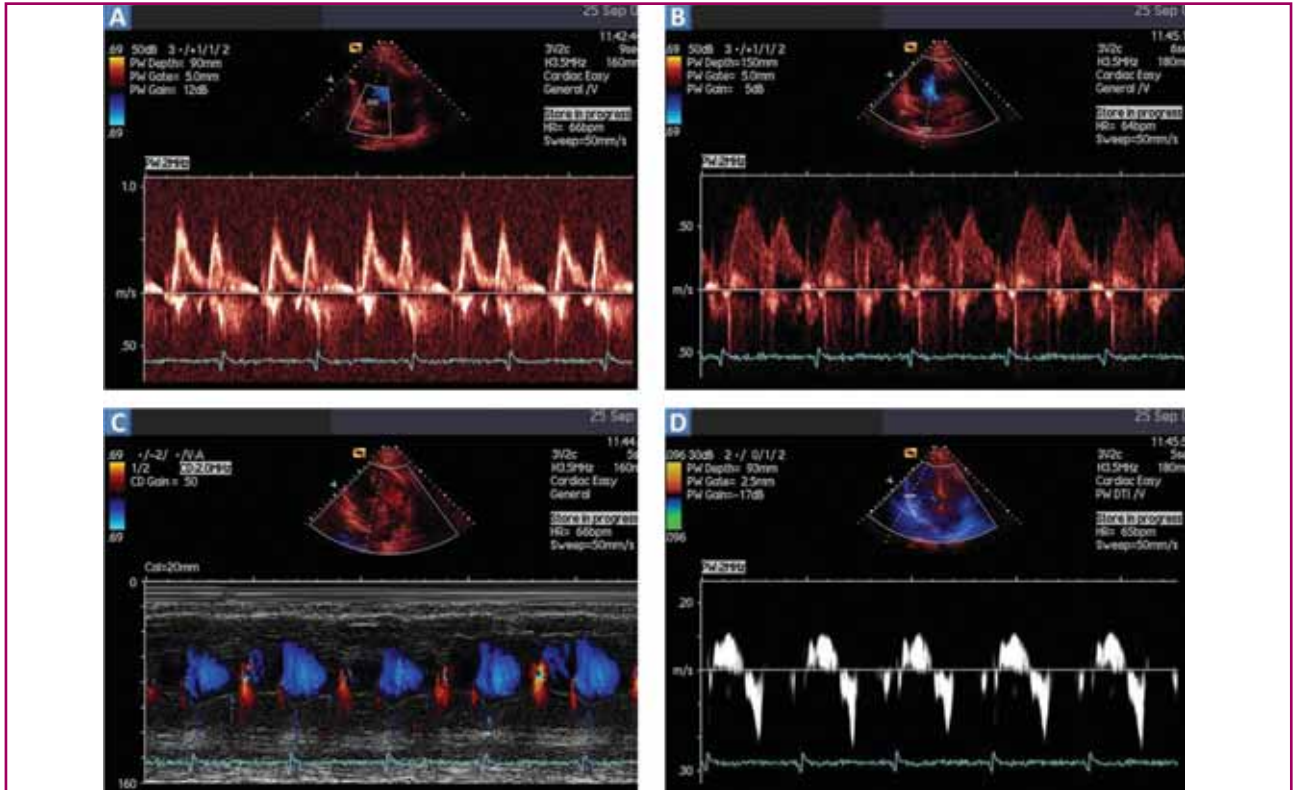
1. Konjestif KY'nin klinik semptom ve bulgularının olması

2. Normal veya hafif derecede bozulmuş SV sistolik fonksiyonlarının (SVEF > %45-50) bulunması
3. Anormal SV gevşemesi (relaksasyon), dolumu ya da diyastolik "stiffness" (sertleşme) varlığı; kriterleri aranmaktadır.

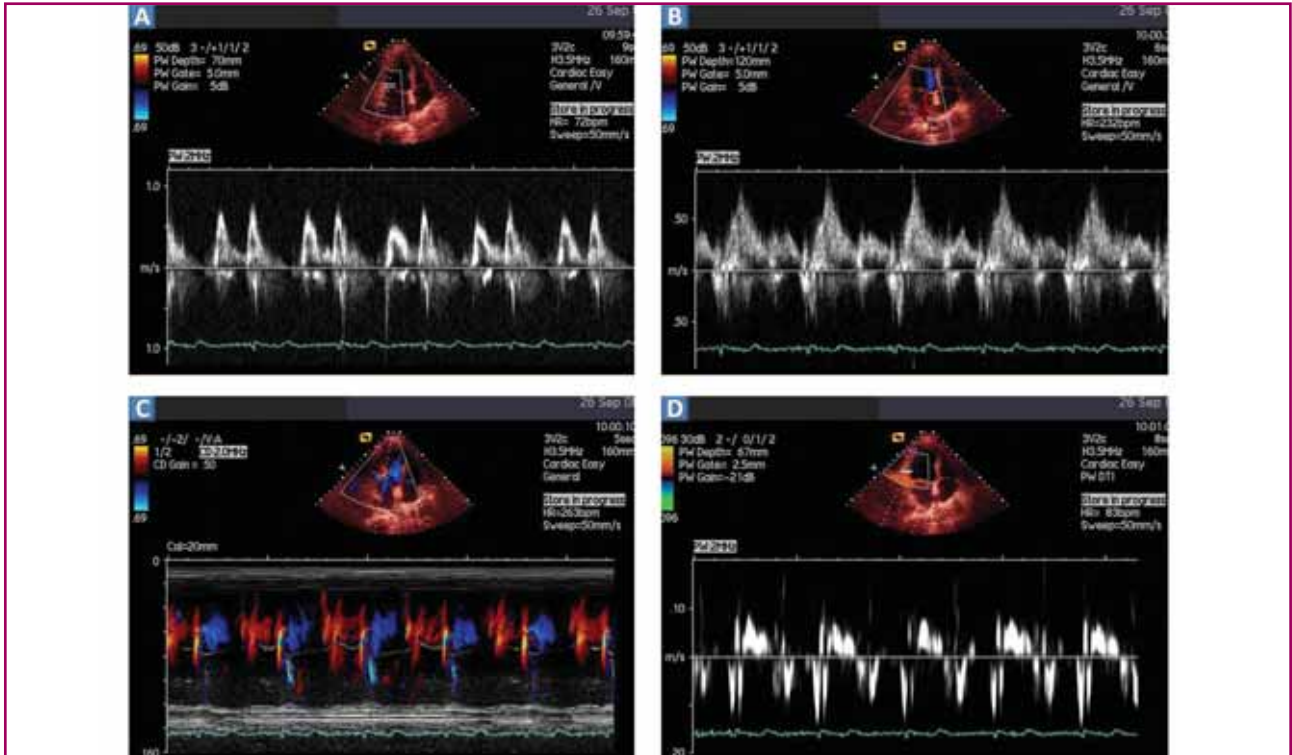
Diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal gevşeme bozukluğu ve/veya miyokardiyal sertlikte artış sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluğun klinik yansıması ise, SV dolum basınçlarında artış şeklindedir. Diyastolik disfonksiyon, sıklıkla sistolik disfonksiyon gelişiminin öncüsü olduğu için, klinik pratikte SV diyastolik fonksiyonlarının ve dolum basınçlarının değerlendirilmesi önemlidir. Günümüzde, SV gevşeme bozukluğunun ve dolum basınçlarının değerlendirilmesinde altın standart girişimsel yöntemler olsa da, Doppler ekokardiyografi; SV dolum basınçları hakkında güvenilir bilgiler verebilen, sık kullanılan ve uygulanması pratik bir yöntemdir (Şekil 18).

A. Sol ventrikül diyastolik dolumunun (mitral giriş yolu akımı) PW Doppler ile değerlendirilmesi

"Pulsed" dalgalı Doppler örnekleme volümü, mitral kapak leafletlerinin uçlarından dik geçecek şekilde yerleştirilerek, mitral giriş yolu akım dalgaları ölçülür. Sinüs ritminde olan hastalarda, anormal olarak değerlendirilen üç tip dolum paterni bulunmaktadır.



ŞEKİL 18. Normal sağlıklı bir kişide diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. A. Normal mitral kapak Doppler akım hızları. ($E/A > 1$), **B.** Normal pulmoner venöz akım hızları. ($S > D$), **C.** Normal renkli Doppler M-Mod akımı, **D.** DDE ile normal mitral kapak akım hızları. ($E/A > 1$) *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.



ŞEKİL 19. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. Miyokardiyal gevşeme bozukluğu paterni. A. Anormal mitral kapak Doppler akım hızları. ($E < A$, $E/A < 1$), B. Normal pulmoner venöz akım hızları. ($S > D$), C. Renkli Doppler M-Mod akımı, D. Anormal DDE ile mitral kapak akım hızları. ($E' < A'$) *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

1. **Miyokardiyal gevşeme bozukluğu:** Diyastolik disfonksiyonun en erken bulgusudur. Zirve erken diyastolik dolum (E dalgası) hızında azalma,atriyal kontraksiyona bağlı zirve geç diyastolik dolum (A dalgası) hızında kompensatuvar artış ve buna bağlı olarak E/A oranında azalma ile seyredir (Şekil 19). Bu durum, normal yaşlanma sürecinde ileri yaşlarda doğal olarak görülebileceği için yaşa göre düzeltilmiş değerler üzerinden hastaların değerlendirilmesi gereklidir.
2. **Psödo-normalleşmiş dolum paterni:** Bu hastalarda SV pasif dolumuna karşı direnç artışı nedeniyle sol atriyal basınç yükselmiştir. Bu nedenle, E dalga hızında artış meydana gelir ve E/A oranı aslında varolan orta dereceli diyastolik disfonksiyonu gizleyecek şekilde normalleşir (Şekil 20). Bu paterni pulmoner venöz akım, ya da DDE ile mitral düzlem hareketi görüntülemesi gibi, diğer Doppler değişkenlerinin analizi ile normal dolum paterninden ayırt etmek mümkündür. Yine, ön yükü azaltıcı manevralar (valsalva manevrası... gibi) ile altta yatan bozukluk açığa çıkarılabilir. Eğer hastada eşlik eden sol atriyum genişlemesi, SV hipertrofisi, sistolik disfonksiyon veya diğer yapısal kalp bozuklukları mevcutsa, diyastolik disfonksiyon tanısını destekleyebilir.

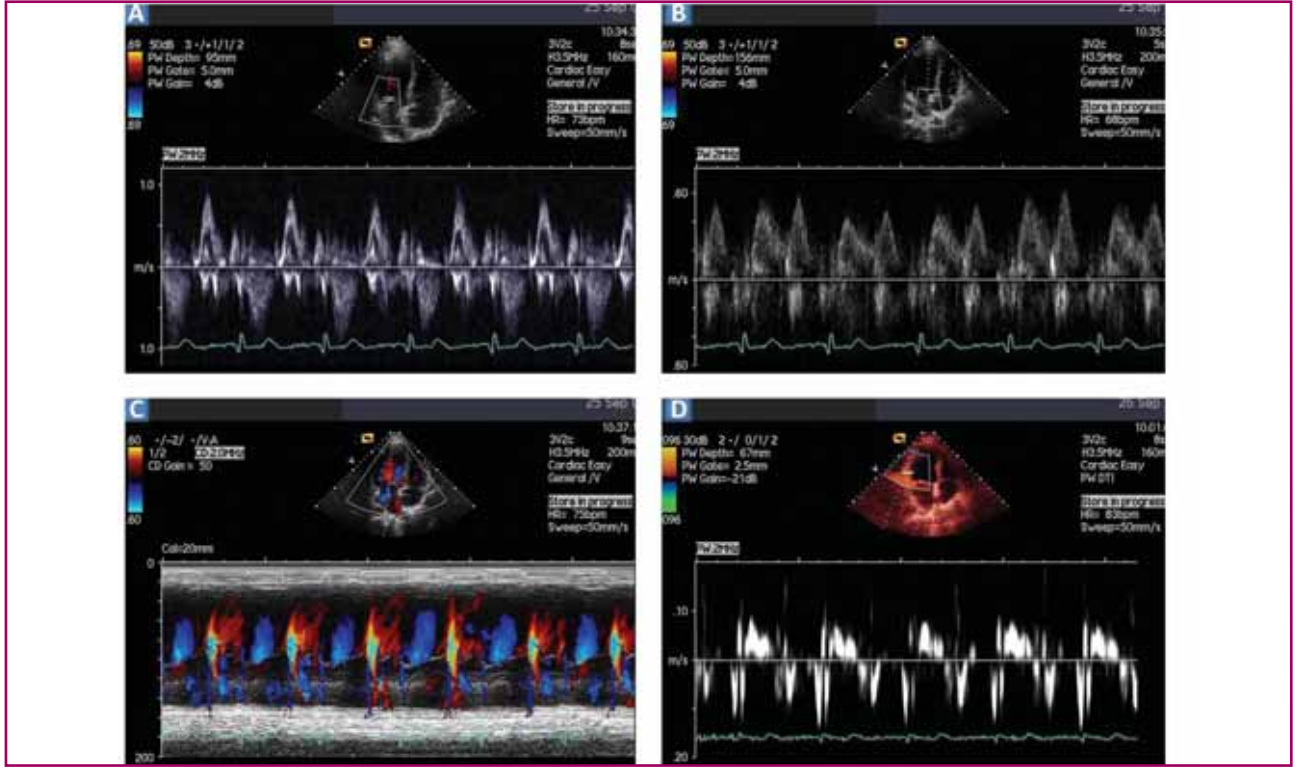
3. **Kısıtlayıcı dolum paterni:** Bu dönem diyastolik disfonksiyonun en ileri evresi olup, SV esnekliği (kompliyansı) azalmış ve sol atriyal basınç artmıştır (> 25 mmHg). Böylece, zirve E dalga hızı ($E > 1$ m/sn) ve E/A oranı ($E/A \geq 2$) artar (Şekil 21). Bu paterni sahip olan hastaların prognozunun iyi olmadığını bildirmektedir.^{84, 85} Ayrıca, kısıtlayıcı dolum paternine sahip hastaların KY nedeniyle hastaneye yatış sıklığının arttığı ve bu hastalarda mortalitenin de diğer evrelere göre yükseldiği gösterilmiştir.^{86, 87}

- **İzovolumik relaksasyon zamanı:**

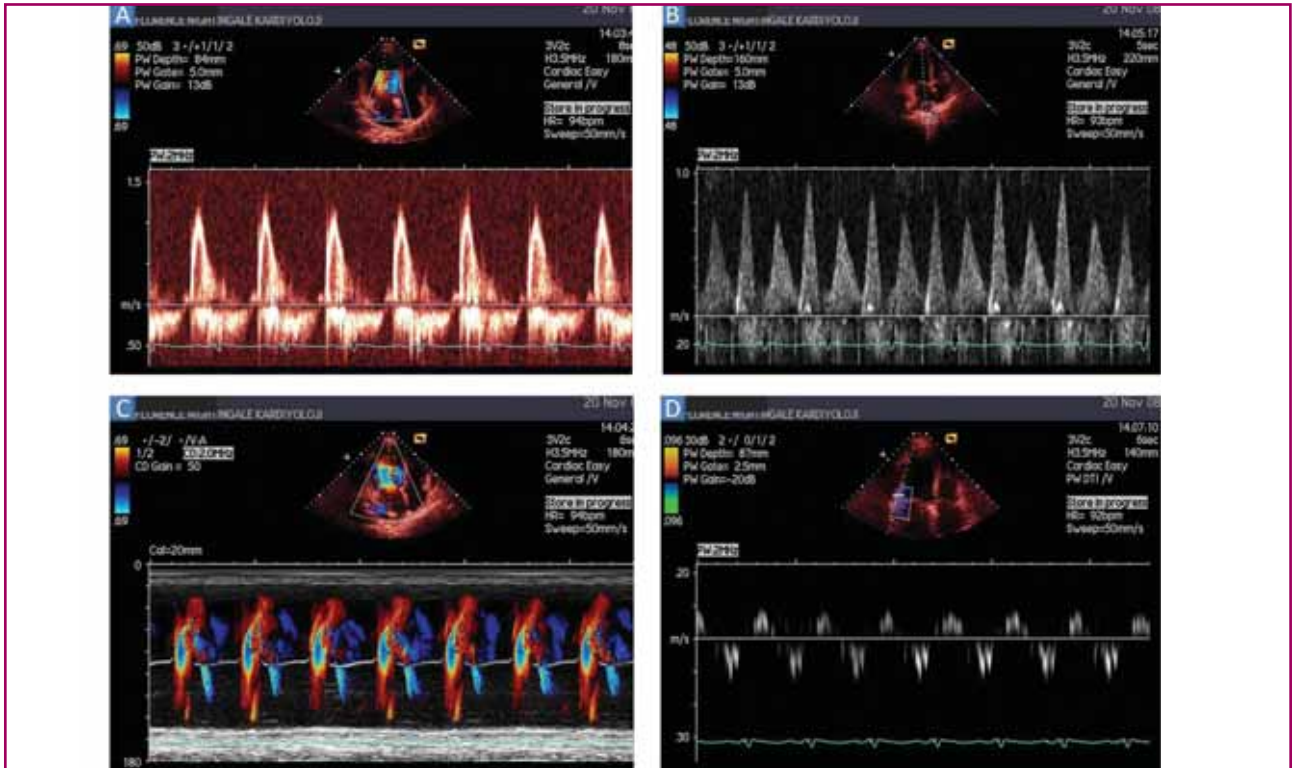
Aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamandır. PW Doppler ile örnekleme volümü ön mitral yaprak ile SV çıkış yolu arasındaki bölgeye yerleştirilerek elde edilen akımlar üzerinden hesaplanır. Sol ventrikül çıkış yolu akımının bitiminden mitral E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre İVRZ'nı gösterir. Sağlıklı kişilerde 76 ± 13 msn'dir.⁸⁸ İzovolumik relaksasyon zamanının uzaması miyokardiyal gevşeme bozukluğunu gösterir.

- **Deselerasyon zamanı (DZ):**

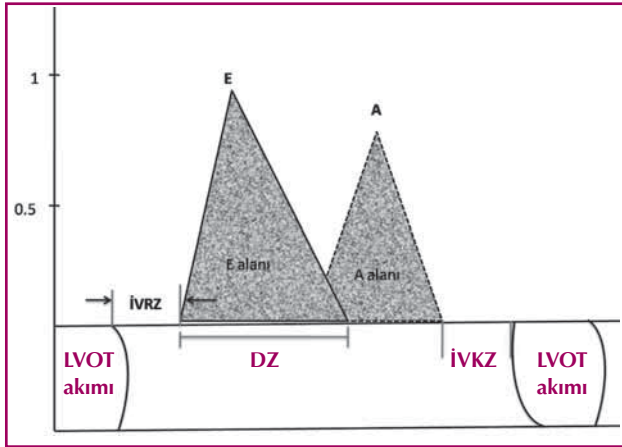
Erken diyastolik doluşun hızını göstermektedir. Mitral kapak E dalgasının tepesinden, E dalgasının inen kolunun başlangıç hattına döndüğü noktaya kadar geçen



ŞEKİL 20. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. Psödo-normalleşmiş patern. A. Normal mitral kapak Doppler akım hızları. ($E > A$, $E/A > 1$), B. Anormal pulmoner venöz akım hızları. ($S < D$), C. Psödo-normalleşmiş renkli Doppler M-Mod akımı, D. DDE ile anormal mitral kapak akım hızları. ($E' < A'$) *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.



ŞEKİL 21. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. Kısıtlayıcı dolun paterni. A. Zirve E dalga hızı ($E > 1$ m/s) ve E/A oranı ($E/A \geq 2$) artar. B. Anormal pulmoner venöz akım hızları. ($S < D$), C. Kısıtlayıcı renkli Doppler M-Mod akımı, D. DDE ile anormal mitral kapak akım hızları. ($E' > A'$) *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.



ŞEKİL 22. Mitral kapak giriş yolu akımlarının şematik gösterimi. LVOT: SV çıkış yolu, İVRZ: izovolumik relaksasyon zamanı, DZ: deselerasyon zamanı, İVKZ: izovolumik kontraksiyon zamanı. Feigenbaum's Echocardiography. 2005;172'den alınarak yeniden düzenlenmiştir.

zaman aralığını işaret eder (**Şekil 22**). Sağlıklı kişilerde 200 ± 32 msn'dir. Deselerasyon zamanı SV esnekliği bozuldukça kısalır. Ortalama sol atriyum basıncı ile ters orantılıdır (**Tablo 4**).

B. Pulmoner ven Doppler akım hızlarının değerlendirilmesi:

Pulmoner ven akımı PW Doppler örneklemme volümünün, apikal 4 boşluk görüntülerde, sağ üst pulmoner ven üzerine yerleştirilmesi ile değerlendirilir. Sinus ritmindeki bir kişide 3 farklı dalga paterni izlenir: (1) Sistolik (S) dalga, (2) Diyastolik (D) dalga, (3) Atriyal tersine (Ar) (atrial reversal) akım (**Şekil 23**). Pulmoner D dalgası, hemodinamik olarak transmitral kapak E dalgasına benzediği için SV dolum basıncının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ar dalgası, aktif atriyal kontraksiyon sırasında oluşan, pulmoner vene doğru ilerleyen tersine akım dalgasıdır. Bu nedenle sol atriyum sistolik fonk-

siyonlarından, ön ve ard yükünden etkilenir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDsB), dolayısıyla atriyal ard yükün arttığı durumda, Ar dalgasının hem genliği hem de süresi artar. Ar dalgasının normal genliği genellikle 25 cm/sn 'den ve transmitral A dalgasından kısadır. Ar dalga hızının $>35 \text{ msn}$ ve süresinin $>30 \text{ msn}$ olması SVDsB artışının önemli bir göstergesidir.⁸⁹ Diyastolik disfonksiyonun derecesi arttıkça, Ar dalgasında ki değişimi, D dalga hızında artış ve S dalga hızında azalma takip eder. Bu durum sol atriyal basınç artışını gösterir.

C. Renkli Doppler M- Mod Görüntüleme:

Diyastolik disfonksiyonunu değerlendirebilecek diğer bir parametre; renkli Doppler M-Mod ile mitral giriş yolu akımının propagasyon hızının (Vp) ölçülmesidir. Normal Vp değeri $> 45 \text{ cm/sn}$ 'dir. Sol ventrikül dolumunun geciktiği durumlarda Vp azalır. Genel olarak, $Vp \leq 45 \text{ cm/sn}$ olması, diyastolik disfonksiyonun göstergesi olarak kullanılır. Ancak disfonksiyonun tipini veya derecesini bu metod ile belirlemek mümkün değildir.

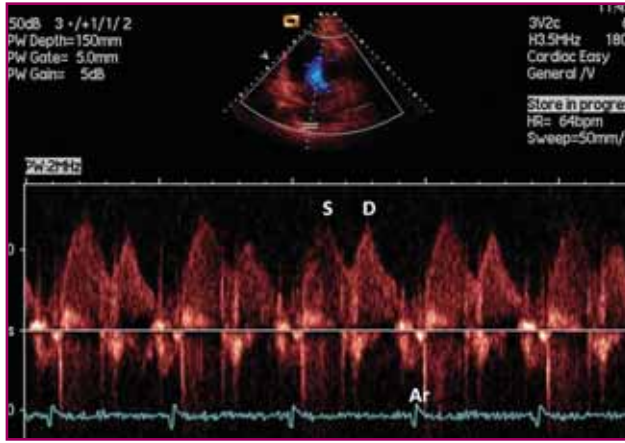
D. Doku Doppler Ekokardiyografi:

Doku Doppler görüntüleme, SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde de kullanılır. Mitral kapak lateral veya septal annulusuna yerleştirilen örneklemme volümü üzerinden alınan PW Doku Doppler ile miyokardiyal diyastolik akım hızları üzerinden ölçüm yapılır. Doku Doppler trasesinde başlıca iki adet diyastolik akım gözlenir: Erken diyastolik hız (E') ve geç diyastolik hız (A'). Bu diyastolik akım dalgaları, transmitral giriş yolu akım dalgalarının neredeyse ayna görünümüdür. E' dalgası genellikle 10 cm/sn üzerinde olup, A' dalgasından büyüktür. Bu değer yaş ile değişebilir. Diyastolik disfonksiyon varlığında E' dalgasının hızı azalır.^{90, 91} Transmitral E dalgasının aksine, doku Doppler kaynaklı E' dalgası, basınç ve hacim yükünden daha az etkilenir, bu nedenle psödo-normalleşmiş SV dolum paterninin tanısında kullanılabilir.⁹² Yine, SV dolum basıncının tahmininde E/E' oranı sık olarak kulla-

TABLO 4. Normal bireylerde ve diyastolik disfonksiyon varlığında transmitral Doppler akım hızları

	Normal	Gevşeme bozukluğu	Psödo-normalleşme	Kısıtlayıcı dolum
DZ (msn)	140-240	> 240	140-240	< 140
İVRZ (msn)	76 ± 13	> 110	76 ± 13	< 60
E dalgası (msn)	0.85 ± 0.15	< 0.50	0.85 ± 0.15	< 1020
A dalgası (msn)	0.55 ± 0.15	< 0.80	0.55 ± 0.15	< 30
E/A	> 1	< 1	> 1	> 2

DZ: deselerasyon zamanı, İVRZ: izovolumik relaksasyon zamanı, E: erken diyastolik dolum hızı, A: geç diyastolik dolum hızı. *Veriler Feigenbaum's Echocardiography. 2005;172-175'den alınmıştır.



ŞEKİL 23. PW Doppler ile değerlendirilen pulmoner ven akımı örneği. S: pulmoner ven sistolik akımı, D: pulmoner ven diyastolik akımı, Ar: pulmoner ven atriyal tersine akımı. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

nılan güvenilir bir parametredir.^{93, 94} Normal bireylerde E/E'oranı < 15'dir. Sol ventrikül gevşeme bozukluğunda bu oran yine normal sınırlardadır. E/E' > 15 olması psödo-normalleşmiş patern veya kısıtlayıcı dolum pa-

ternini gösterir. Böylece E/E'oranının en kullanışlı olduğu durum, psödo-normalleşmiş dolum basıncının, normalden ayırımının yapılmasıdır⁴ (Tablo 5).

Atriyal fibrilasyon varlığında, transmitral akım trasesinde A dalgası, DDE'de A' dalgası ve pulmoner venöz akım trasesinde Ar dalgası oluşamayacağı için, diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde E/E'oranı kullanılabilir. E/E'oranının >15 olması atriyal fibrilasyonlu kişilerde diyastolik disfonksiyon lehinedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, deselerasyon zamanının 150 ms'nin altında olması, pulmoner ven S dalgasının genliğinde azalma, renkli akım Dopplerde Vp'nun <45 cm/sn olması diyastolik disfonksiyonu destekleyen diğer parametrelerdir.^{95, 96}

E. Sol atriyum hacim ölçümleri:

Sol atriyum hacim (SAH) ölçümleri, son yıllarda SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tsang ve ark'nın⁹⁷ ileri yaştaki hastalarda kardiyovasküler olay sıklığını araştırdığı çalışmada, SAH indeksi'nin (SAH/vücut yüzey alanı) > 32 ml/m² olmasının, kardiyovasküler olay sıklığını belirlemede ekokardiyografik olarak değerlendirilen SV diyastolik disfonksiyondan daha değerli olduğu gösterilmiştir (p=0.029) (Şekil 24).

TABLO 5. Doppler ekokardiyografi indeksleri ve ventrikül dolumu ilişkisi

Doppler indeksleri	Patern	Sonuç
E/A	Kısıtlayıcı (>2) (DZ<115-150 msn) Gevşeme bozukluğu (<1)	Yüksek dolum basınçları Aşırı hacim yükü Normal dolum basınçları SV esnekliğinde bozulma Psödonormal olabileceği için sonuç kesin değil
E/E'	Artmış (>15) Azalmış (<8) Orta (8-15)	Yüksek dolum basınçları Düşük dolum basınçları Sonuç kesin değil
(A mitral- A pulmoner) süre	>30 msn >30 msn	Normal dolum basınçları Yüksek dolum basınçları
Pulmoner S dalgası	>D dalgası	Düşük dolum basınçları
Vp	<45 cm/sn	Gevşeme bozukluğu
E/Vp	>2.5 <2	Yüksek dolum basınçları Düşük dolum basınçları
Valsalva manevrası	Psödonormal dolum paterninin anormal dolum paternine dönüşmesi	Sistolikve diyastolik işlev bozukluğu koşullarında yüksek dolum basınçlarını ortaya çıkarır

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.



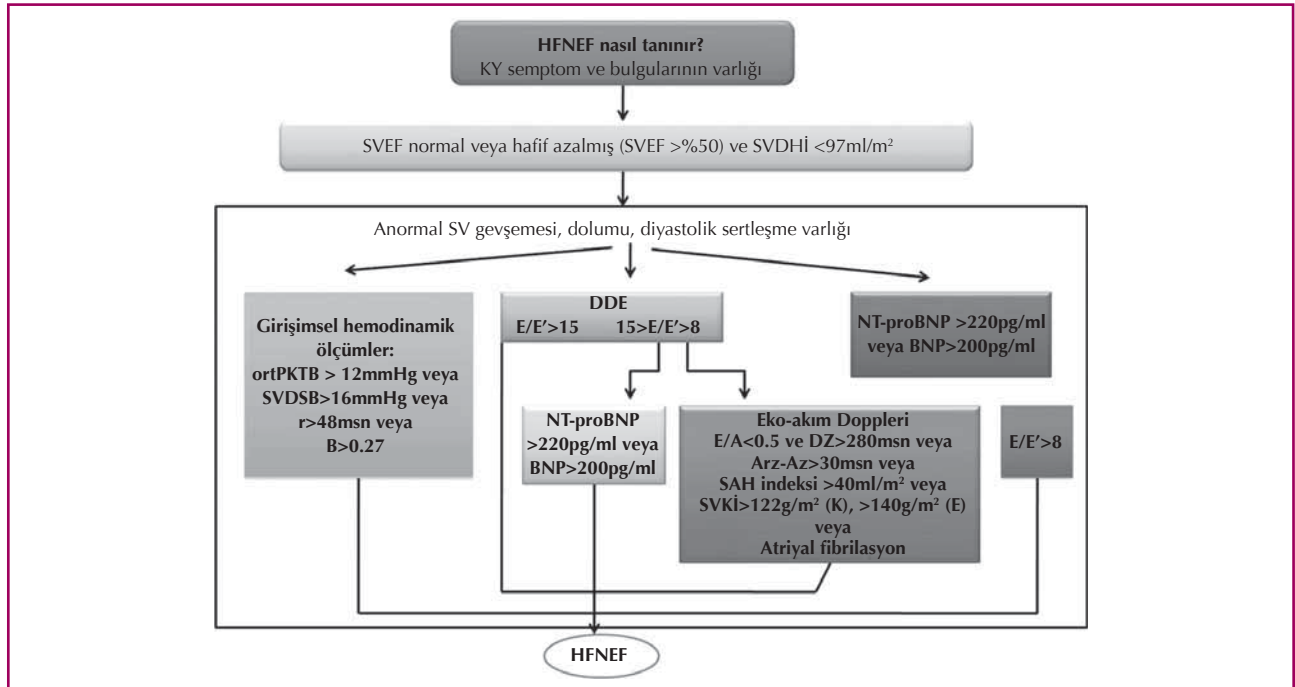
ŞEKİL 24. Apikal 2-boşluk görüntülemeye SAH'nin ölçülmesi: "SAH indeksi", SAH/vücut yüzey alanına (VYA) bölünmesi ile elde edilir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Prichett ve ark. nın⁹⁸ hasta sayısı yüksek olan bir grupta yaptığı çalışmada ise; SAH'nin SV diyastolik disfonksiyonunun süresi ve şiddeti ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, SAH indeksinin, normal sağlıklı kişilerde $23 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ 'den $25 \pm 8 \text{ ml/m}^2$ 'ye yükselmesi hafif derecede, $31 \pm 8 \text{ ml/m}^2$ 'ye yükselmesi orta derecede, $48 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ 'ye yükselmesi ileri derecede diyastolik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Di-

ğer bir çalışma ise SAH indeksi HFNEF'lı hastalarda SV dolum basıncının ve SV diyastolik disfonksiyonunun bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermiştir.⁹⁹ Tüm bu çalışmalar ışığında, "Avrupa Kalp Cemiyeti Ekokardiyografi Çalışma Grubu'nun" 2007 yılında yayınladığı; "Diyastolik kalp yetersizliği nasıl tanınmalı? Kalp yetersizliği olan normal SV EF'lı hastaların tanısı" başlıklı konsensüste özellikle E/E'oranı 8-15 arasında bulunan hastalarda SAH indeksinin $>40 \text{ ml/m}^2$ olması diyastolik disfonksiyonun güvenilir bir göstergesi olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰ (Şekil 25).

F. "Strain" görüntüleme:

"Strain" ve SR görüntüleme ile temel olarak bölgesel deformasyon değerlendirildiği için, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanımı sık değildir. Yeni gelişmekte olan bu yöntem ile, daha önce belirttiğimiz gibi daha çok sistolik fonksiyonların segmenter analizi yapılmaktadır. Ancak, çok yakın bir geçmişte yayınlanan bazı çalışmalar, diyastolik fonksiyonların segmenter analizinin de yararlı olabileceğini göstermiştir. Pavlopoulos H.¹⁰¹ ve ark. nın hipertansif hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, SV apikal, orta ve bazal segmentlerinden, DDE ile erken ve geç diyastolik SR ile sistolik SR ölçülmüş ve segmenter diyastolik disfonksiyon belirginleştikçe, SV sistolik longitudinal deformasyonunun da bozulduğu gösterilmiştir. Kazumoto G. ve ark. nın çalışmasında ise, hipertrofik kardiyomiopati



ŞEKİL 25. HFNEF'lu (Normal SV EF kalp yetersizliği) hastaların tanısını gösteren akış şeması: SVDHİ: sol ventrikül diyastol sonu hacim indeksi, ortPKTB: ortalama pulmoner kapiller tıkalı basıncı, SVDSB: sol ventrikül diyastol sonu basıncı, r: Sv gevşemesinin zaman sabitesi, b: SV çember sertliğinin sabitesi, DZ: deselerasyon zamanı, Arz: pulmoner atriyal tersine akım süresi, Az: mitral kapak atriyal akım zamanı. *Eur Heart J, 2007; 28:2539-2550'den alınarak yeniden düzenlenmiştir.

hastalarda Doppler kaynaklı segmenter diyastolik SR'in global diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

4. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi için Ekokardiyografik Değerlendirme

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), optimal medikal tedaviye rağmen, New York Kalp Cemiyetine (New York Heart Association, NYHA) göre fonksiyonel kapasitesi (FK) III veya IV olan son dönem KY hastalarında günümüzde yaygınlaşmakta olan, alternatif bir tedavi yöntemidir. İlk defa 1994 yılında uygulanmaya başlayan bu tedavi yöntemi, 2001 yılında FDA onayı almıştır. 2005 yılında ise, hem "Avrupa Kardiyoloji Derneği" hem de "Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti" tarafından güncellenen KY kılavuzlarında, sinus ritminde olup, optimal medikal tedaviye rağmen, NYHA'a göre sınıf III-IV semptomları olan, $SVEF \leq \%35$ olan ve EKG'de QRS süresi > 120 msn olan hastalara sınıf I endikasyon ile KRT uygulanması önerilmiştir.^{1,2} Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, dissenkroni saptanan, kronik KY'li hastalarda KRT uygulanmasının, tek başına optimum medikal tedavi uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında, SV sistolik fonksiyonları, FK ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir^{102, 103} (Tablo 6). Yine, KRT'nin morbidite ve mortalite üzerine etkinliğini araştıran çalışmalar da mevcuttur.^{104, 105} Yakın zamanda yayınlanan "CARDiac REsynchronisation in Heart Failure" (CARE-HF)¹⁰¹ çalışmasında, KRT'nin son dönem KY hastalarında mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin diğer bir faydası ise, mitral yetersizliği derecesinde ve SV fonksiyonlarında iyileşme sağlamasıdır.^{106, 107}

Tüm bu çalışmaların yanında, KRT tedavisinin %25-35 hastada yanıtı olabileceği bildirilmektedir.¹⁰⁸ Örneğin; "Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation" (MIRACLE)¹⁰⁰ çalışmasında, çalışmaya dahil edilen hastaların %17'sinin KRT sonrası klinik durumlarının değişmediği, %18'nin ise semptomlarının daha da kötüleştiği bildirilmiştir.

Resenkronizasyon tedavisi ile ilgili olumsuz sonuçlara ulaşılan tüm bu çalışmaların birleştiği ortak nokta, KRT'ne cevabın önceden belirlenmesinde en önemli göstergenin SV dissenkronisinin varlığı olduğu ve mekanik dissenkroninin her zaman elektriksel dissenkroni ile ilişkili olmadığı yönündedir.^{112, 113} Bu durum, KRT öncesi uygun hasta seçiminin önemini göstermektedir. Ekokardiyografi ile mekanik dissenkroninin gösterilmesinin, KRT için doğru hasta seçimi ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.^{114, 115} Ayrıca, bu konuda yapılmış, çok merkezli, gözlemsel bir çalışma olan "Predictors of response to cardiac resynchronization therapy" (PROSPECT)¹¹⁶ çalışmasında, KRT öncesi mekanik dissenkroni tayininde teknik koşulların

ve merkezin deneyiminin büyük rolü olduğu vurgulanmıştır.

• Mekanik dissenkroni (Elektromekanik gecikme):

Elektriksel dissenkroni; EKG'deki QRS süresi ile ilişkili olsa da, kronik KY ve SV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, dar QRS varlığında da dissenkroni olabileceği gösterilmiştir.^{117, 118} Dissenkroni, SV sistolik performansında bozulma, SVSH'de ve SV duvar geriliminde artışa neden olur. Böylece SV senkronizasyonunda iyileşmenin, SV fonksiyonlarında ve mitral yetersizliğinde düzelme sağlayacağı düşünülmektedir.

Mekanik dissenkroninin "atriyoventriküler, intraventriküler ve interventriküler" olmak üzere üç tipi mevcuttur.

1. **İntraventriküler dissenkroni:** Bölgesel SV mekanik aktivasyonunda bozulma, intraventriküler dissenkroniyi gösterir. Ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede en çok esas alınan dissenkroni tipidir. Bu durumda, SV içinde erken ve geç kasılan bölgeler mevcuttur. Erken kasılan bölgeler, o dönemde henüz SV içi basınç düşük olduğu için ejeksiyona neden olamaz. Geç kasılan bölgeler ise, erken kasılan bölgelerde ters bir gerilime neden olur. Tüm bunlar SV sistolik performansında azalmaya yol açar.
2. **Atriyoventriküler dissenkroni:** Atriyum kasılması ile ventrikül sistolü arasındaki zamanlamada gecikme, atriyoventriküler dissenkroniye neden olur. Bu durumda mitral kapak tam kapanamaz ve geç diyastolde SV ile sol atriyum arasında basınç gradiyenti ortaya çıkar. Sonuç olarak diyastolik mitral yetersizliği oluşur ve sol atriyumun SV doluşuna katkısı azalır.
3. **İnterventriküler dissenkroni:** Ventriküllerin elektriksel aktivasyonunun eş zamanlı olamaması durumu, SV kasılmasının sağ ventrikül kasılmasına göre normalde olduğundan daha fazla gecikmesi ile sonuçlanır. En sık neden sol dal bloğudur. Sol ventrikül kasılmasının ve bunu takiben gevşemesinin gecikmesi, en çok interventriküler septum hareketini ve onun da SV ejeksiyonuna olan katkısını etkiler.

• Sol ventrikül mekanik dissenkronisinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

İki boyutlu ekokardiyografik görüntülemeye deneyimli kişiler tarafından görsel olarak, interventriküler septumda anormal hareket (sağ ventrikül sistolü sırasında septumun SV içine doğru hareketi) belirlenebilir. Bu görüntünün izlenmesi interventriküler dissenkroni lehinedir. Ancak dissenkroninin görsel değil, niceliksel değerlendirilmesi daha doğru olur. Bu nedenle günümüzde konvansiyonel ve yeni geliştirilmiş ekokardiyografik yöntemler kullanılmaktadır.

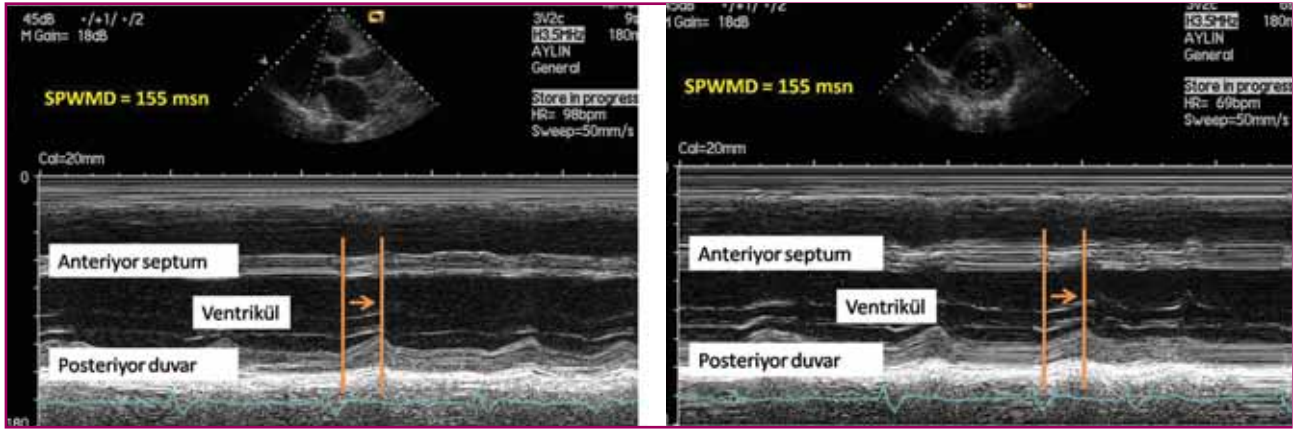
a. "M-Mod" ekokardiyografi ile değerlendirme:

Dissenkroninin belirlenmesinde teknik olarak en ko-

TABLO 6. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile ilgili yapılmış önemli klinik çalışmalar

Çalışma	Alınma kriterleri	Hasta sayısı Hasta grubu	Sonlanım noktaları	Çalışma Protokolü	Önemli bulgular
MUSTIC⁹⁹	FK III SVEF < %35 SVDÇ > 60 mm 6 dak. yürüme <450 msn QRS > 150 msn	58 KRT ile pil takılmayan hastalar karşılaştırılmış	YKS 6 dak. yürüme testi Zirve VO2 KY Hastane yatışı	Tek-kör Randomize Geçitsel	KRT tüm sonlanım noktalarında iyileşme sağlamış hastaneye yatışları azaltmış
PATH -CHF¹⁰⁹	FK III QRS ≥ 120 msn	40 KRT ile pil takılmayan hastalar karşılaştırılmış	Akut hemodinami YKS, 6 dak. yürüme testi KY Hastane yatış	Tek-kör Randomize Geçitsel	KRT akut hemodinamide ve kronik sonlanım noktalarında iyileşme sağlamış
MIRACLE¹⁰⁰	FK III, IV SVEF < %35 SVDÇ > 55 mm QRS > 130 msn	453 KRT ile pil takılmayan hastalar karşılaştırılmış	YKS FK 6 dak. yürüme testi	Çift-kör Randomize Paralel kontrollü	KRT tüm sonlanım noktalarında iyileşme sağlamış hastaneye yatışları azaltmış
MIRACLE-ICD¹¹⁰	FK III, IV SVEF < %35 SVDÇ > 55 mm QRS > 130 msn İKD endik.	369 KRT'li İKD ile tek başına İKD karşılaştırılmış	YKS, FK 6 dak. yürüme testi	Çift-kör Randomize Paralel kontrollü	KRT YKS ve FK'de iyileşme sağlamış ve İKD fonksiyonlarında kötüleşme görülmemiş
CONTAK-CD¹¹¹	FK II- IV SVEF < %35 QRS > 120 msn İKD endik.	333 KRT'li İKD ile tek başına İKD karşılaştırılmış	Toplam mortalite, KY nedeniyle hastane yatışı VT/VF	Çift-kör Randomize Paralel kontrollü	KRT sekonder sonlanım noktalarında iyileşme sağlarken, primer sonlanım noktalarında iyileşme olmamış
	FK III, IV SVEF < %35 QRS > 120 msn	1520 KRT, KRT'li İKD ve pil takılmayan hastalar karşılaştırılmış	Primer: tüm nedenlere bağlı ölüm veya hastane yatışları, Sekonder: tüm nedenlere bağlı ölümler	Randomize Paralel kontrollü	KRT ve KRT'li İKD primer sonlanım noktasında iyileşme sağlarken, KRT'li İKD mortaliteyi azaltmış.
CARE-HF¹⁰¹	FK III, IV SVEF < %35 QRS > 150 msn veya 120-150 msn, eşlik eden dissenkroni	819 KRT ile pil takılmayan hastalar karşılaştırılmış	Tüm nedenlere bağlı mortalite veya planlanmamış hastane yatışları	Randomize Paralel kontrollü	KRT primer sonlanım noktalarında iyileşme ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya neden olmuş

KRT: kardiyak resenkronizasyon tedavisi, FK: fonksiyonel kapasite, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDÇ: sol ventrikül diastol sonu çapı, İKD: intrakardiyak defibrilatör, VO2: maksimal oksijen tüketimi, YKS: yaşam kalite skoru, VT: ventriküler taşikardi, VF: ventriküler fibrilasyon.



ŞEKİL 26. Parasternal uzun eksen ve kısa eksen, M-Mod kayıtlarında, septum- posterior duvar gecikmesinin (SPWMD) ölçülmesi: Dilate kardiyomiopatiili bir hasta örneğinde her iki pencereden alınan kayıtlarda SPWMD'nin 155 msn bulunduğu görülmektedir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

lay yöntem "M-Mod" ekokardiyografidir. Parasternal uzun eksen veya papiller kas seviyesinden alınan kısa eksen "M-Mod" kayıtları üzerinden, "septal to posterior wall motion delay (SPWMD)" (septum ile posterior duvar kasılması arasındaki gecikme) belirlenir (Şekil 26). Pitzalis ve ark. nın^{119, 120} iskemik olmayan dilate kardiyomiopatiili bir grup hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda bu sürenin >130 msn olması, %100 duyarlılık ve %63 özgüllük ile intraventriküler dissenkroni lehine bulunmuştur. Bu çalışmalarda ayrıca, SPWMD değeri >130msn olan ve KRT uygulanan hastalarda klinik durumda kötüleşme, hastaneye yatış, kalp nakli ve ölüm gibi durumların azaldığı gösterilmiştir.

"M-Mod" ile değerlendirilen SPWMD süresi ile ilgili bu olumlu sonuçlara rağmen, özellikle de miyokard infarktüsüne bağlı olarak septum ve/veya posterior duvarın akinetik olduğu ya da düzensiz olduğu durumlarda bu ölçümün doğru sonuç vermeyeceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Marcus ve ark. nın¹²¹ bu konuda yaptıkları çalışmalar, iskemik dilate kardiyomiopatiili hastalarda, SPWMD parametresinin günlük pratik kullanıma uygun olmadığını ortaya koymuştur. "CON-TAK-CD"¹⁰⁸ çalışmasından elde ettikleri 79 hastanın verisi üzerinden yapılan değerlendirmede, bu hastaların 6 aylık takibi sonucunda SPWMD değerinin, SVDH indeksi, SVSH indeksine SVEF% ile anlamlı bir korelasyon göstermediği ortaya konulmuştur. Yine, KRT tedavisine yanıt veren ve vermeyen olgular karşılaştırıldıklarında SPWMD değerleri arasında fark bulunmamıştır.¹¹⁸ "PROSPECT" çalışmasında da SPWMD'in ile dissenkroni değerlendirmesinin güvenilir olmayabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle, "M-Mod" tek başına bir değerlendirmeden ziyade, DDE'ye yardımcı olabilecek bir yöntem olarak görülmelidir.

Septum ve posterior duvar hareketinin iyi belirlenmediği durumlarda renkli "M-Mod" tekniği yardımcı

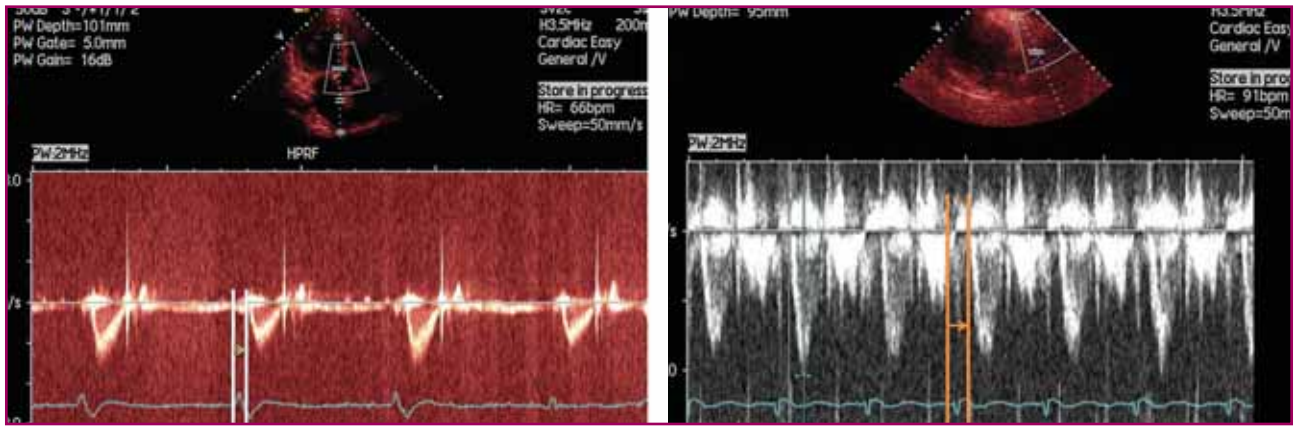
olabilir. Yine SPWMD'in >130 msn olması renkli "M-Mod" görüntülemeye de intraventriküler dissenkroni lehinedir.

b. Renkli akım "Pulsed" dalgalı Doppler ile değerlendirme:

Atriyoventriküler dissenkroninin değerlendirilmesinde, renkli akım PW Doppler ile mitral doluş süresine bakılabilir. Sol ventrikül doluşunun, kardiyak siklusun %40'ından az olmasının atriyoventriküler dissenkroni lehine olduğu bildirilmektedir.¹²² Ancak, günlük pratikte sık kullanılan bir yöntem değildir.

İnterventriküler dissenkroninin değerlendirilmesinde ise, SV ve sağ ventrikülün preejeksiyon periyodu arasındaki fark esas alınır. "Pulsed" dalgalı akım Doppleri ile pulmoner arter ve aort üzerinden alınan kayıtlarda, EKG'de QRS dalgasının başlangıcından, pulmoner ve aort akımının başlangıcına kadar olan süre hesaplanır. İnterventriküler gecikme, SV preejeksiyon periyodundan, sağ ventrikül preejeksiyon periyodunun çıkarılması ile bulunur. İnterventriküler gecikmenin >40msn olması interventriküler dissenkroniyi gösterir¹²³ (Şekil 27).

İnterventriküler dissenkroni konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler ile kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Ancak yapılan birçok çalışmada, KRT için uygun hasta seçiminde intraventriküler dissenkroni ile karşılaştırıldığında, interventriküler dissenkroninin öneminin fazla olmadığı yönünde sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin; Bordachar ve ark.¹²⁴, interventriküler dissenkroninin KRT sonucu meydana gelen hemodinamik iyileşme ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. Diğer bir çalışmada ise, intraventriküler dissenkroni ile KRT sonrası olumlu SV yeniden biçimlenmesi arasında ilişki gösterilememiştir.¹¹⁷



ŞEKİL 27. İnterventriküler dissenkroninin renkli akım PW Doppler ile değerlendirilmesi: Solda aortik preejeksiyon süresi, **sağda** ise pulmoner preejeksiyon süresinin ölçümü gösterilmektedir. İnterventriküler dissenkroni için aort preejeksiyon süresi ile pulmoner preejeksiyon süresi arasında ki farkın 40 ms'den büyük olması gerekir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

c. Doku Doppler görüntüleme ile değerlendirme:

Doku Doppler ile ventrikül içinde farklı segmentlerin longitudinal zirve sistolik hızları ile elektriksel aktivite (QRS dalgası) arasındaki ilişkinin belirlenmesi, hem interventriküler hem de intraventriküler dissenkroni tayininde kullanılabilir. Klinikte en sık kullanılan yöntemlerden biridir. "Pulsed" dalgalı DDE ve renkli DDE olmak üzere iki farklı yöntem kullanılabilir.

Bu konuda yapılmış araştırmalarda, başlangıçta PW-DDE kullanılmıştır (Şekil 28). Ancak bu yöntem, sadece tek bir noktanın miyokardiyal hızını belirleyebilmesi ve bu ölçümün kalbin yüklenme koşullarından etkilenebilmesi gibi kısıtlılıklara sahiptir. PW-DDE ile bir kardiyak siklus içerisinde farklı miyokard segmentlerindeki sistolik hızların zamanlamalarının eş zamanlı olarak karşılaştırılması mümkün değildir. Bu nedenle her bir segmentin ayrı ayrı değerlendirilmesi gereklidir ve bu da zaman alıcıdır. Tüm kısıtlılıklara rağmen PW-DDE ile yapılan çalışmalarda, bu yöntem ile belirlenen dissenkroni hastalarda, KRT sonrası semptomlarda ve SVEF'da iyileşme gösterilmiştir.^{125, 126} Bordachar ve ark.¹²¹ PW-DDE ile belirlenen dissenkroninin, KRT sonrası kardiyak atım hacminde ve mitral yetersizliğinin derecesinde iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Buna rağmen, PW-DDE tekniğinin, KRT için dissenkroninin belirlenmesinde, hem zaman alıcı hem de potansiyel hata kaynakları içeren bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

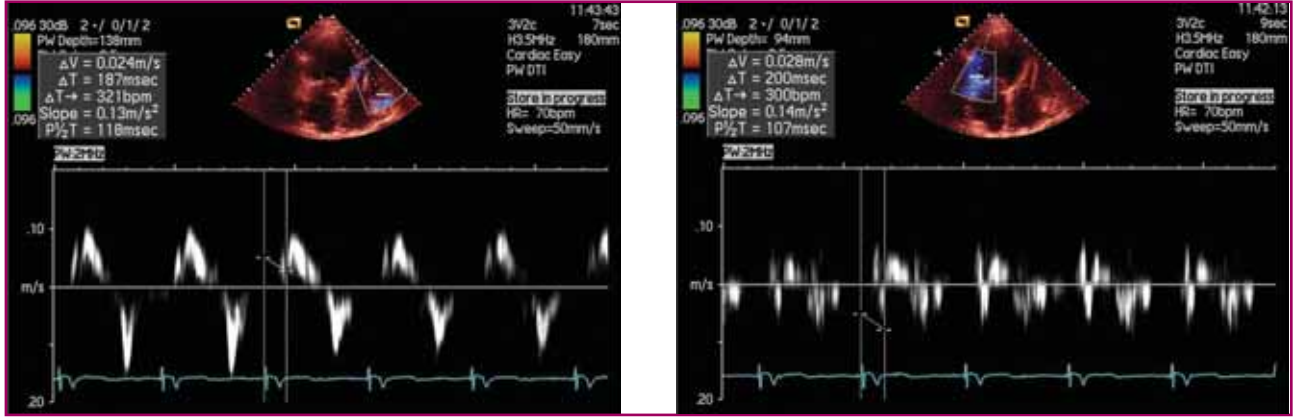
Son zamanlarda renkli-DDE ile yapılan çalışmalar, bu yöntemin görüntülerin kayıt edilmesinden "post-processing" (sonra analiz etme) imkanı, kalbin yüklenme koşullarından etkilenmemesi ve farklı miyokard segmentlerine ait eş zamanlı miyokard hızlarının zaman ilişkilerini karşılaştırabilmesi nedeni ile, KRT için dissenkroni belirlenmesinde daha avantajlı olduğunu

göstermiştir. "Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin" 2008 yılında yayınladıkları "KRT için ekokardiyografi" konsensüsünde, hem interventriküler hem de intraventriküler dissenkroninin değerlendirilmesinde PW-DDE'den ziyade, renkli-DDE kullanılmasının daha doğru olduğunu bildirmişlerdir.¹²⁷

Renkli-DDE ile, PW-DDE'ye benzer şekilde genellikle, apikal 4 boşluk, 2 boşluk, ve uzun eksen görüntülerden, 6 ayrı SV miyokard segmentinin bazal ve orta kesimlerinden doku Doppler kayıtları alınır. Bu kayıtlardan, QRS başlangıcından, zirve miyokard hızına ulaşmaya kadar ki süre ölçülür. Yu ve ark.¹¹⁴ KY ve EKG'de QRS süresi >120 ms'n olan 67 hasta, QRS süresi <120 ms'n olan 45 hasta ve 88 normal sağlıklı bireyde DDE ile interventriküler dissenkroninin araştırıldığı çalışmada, 12 ayrı segmentten QRS başlangıcından zirve sistolik hıza kadar geçen süre ölçülmüştür. Bu çalışmanın verilerine göre; 12 segmentin herhangi ikisi ve zirve sistolik hızlar arasındaki maksimum zaman farkı >100 ms'n ise intraventriküler dissenkroni olarak tanımlanmıştır. Normal hastalarda intraventriküler dissenkroni saptanmazken, QRS kompleksi > 120 ms'n olan KY hastalarının %73'ünde, <120 ms'n olan hastaların ise %51'inde intraventriküler dissenkroni saptanmıştır.¹¹⁴

Bazı çalışmalarda, sadece septum ve lateral duvarın bazal segmentlerinden doku Doppler kayıtları alınarak, bu iki nokta arasında sistolik hızlar arasında ki gecikmenin (septal-to-lateral delay) ≥ 60 ms'n olması, intraventriküler dissenkroni olarak kabul edilmiştir.^{128, 129}

Penicka ve ark.¹³⁰ tarafından yapılan bir başka çalışmada, SV lateral, septal, posteriyör duvarların bazal segmentlerinden alınan doku Doppler kayıtlarından, yine QRS başlangıcından zirve miyokardiyal sistolik hıza kadar geçen süreler hesaplanmış ve bu sürelerin en büyüğü ile en küçüğü arasındaki fark intraventriküler



ŞEKİL 28. PW-DDE ile dissenkroni değerlendirilmesi: *Solda* sağ ventrikül serbest duvarının bazal segmentinden, *sağda* ise SV lateral duvar bazal segmentinden kaydedilmiş doku Doppler trasesi izlenmektedir. EKG’de QRS dalgasının başlangıcından, doku Doppler kaydında zirve sistolik hızın başlangıcına kadar geçen süre ölçülmektedir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

dissenkroni olarak tanımlanmıştır. İnterventriküler dissenkroni ise sağ ventrikül serbest duvar bazal segmenti ile SV posteriyör duvarı arasındaki maksimum gecikme olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda; interventriküler ve intraventriküler dissenkroni toplamının, KRT sonrası negatif yeniden biçimlenme ve fonksiyonel kapasitede iyileşmenin en iyi belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

d. Strain / Strain rate görüntüleme:

“Strain” analizi, miyokard dokusunda ki bölgesel deformasyonun tayininde kullanılır. Bu yöntem ile miyokard kasılmasının başlama ve zirve hıza ulaşma zamanına göre senkroni ve dissenkroni değerlendirilebilir. “Strain” ve SR görüntülemenin DDE’ye göre en büyük avantajı; aktif sistolik kasılmayı, miyokard dokusuna ait pasif hareketten ayırt edebilme özelliğidir.^{131, 132} Bu özellik, skar dokularını içeren iskemik kardiyomiopati hastaların analizinde önemlidir. Bu hastalarda, “strain”/SR görüntüleme ile, skar dokusuna ait pasif hareketler, aktif miyokard kasılmasından net olarak ayırt edilebilir. Breithardt ve ark. nın¹²⁸ bu konuda yapılmış çalışmalarında, özellikle iskemik kardiyomiopati hastalarda KRT sonrası SV deformasyonunun düzeldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, bölgesel miyokard hareketi (hız parametreleri ile tanımlanır) ve bölgesel deformasyon (strain/SR parametreleri ile tanımlanır) karşılaştırılmış ve dissenkroninin, sadece miyokard hızlarının zamanlaması ile ilgili bir şey olmadığı, iskemik kalp hastalığı olan olgularda, deformasyonun zamanlamasının daha önemli olabileceği gösterilmiştir. Yu ve ark. nın^{133, 134} çalışmalarında ise bu bilgilerin aksine, SR görüntülemenin KRT sonrası yeniden biçimlenmedeki iyileşme ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bugüne kadar yapılan tüm bu çalışmaların ışığında, KRT için dissenkroni-

nin belirlenmesinde, yeni ekokardiyografik yöntemlerle daha fazla sayıda “strain”/SR çalışmasının yapılmasına ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

e. Doku senkronizasyon görüntüleme:

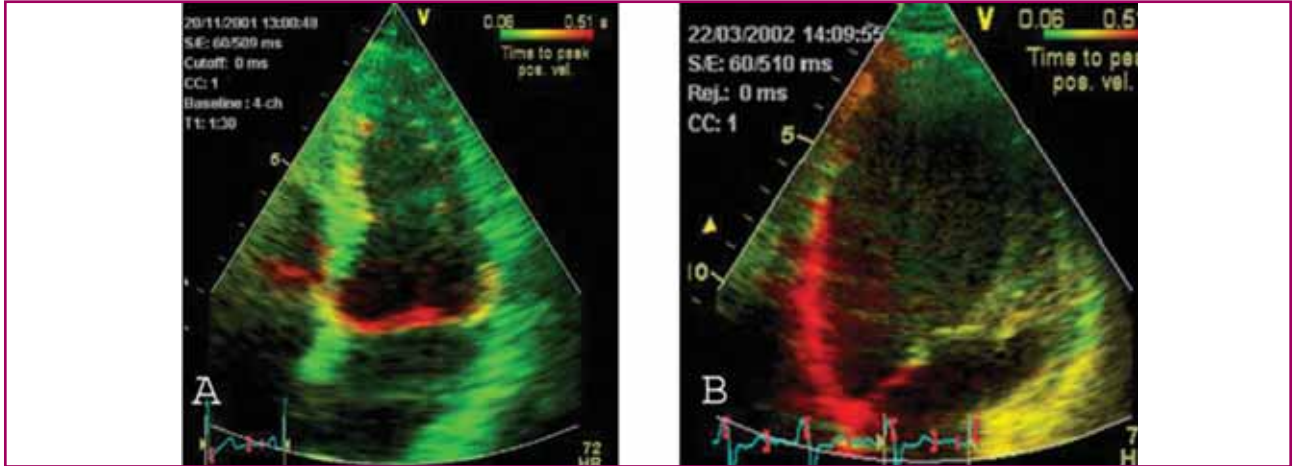
Doku senkronizasyon görüntüleme (DSG), farklı miyokard segmentlerinin zirve sistolik hıza ulaşma zamanlarını niceliksel olarak değerlendiren renk kodlamalı, yeni bir görüntüleme metodudur. Doku Dopplerden türetilmiş yeni bir yöntemdir. Bölgesel zirve miyokard hızlarının zamanlamaları, renk kodlarına dönüştürülerek bölgesel dissenkroni değerlendirilir. Sistol sırasında erken zirve hıza ulaşan segmentler yeşil, zirve hıza ulaşmaları daha uzun süren segmentler ise kırmızı veya turuncu renkte kodlanır (**Şekil 29**). Böylece DSG ile hangi miyokard segmentinin gecikmiş kasılma hızına sahip olduğu kolaylıkla belirlenebilir.

Yeşil renk ile kodlanan segmentler normal süreyi (20-150 msn), sarı-turuncu renk orta derecede gecikmeyi (150-300 msn) ve kırmızı renk ise ciddi gecikmeyi (300-500 msn) gösterir.¹¹¹ Doku Doppler ve strain görüntüleme ile karşılaştırıldığı çalışmalarda DSG’nin, dissenkroni tayininde bu yöntemlere göre daha düşük duyarlılıklı olduğu bildirilmiştir.¹³⁵

f. Üç Boyutlu ekokardiyografi:

Yeni geliştirilmekte olan bir yöntemdir. Hacim değişikliklerinin zamanlaması esas alınarak dissenkroni belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu konuda KRT ile yapılmış çalışmalar son derece sınırlı sayıdadır.

Sonuç olarak KRT’ne hastaların %20-30’unda cevap alınamamaktadır. Bu tedaviye cevap alınabilmesi için SV dissenkronisi temel koşuldur. Bu nedenle KRT için hasta seçimi oldukça önemlidir. Hasta seçiminin, ekokardiyografi ile mekanik dissenkroninin belirlenmesi ile



ŞEKİL 29. Doku Senkronizasyon görüntüleme (DSG): Renkli kodlama ile zaman- zirve miyokard hızı (time-to-peak velocity) ilişkisini niteliksel olarak değerlendirir. Normal renk kodlaması, **yeşil** renkte olup; zaman-zirve miyokard hızı: 20-150 msn dir. **Sarı** renk 150-300 msn, kırmızı ise 300-500 msn'yi göstermektedir. A. DSG ile normal bir hastanın görüntülenmesi: tüm segmentler, normal senkronizasyonu gösteren yeşil renkte kodlanmış. B. Sol dal bloklu bir hastanın DSG görüntüleri: Bazal ve mid-septal segmentler, kırmızı renkte kodlanmış ve ciddi dissenkroniyi göstermekte. *Knebel et al. Cardiovascular Ultrasound. 2004;2:17

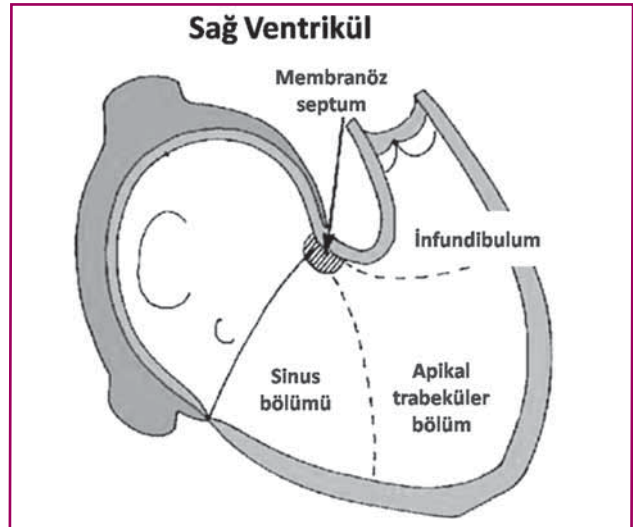
yapılması, EKG'de elektriksel dissenkroni belirlenmesinden daha ideal olduğu görüşü hakimdir. Ekokardiyografi ile intraventriküler dissenkroninin belirlenmesi, diğer dissenkroni tiplerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

B. KALP YETERSİZLİĞİNDE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ EKO KARDİYO GRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağ ventrikül (SaV) fonksiyonlarının değerlendirilmesinin önemi ilk defa 1616 yılında Sir. William Harvey tarafından "Belki de SaV akciğerleri beslemek için değil, kanı akciğerlerin içinden geçirmek için yaratılmış olabilir" sözleriyle vurgulanmıştır.¹³⁶ Ancak, bunu takip eden yıllarda SV fonksiyonlarının tanımlanması ve değerlendirilmesi hep ön planda olmuş ve SaV'ü gölgesinde bırakmıştır. 1950-1970 yılları arasında kalp cerrahları, sağ kalp hipoplazisi olan hastalarını iyileştirmede kullanabilecekleri cerrahi yöntemleri araştırırken, SaV fonksiyonlarının önemini daha iyi kavramışlar. Böylece o yıllardan sonra, kalp yetersizliği, SaV miyokard infarktüsü, doğumsal kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonda SaV fonksiyonlarının değerlendirilmesinin gerekli olduğu iyice benimsenmeye başlamıştır.

1. Sağ Ventrikül Anatomisi, Fizyolojisi ve Fonksiyonları:

Sağ ventrikülün yandan görünümü üçgen, enine kesiti yarım ay biçimindedir. Kas kitlesi sol ventrikülün 1/6'sı, atım işindeki payı 1/4'ü kadardır. Anatomik ve fonksiyonel olarak üç bölümden oluşmaktadır^{137, 138, 139} (Şekil 30).



ŞEKİL 30. Sağ ventrikülün bölümlerinin şematik gösterimi.

1. Sinüs (inflow) bölümü, 2. Apikal trabeküler bölüm, 3. İfundibulum/Konus (outflow) bölümü. *British Heart Foundation web sayfasından alınarak yeniden düzenlenmiştir.

- 1. İnflow (Sinüs) bölümü:** Akım jeneratörüdür. Triküspit kapak, korda tendinealar ve papiller kaslardan oluşmaktadır.
- 2. Apikal (trabeküler) bölüm:** Septumdan serbest duvara antero-apikal olarak uzanan belirgin kas bandlarıyla karakterizedir. Bu bölge biyopsi dokusunun alındığı, transvenöz "pace makerların" yerleştirildiği yerdir.
- 3. Outflow/ infundibulum (Konus) bölümü:** Nispeten düz yüzeyli olan bu bölge, basınç düzenleyici olarak görev yapar.

Sağ ventrikül içerisinde belirgin 3 kas bandı bulunmaktadır. Bunlar *pariyetal band*, *septomajinal band* ve *moderatör bandlarıdır*. Pariyetal band, infundibuler septum ile birlikte triküspit ve pulmoner kapakları birbirinden ayıran, C şeklinde bir yapı olan “*supraventriküler kristayı*” oluşturur. Septomajinal band ise anteriyor papiller kasa yapışan ve moderatör bandın septumun ön yüzünden apekse doğru uzanan bölümüdür. İletim sisteminin sağ dalı septum ve moderatör band boyunca seyrederek.

Triküspit kapak üç yaprakçıktan ibarettir. Bunlar anteriyor, septal ve posteriyor yaprakçıklardır. Anteriyor ve posteriyor yaprakçıkların kordaları serbest duvardan doğan ve moderatör bandla kaynaşan büyük anteriyor papiller kasa uzanır. Posteriyor duvardan çıkan birçok küçük papiller kasa, posteriyor ve septal yaprakçık kordaları yapışır. Septal papiller kas ya yoktur veya rudimenterdir. Anteriyor ve septal yaprakçık kordaları doğrudan septuma yapışır. Pulmoner kapak, aort kapaktan daha yüksekte yerleşmiştir. Ön, sağ ve sol olmak üzere üç yaprakçığı bulunur. Sağ ventrikül genellikle sağ koroner arterden kanlanır.

İntrauterin yaşamda, pulmoner arteriyollerin hipertrofik kas tabakasına bağlı olarak pulmoner vasküler direnç yüksektir. Sağ ventrikül yüksek dirence karşı çalıştığından göreceli ventrikül hipertrofisi vardır. Doğumla beraber kandaki oksijen konsantrasyonunda artış, pulmoner arteriyollerde vazodilatasyona ve pulmoner vasküler dirençte azalmaya neden olur. Yine, doğum sırasında plasenta ayrılması ve göbek kordonunun klampı ile sistemik vasküler direnç hızla yükselir.¹⁴⁰

Yetişkinde ise, ince cidarlı SaV, düşük dirençli akciğer damar yatağına karşı düşük basınçla çalışır. Pulmoner arterin diyastolik basıncı ile pulmoner venler ve sol atriyum basıncı arasında küçük bir fark vardır. Sol atriyum basıncında herhangi bir artış pulmoner arter basıncını dolayısıyla SaV’ün işini önemli derecede arttırır. Aynı şekilde, SV diyastolik doluşu pulmoner venöz dönüşü bağımlıdır. Bu nedenle, SaV fonksiyonunu etkileyen bir anormallik de SV fonksiyonunu etkileyecektir.

Sağ ventrikül duvar hareketleri de yapısı kadar karmaşıktır. Sistol sırasında SaV’ün sinus bölümünde, bazalden apekse doğru longitudinal kısalma ve septuma doğru ise, radyal hareket oluşmaktadır. Yine aynı anda, sirkumferensiyel harekette SaV rotasyonuna neden olmaktadır. İfundibulum bölümündeki kasılma hareketi ise, sinus bölümünden yaklaşık 25msn sonra başlayarak, SaV’de “peristaltik” bir harekete neden olur.¹⁴¹

Sol ventrikülde olduğu gibi SaV fonksiyonları da, kalp hızı, ritm, kontraktile ve yüklenme durumlarından etkilenir. Normal SaV sistolik fonksiyonu ard yüke bağımlıdır. Bu bağımlılık akciğer hastalıklarıyla ilgili fizyopatolojik durumlarda belirginleşir. Sistolik fonksiyonlar temel olarak, EF ile, diyastolik fonksiyonlar ise; İVRZ, esneklik ve ventrikül diyastolik doluş özellikleriyle değerlendirilir. Değerlendirmede, hem girişimsel

hem de girişimsel olmayan metodlardan yararlanılır. Ekokardiyografi, radyonüklit anjiyografi, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), termodilüsyon ve anjiyografi, günümüzde kullanılan metodlardır. Bunlardan kısa sürede uygulanabilen, sık tekrarlanabilen ve girişimsel olmayan bir yöntem oluşu ile ekokardiyografi klinik pratikte büyük avantaja sahiptir. Radyonüklit anjiyografi, MR, BT gibi gelişmiş tekniklerden ise, hasta başında yapılamaması, tetkikin uzun sürmesi, her merkezde bulunmaması ve nispeten pahalı oluşu nedenleriyle, sınırlı sayıda vakada yararlanılır. Üç boyutlu ekokardiyografi ile hacim ve fonksiyon değerlendirmede umut verici çalışmalar bulunmakla birlikte, bu konuda henüz klinik deneyimin az oluşu kullanım sınırlılığını oluşturmaktadır.

2. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Sağ ventrikülün kompleks anatomik yapısı, düzensiz endokardiyal yüzeyi ve dar akustik penceresi ekokardiyografik değerlendirmede zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle günümüzde, SaV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, geleneksel ekokardiyografi ölçümlerinin yanında, DDE ve strain görüntüleme teknikleri ile yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

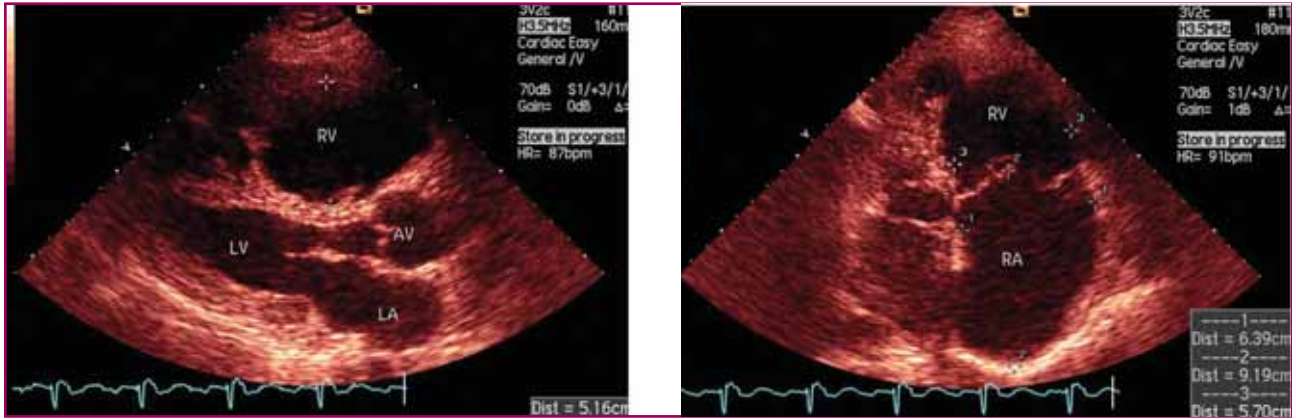
A. İki boyutlu ve “M-Mod” ekokardiyografi:

- **Sağ ventrikül çapları, hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu:**

Sağ ventrikül, iki boyutlu ekokardiyografi ile görsel olarak, parasternal uzun eksen, kısa eksen ve apikal 4 boşluktan değerlendirilebilir. Normalde, SaV büyüklüğü, SV’ün yaklaşık 2/3’ü kadardır.¹⁴² Normal bir SaV’ün hilal şeklindeki yapısı, ventrikül hacimlerinin hesabını zorlaştırmaktadır. Sağ ventrikül patolojilerinde ise, SaV genişledikçe şekli daha elipsoid hale geldiği için hacim değerlendirmeleri kolaylaşır. Sağ ventrikül çaplarının parasternal uzun eksen görüntüler üzerinden “M-Mod” ile ölçümü, SaV’ün kompleks anatomisine rağmen kullanışlı olduğu bildirilmektedir.¹⁴³ Bu yöntem ile ölçülen SaV EF’nun, radyonüklit anjiyografi ile belirlenen EF ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir.¹⁴⁴

Sağ ventrikül çapları, apikal 4 boşluktan yada parasternal uzun eksenden değerlendirilebilir. **Şekil 31’**de SaV’ü ileri derecede genişlemiş bir hastanın, parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluk görüntülerden SaV sistol sonu çapı ölçümleri gösterilmiştir.

Sağ ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri, SV’de olduğu gibi “Simpson” veya “area-length” metodu ile değerlendirilir. Simpson metodu ile hacimlerin gerçek değerinden %40 fazla bulunabildiği gösterilmiştir.¹⁰⁷ Bunun nedeni trabekülasyonlar, papiller kaslar, septumun dış bükey şekline bağlı hacim değişiklikleri olabilir. Yine de bu kural, hacim hesaplarında yaygın



ŞEKİL 31. Sağ ventrikül genişlemesi olan bir hastanın çap ölçümleri: *Solda* parastenal uzun ekseninde SaV diyastol sonu çapı, *sağda* ise apikal 4 boşluk penceresinden SaV sistol sonu çapı ölçümü gösterilmiştir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar SaV değerlendirilmesinde “area length” metodunun, “Simpson” metoduna göre daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.¹⁴⁵

“Area-length” metodunda, elips, üçgen tabanlı prizma, piramid şekilleriyle bunların kombinasyonundan yararlanılmıştır. Bütün bu şekillerde; “*Hacim = C X area (alan) X length (uzunluk)*” formülüyle özetlenmiştir. “C” uygun bir sabit değer (2/3 gibi), alan herhangi bir kesitteki alan, uzunluk bu kesite dik plandaki uzunluktur. Bu metod da EKG’deki R tepesi sistol başlangıcı, semilüner kapakların kapanışı, diyastol başlangıcı olarak alınır. Apikal dört boşluk ve subkostal olmak üzere, iki ortogonal planda elde edilen uzunluk ve alan ölçümlerinden yararlanılır. Diyastol ve sistol sonu görüntüleri, apikal veya “outflow” yöntemleriyle elde edilir. Apikal yöntemde; *Hacim = 2/3 alan (apikal 4 boşluk) X uzunluk (subkostal kısa aks)*, “outflow” yöntemde; *Hacim = 2/3 alan (subkostal kısa aks) X uzunluk (apikal 4 boşluk)* formülleri kullanılarak EF hesaplanır. Bu metodla bulunan EF değerleri, MR değerleriyle iyi bir korelasyon göstermiştir.¹⁴⁶

Aşağıda, iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen, SaV’e ait parametrelerin normal değerleri görülmektedir (**Tablo 7**).

- **Triküspit kapak anüler kayma (tricuspid valve annular plane systolic excursion, TAPSE):**
Triküspit kapak (TK) üzerinden geçecek şekilde yerleştirilen “M-Mod” trasesi üzerinden, TK’nın anüler planından uzaklığı ölçülür. Normali 25.4 ± 4.7 mm’dir.¹⁵¹ Triküspit kapak anüler kaymanın, SaV EF ile iyi korele olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁹
- **İnferiyör vena kava çapının ölçümü ve solunum ile çap değişiminin incelenmesi:**
Yapılan çalışmalarda, sağ atriyum basıncının tahmin

edilmesinde inferiyör vena kava (İVK) çapının ve bu çapın solunum ile hareketindeki değişimin incelenmesinin değerli olduğu bildirilmiştir¹⁵² (**Şekil 32**). Ancak, bu değerlendirmenin yapılması, özellikle vücut yapısı şişman olan kişilerde her zaman mümkün olmayabilir. Bu yöntem ile sağ atriyum basıncı tahmin edilemeyen durumlarda, sağ atriyum basıncına ortalama 10 mmHg eklenmesini ön gören çalışmalar vardır.¹⁵³ Hemodinamik parametrelerle korelasyonu değerlendirildiğinde ise sağ atriyum basıncı için ortalama 5 mmHg eklenmesinin daha iyi sonuç verdiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur.¹⁵⁴ Tüm bu çalışmalardaki ortak sonuç ise, sağ atriyum basıncının mümkün olduğunca İVK değerlendirilmesi üzerinden verilmesidir (**Tablo 8**).

B. Doppler Ekokardiyografi:

• Pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ):

Pulmoner akselerasyon zamanı, sağ ventrikül çıkış yolundan PW Doppler ile elde edilen sistolik ejeksiyon trasesinin başlangıcından zirve hıza ulaşmaya kadar ki zaman aralığı olarak ifade edilir (**Şekil 33**). Normal bireylerde >140 ms’nin üzerindedir. Pulmoner arter basıncı yükseldikçe, PAZ kısalır. Pulmoner akselerasyon zamanı ile sistolik PAB arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar, PAZ’nın < 70-90 ms bulunmasının, tahmini sistolik PAB’nın > 70 mmHg olduğunu göstermektedir.¹⁵⁶ Özellikle de triküspit yetersizliği bulunmayan hastalarda, PAZ’nın kısalması, sistolik PAB’nın yüksek olduğu konusunda bilgi verebilir.

• Tahmini pulmoner arter sistolik basıncının değerlendirilmesi:

Sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner arterde darlık olmadığı durumda PAB, SaV basıncına eşit olduğu kabul edilir. Triküspit yetersizliği olan olgularda, TK

TABLO 7. İki boyutlu ekokardiyografi ile SaV'e ait normal değerler

	Ort ± SD	Hasta sayısı	Yaş (yıl)	Erkek/Kadın	Kaynak
SA alan (cm ²)	13 ± 2	25	56 ± 16	4/21	Lindqvist ve ark. ¹⁴⁷
SaV duvar kalınlığı (mm)	4.0 ± 0.7	41	32 (19-46)	20/21	Foale ve ark. ¹⁴⁸
SaVDA (cm ²)	17 ± 3	30	52 ± 20	15/15	Lopez-Cand. ve ark. ¹⁴⁹
SaVSA (cm ²)	8 ± 3	30	52 ± 20	15/15	Lopez-Cand. ve ark. ¹¹¹
SaV FAD%	51 ± 11	30	52 ± 20	15/15	Lopez-Cand. ve ark. ¹¹¹
SaV EF% (Simpson)	46 ± 7	100	59 ± 16	49/51	Hsiao ve ark. ¹⁵⁰
SaVD çap (mm)	27 ± 2	41	32 (19-46)	20/21	Foale ve ark. ¹¹⁰

SA: sağ atriyum, SaV: sağ ventrikül, SaVD: Sağ ventrikül diyastol sonu alanı, SaVSA: sağ ventrikül sistol sonu alanı, SaV FAD%: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, SaVD: Sağ ventrikül diyastolik çap

yetersizlik akımı üzerinden devamlı akım Doppleri ile elde edilen basınç gradiyenti değerlendirilir. Bu gradiyent, "Bernoulli" yöntemi ile " $\Delta P = 4 V^2$ " formülü ile hesaplanır (Şekil 34). Sağlıklı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, SaV ve sağ atriyum arasında ki basınç farkının (transtriküspit gradiyentin) 30 mmHg olması normalin üst sınırı olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁷ Bulunan değer üzerine tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek, tahmini PAB hesaplanır (Tablo 8). Günümüzde klinik pratikte en sık tercih edilen yöntemdir.¹⁵⁸

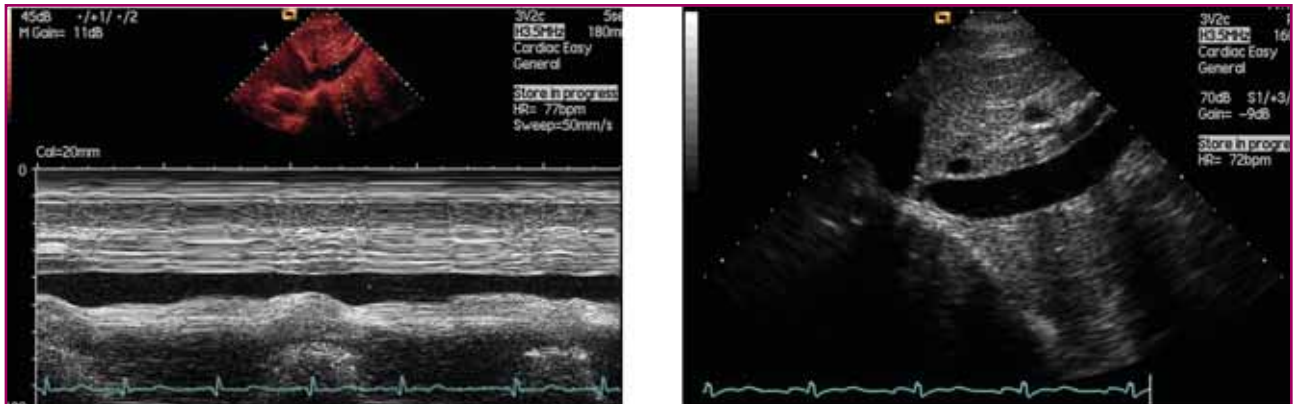
Triküspit yetersizliğinin bulunmadığı durumlarda ise PAB, PW Doppler ile değerlendirilen SaV çıkış yolu akım trasesinden yararlanılarak ölçülebilir. Bu yöntemde ortalama PAB, bir denklem aracılığıyla PAZ kullanılarak $[PAB = 79 - (0.45 \times PAZ)]$ hesaplanır.¹⁵⁹

Pulmoner arter basıncının değerlendirilmesinde diğer bir yöntem ise pulmoner yetersizlik akımı üzerinden, ortalama sistolik PAB'nın hesaplanmasıdır. $PAB = 4 \times (\text{pulmoner yetersizliğin zirve akım hızı}/\text{sn})$ formülü ile değerlendirilir.¹⁶⁰

• Sağ ventrikül dolumunun, triküspit kapak akım hızları üzerinden değerlendirilmesi:

Sağ ventrikülün dolum özellikleri, ventrikülün diyastolik fonksiyonu hakkında bilgi verir. Apikal 4 boşlukta, PW Doppler örnekleme volümü triküspit kapak çık uçlarının arasına yerleştirilerek inceleme yapılır. Sol ventrikülde olduğu gibi yine E dalga hızının azalması, A dalga hızının artması sonucu E/A <1 bulunması, gevşeme bozukluğunu gösterir. Bu durumda aynı zamanda, hepatik ven (HV) ve vena kava akımlarında sistolik dalga genliği artmış, diyastolik dalga azalmıştır. Diyastolik E dalgasının genliğinde artış, A dalgasında azalma (E/A >2) ise kısıtlayıcı dolum paternine işaret eder. Bu durumda, HV ve vena kava akımlarında sistolik bileşen azalmış, diyastolik bileşen artmıştır.

Apne sırasında HV ve vena kava süperiyör akım özellikleri de diyastolik fonksiyon için değerli bilgiler verebilir. Apne sırasında tersine akımın HV'de %20, vena kava süperiyorda %10'dan fazla artması, sağ kalp dolum basıncının arttığını düşündürür.¹⁶¹ İspirasyon



ŞEKİL 32. Tahmini sağ atriyum basıncının değerlendirilmesinde İVK çapının ve solunum ile çap değişiminin değerlendirilmesi: Sol tarafta normal sağlıklı bir kişinin İVK'sının iki boyutlu ve M-Mod görüntüsü izlenmektedir. Sağda ise İVK çapı genişlemiş bir hasta örneği görülmektedir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

TABLO 8. İnferior vena kava çapına ve solunumsal değişikliğine göre tahmini sağ atriyum basıncının değerlendirilmesi.¹⁵⁵

İVK çapı	Solunumsal değişiklik	Tahmini SA basıncı (mmHg)
< 1.2 cm	Tam kapanma	0
1.2-1.7 cm	>%50 kapanma	0-5
>1.7	>%50 kapanma	6-10
>1.7	<%50 kapanma	10-15
>1.7	%0 kapanma	>15

İVK: İnferior vena kava, SA: Sağ atriyum

veya ekspirasyona cevap olarak tersine akımın artışı, restriktif veya konstriktif kardiyomiyopati hastalarda görülür.

• **Sağ ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı:**

Sol ventrikül İVRZ, Doppler ile aort kapağın kapanışı ile mitral akım başlangıcı arasındaki süre olarak ölçülür. Ancak, bu metodu aynı şekliyle SaV'e uygulamak mümkün değildir. Sağ ventrikülde İVRZ, değişik metodlarla ölçülmeye çalışılmıştır. Burstein L ve ark.¹⁶² pulmoner kapak kapanışı (Pk) ile triküspit kapak açılışı (Ta) arasındaki zamanı (Pk-Ta) fonokardiyogram ve jugüler venöz trase kombinasyonundan hesaplamış ve bu zaman aralığından yararlanarak sistolik PAB'nın hesaplanabileceğini göstermiştir. Aynı zaman aralığı, Hatle L ve ark.¹⁶³ tarafından Doppler ile değerlendirilmiştir. Larrazet F ve ark.¹⁶⁴ ise, SaV için SV'e benzer bir ölçüm metodu ortaya koymuşlar ve SaV İVRZ'nı pulmoner arter (PA) ve triküspit kapak (TK) akımlarından hesaplamışlardır. Buna göre, PA Doppler akım örneğinden, PA

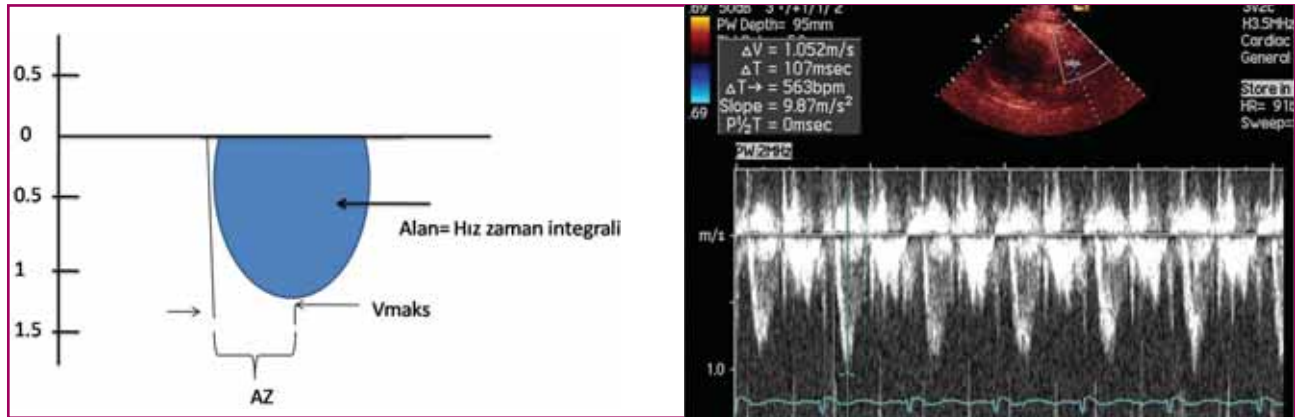
ejektion sonu süresi ile TK Doppler akım örneğinden, TK akım başlangıcı süresi ölçülmüş ve **SaV İVRZ = (TK akım başlangıcı) - (PA akım sonu)** olarak hesaplanmıştır. Normal yetişkinlerde, SaV İVRZ; < 50 yaşta: 21 ± 17 ms, > 50 yaşta: 33 ± 19 ms değerinde bulunmuştur.

• **Tei indeksi:**

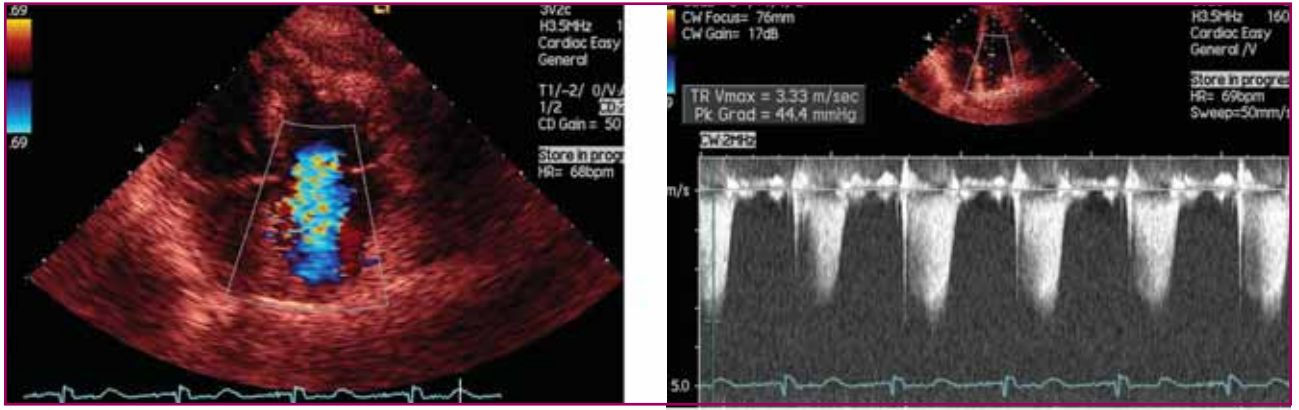
Sol ventrikülde olduğu gibi, RaV'ün global fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de miyokard performans indeksi, Tei indeksi kullanılabilir. Çeşitli hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda, SaV Tei indeksinin PAB ile korelasyonunun iyi olduğu, bu nedenle de subklinik SaV disfonksiyonunu tanımlamada kullanılabileceği gösterilmiştir.^{165, 166} Kibira ve ark. nın¹⁶⁷ KKY olan hastalarda yaptığı çalışmada, izovolümetrik zaman aralıkları ve Tei indeksinin girişimsel yol ile belirlenen SaV hemodinamik parametreleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine, primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, SaV Tei indeksinin normal kişilere göre belirgin olarak arttığı da gösterilmiştir.¹⁶⁸ Tei indeksinin kullanımının en önemli kısıtlılığı, sağ atriyum basıncının arttığı durumlarda, İVRZ'nın kısalmasına bağlı olarak, olduğundan düşük bulunabilmesidir.

C. Doku Doppler Ekokardiyografi (S, İVA, E' ve A'):

Doku Doppler ekokardiyografi ile SaV'ün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi mümkündür. Apikal 4 boşluk görüntülemeye, SaV serbest duvarının bazal, mid ve apikal bölümlerinden elde edilen doku Doppler kayıtları üzerinden longitudinal fonksiyonlar değerlendirilir. Sol ventriküle benzer olarak, SaV diyastolik fonksiyonları için E', A', sistolik fonksiyonlar için S dalgası analiz edilir (**Tablo 9**). Sağ ventrikülün DDE ile değerlendirilen miyokard hızları SV'e göre daha yüksektir. Daha öncede belirttiğimiz gibi, DDE kaynaklı miyokardiyal hız ölçümleri, stan-



ŞEKİL 33. Pulmoner akselerasyon zamanının değerlendirilmesi: Sağ ventrikül çıkış yolu üzerinden PW-Doppler ile elde edilen akım eğrisinin başlangıcından, maksimum hıza ulaşıncaya dek geçen zaman aralığı, PAZ'nı gösterir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.



ŞEKİL 34. Devamlı akım Doppler'i ile tahmini pulmoner arter sistolik basıncının değerlendirilmesi: **Solda** apikal 4-boşluk görüntüde, renkli akım Doppler'i ile orta dereceli triküspit yetersizliği gösterilmektedir. **Sağ** tarafa ise, triküspit kapak yetersizlik akımı üzerinden devamlı akım Doppler'i ile elde edilen eğri üzerinden ölçülen tahmini PAB gösterilmiştir. Buradan elde edilen değere, tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek PAB belirlenir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

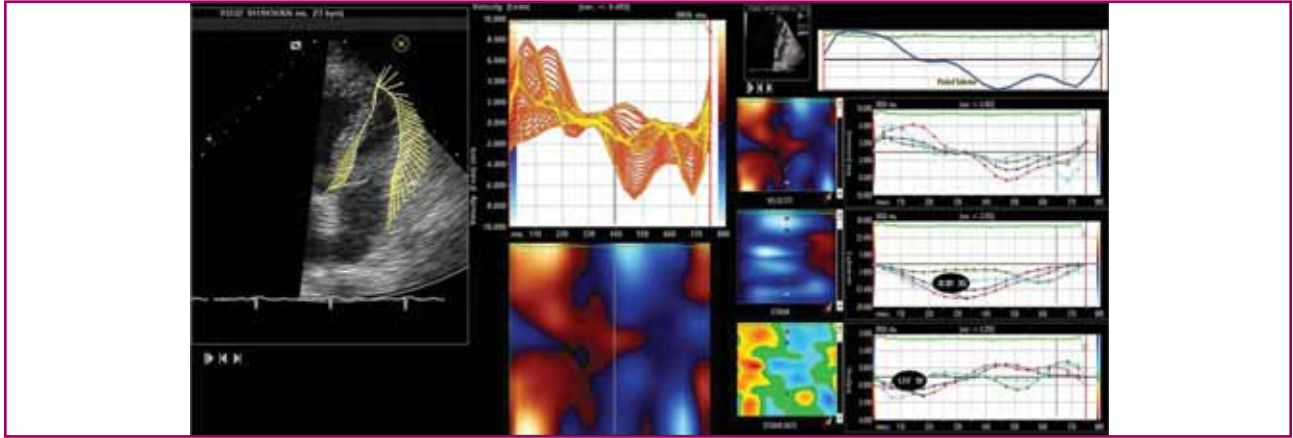
dart PW- Doppler ölçümlerine oranla hacim ve basınç yükünden daha az etkilenirler. Doku Doppler sistolik hız parametrelerinden S, İVV ve İVA karşılaştırıldığında ise, SaV İVA'nun yüklenmeden en az etkilenen, hemodinamik indekslerle korelasyonu oldukça iyi olan bir değişken olduğu bilinmektedir. Özellikle, doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen SaV, sistolik disfonksiyonunun değerlendirilmesinde, İVA'nın kullanımının oldukça güvenilir sonuçlar verebileceği gösterilmiştir.^{169, 170} Lytrivi ve ark. nın, doğumsal kalp hastalığı bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada, DDE ile belirlenen SaV İVA'un, MR ile saptanan SaV EF ile iyi derecede korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁷¹

D. Strain görüntüleme:

Strain görüntüleme, bölgesel kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, standart ekokardiyografi ve DDE'ye göre daha detaylı ve güvenilir sonuçlar verebilen, yeni bir kardiyak görüntüleme metodudur. Sol ventrikülde olduğu gibi, SaV'ün sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanımı basit ve güvenilirdir. Strain görüntüleme ile yapılan çalışmalarda, amiloidoz, pulmoner hipertansiyon, pulmoner darlık, atriyal septal defekt ve aritmogenik SaV displazisi olan hastalarda belirgin SaV fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir.^{172, 173} Sağ ventrikülün strain görüntülemesi, ideal olarak apikal 4 boşlukta ve SaV serbest duvarından, bazaldan apikale doğru yapılır (**Şekil 35**).

TABLO 9. Sağlıklı bireylerde Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri¹⁷⁵

	Ort ± SD	N	Yaş (yıl)	Erkek/Kadın	Kaynak
Bazal					
S (cm/sn)	8.3 ± 3.3	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹⁷⁶
E' (cm/sn)	8.6 ± 2.3	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹³²
A' (cm/sn)	11.5 ± 2.8	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹³²
İVKZ (msn)	64 ± 16	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹³²
İVRZ (msn)	22 ± 24	33	68 ± 12	9/24	Dambauskaite ve ark. ¹⁷⁷
Orta					
S (cm/sn)	6.1 ± 2.7	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹⁷⁵
E' (cm/sn)	7.1 ± 2.4	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹³²
A' (cm/sn)	8.9 ± 3.3	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹³²
İVKZ (msn)	63 ± 15	106	64.3 ± 9.5	64/42	Yu ve ark. ¹³²



ŞEKİL 35. Sağ ventrikülün VVI ile strain analizi. *Solda* SaV üzerinde belirlenmiş izlem noktaları ve vektörler. *Orta* bölümde hız ve parametrik M-mod görüntüsü ve *solda* hız vektör eğrileri ve bu eğriler üzerinden analiz edilen zirve sistolik hız, strain ve SR eğrileri görülmektedir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

C. KALP YETERSİZLİĞİNDE FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİĞİNİN EKOKARDİYOĞRAFIK DEĞERLENDİRİLMESİ

Fonksiyonel mitral yetersizliği (MY), dilate kardiyomyopati hastalarda, mitral anülüs genişlemesine bağlı olarak gelişir. Mitral kapak apereyinin (yaprakçıklar, kordalar, papiller kaslar ve anülüs) yapısı normaldir. İskemiyeye bağlı SV dilatasyonu nedeniyle, mitral yaprakçıkları kapatan ventriküler güç azalır. Bunun yanında papiller kasların ilişkili olduğu sol ventrikül bölgesinin distorsiyonu ve anormal hareketinin neden olduğu mitral yaprakçık eklentilerindeki geometrik değişiklikler, yaprakçık kapanmasını sınırlar. Dolayısıyla, fonksiyonel MY'nin şiddeti SV disfonksiyonunun şiddetinden çok, SV çaplarıyla ilişkilidir. İskemik dilate kardiyomyopati hastalarda MY, özellikle inferiyor miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda postero-mediyal papiller kas disfonksiyonuna bağlı olarak da gelişebilir.

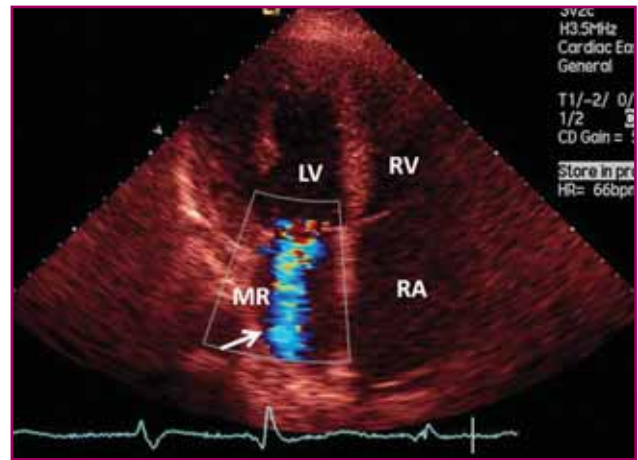
Mitral yetersizliği nedeniyle, sistolde sol atriya kaçan SV atım hacmini, sol atriyum ve SV genişlemesini daha da artırır (Şekil 36). Sonuç olarak, pulmoner kapiller tıkalı basıncında artış, pulmoner hipertansiyon ve SaV yetersizliği olaya eklenir. Hastanın kalp yetersizliği semptomları daha da belirgin hale gelir.

Mitral yetersizliğinin ekokardiyografik değerlendirilmesinde, klasik iki boyutlu ekokardiyografi, "M-mod" ölçümleri, "PW" ve devamlı akım Doppleri, renkli akım görüntüleri kullanılarak; mitral kapak morfolojisi, yetersizliğin ciddiyeti, ventriküler ve atriyal fonksiyonlar belirlenir.

Renkli akım Doppleri, MY derecesinin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılsa da, yetersizlik alanının ölçümü bazı patofizyolojik ve teknik kısıtlılıklara sahiptir. Yinede görsel bir değerlendirme olarak, MY'nin bu yöntem ile hafif, orta veya ciddi olarak sınıflandırılması mümkündür. Yine regürjitan akım hacmi, regürjitan fraksi-

yon, efektif regürjitan orifis alanı (EROA) hacim metodu veya PİSA (proximal isovelocity surface area) metodu ile hesaplanabilir.^{178, 179} Vena kontrakta çapı, hem santral, hem de eksantrik jetlerde kullanılabilen pratik bir yöntemdir. Ancak bu parametre ile yapılan klinik çalışmalarda kalbin yüklenme koşullarından etkilenebilen bir parametre olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁰

Fonksiyonel MY'de, SV ve sol atriyum dilatasyonu, kalp yetersizliğine bağlı olarak SV sistolik disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon saptanabilecek diğer bulgulardır. Miyokard infarktüsü sonrası, papiller kas yırtılması söz konusu ise, mitral yaprakçıklardan birinin serbest olarak sol atriyum içine doğru sallanması, Dopplerde ciddi MY akımı ve papiller kasın serbest olarak sol atriya ve SV'e hareketi görülebilir. Papil-



ŞEKİL 36. Dilate kardiyomyopati bir hastada fonksiyonel mitral yetersizliği örneği. Tüm kalp boşluklarının geniş, kapak yapılarının normal olduğu ve orta dereceli mitral yetersizliği görülmektedir. *Florence Nightingale Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

ler kas disfonksiyonunda ise; serbest duvar ve papiller kasların anormal bölgesel hareketleri, mitral yarakçıkların anormal çekme hareketi, Doppler'de MY akımı görülebilir.

D. KALP YETERSİZLİĞİNDE STRES EKOKARDİYOGRAFI

Stres ekokardiyografi, günümüzde miyokard iskemisi ve hibernasyonu, KAH tanısı, akut miyokard infarktüsünden sonra risk değerlendirilmesi ve kalp dışı cerrahi öncesi kardiyak değerlendirmede sıklıkla kullanılır. Kronik KY'de kullanımı ise, canlı doku veya kasılma rezervinin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır. Bunun yanı sıra, stres ekokardiyografi ile fonksiyonel MY'nin varlığı ve şiddeti veya KRT'ye yanıtın değerlendirilmesi gibi, KKY'nin fizyolojisine yönelik hemodinamik verilere ulaşılabilir.

• Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda miyokard canlılığının değerlendirilmesi:

Batılı toplumlarda KKY'nin en sık nedeni olarak KAH gösterilmektedir.¹⁸¹ Koroner arter hastalığı olanlarda, SV sistolik disfonksiyonu varlığı, prognoz ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, KAH'da SV disfonksiyonu varlığında canlı ve fibrotik dokunun ayırımı; planlanacak tedavinin cinsini, hastanın prognozunu ve sağkalımını etkileyecektir. Koroner arterde tıkanmadan kısa bir süre sonra akımın yeniden sağlanması, bu arterin kalandığı miyokard segmentinde geri dönüşümlü bölgesel sistolik disfonksiyona yol açar. Bu durum, *miyokardiyal "stunning"* olarak adlandırılır.¹⁸² Miyokardiyal "stunning"de, koroner arterde yeniden akım sağlanmış olduğu ve ilgili miyokard segmentinde hasar olmadığı halde, uzamış mekanik bir disfonksiyon söz konusudur. Serbest oksijen radikalleri, kalsiyum akımındaki anormallikler ve nötrofillerin lokal birikiminin bu, fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği düşünülmektedir. Akut olarak reperfüze edilmiş miyokard infarktüsü veya koroner arter bypass greft (KABG) operasyonu sonrası bu durum görülebilir.^{183,184} Miyokardiyal "stunning"de iyileşmenin, prognozda düzelme ile direkt ilişkili olduğu bildirilmektedir.¹⁸⁵ Dobutaminli stres ekokardiyografi (DSE) ile kasılma rezervinin varlığı, "stunning"i ortaya koyabilir (Şekil 37). Afridi ve ark. nın¹⁸⁶ çalışmasında, ciddi SV sistolik disfonksiyonu olan 318 hasta DSE ile "stunning" açısından incelenmiş ve ardından 18±10 ay süre ile takip edilmiştir. Bu çalışmada, DSE ile canlılık saptanıp, revaskülarize edilen hastaların mortalite oranının, revaskülarize edilmeyen hastalara göre 1/3 oranında düşük olduğu bildirilmiştir. Yine bu hastalarda sağkalımda belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Miyokardiyal "hibernasyon" kavramı ise, koroner kan akımının azalmasına bağlı olarak, ilgili miyokard segmentinde sistolik fonksiyonların bozulması, ancak koroner kan akımında kısmi veya total bir açıklık



ŞEKİL 37. Stres ekokardiyografi ile değerlendirilebilecek sistolik kalp yetersizliğine ait patofizyolojik bileşenler. Agricola E, et al. Cardiovascular Ultrasound. 2004;2:11;1-14'den alınarak yeniden düzenlenmiştir.

sağlanması ile, bu bölgenin fonksiyonlarının tamamen düzelmesi olarak tanımlanır.¹⁸⁷ Sun ve ark.¹⁸⁸, DSE ile disfonksiyone ve hiberne miyokard segmentlerinde, iskemiyi indüklemeyen kasılma rezervinin araştırılabilirliğini bildirmiştir. Dobutamin infüzyonu ile miyokardiyal kan akımında artış ve periferik vazokonstriksiyon ile ard yükte, dolayısı ile de sistol sonu duvar stresinde azalma meydana gelir.¹⁸⁵ Böylece DSE sırasında SV fonksiyonlarında 4 değişik tipte yanıt gözlenir (Tablo 10).

1. **Normal yanıt:** İstirahat sırasında normokinetik olan miyokard segmentinin, stres sırasında normal veya hiperkinetik bulunması
2. **İskemik yanıt:** İstirahat sırasında normokinetik olan miyokard segmentinin, stres sırasında hipokinetik bulunması
3. **Nekrotik yanıt:** İstirahat sırasında akinetik olan miyokard segmentinin, stres sırasında da akinetik kalması
4. **Canlılık yanıtı:** İstirahat sırasında disfonksiyone olan miyokard segmentinin stres sırasında iyileşme göstermesi

Farmakolojik stres test sırasında, istirahatte disfonksiyone olan miyokard segmentinin, düşük dozda canlılık yanıtı gösterirken, yüksek dozda iskemik yanıt göstermesi **"bifazik yanıt"** olarak adlandırılır. Bu durum, kritik derecede koroner arter darlığına işaret etmektedir. Yapılan araştırmalarda, bifazik cevabın ortaya konulmasında optimum en düşük doz 5-7.5 mikrogram/kg/dak bulunmuş ve bunu %35 oranında fonksiyonel kötüleşme takip etmiştir. Bifazik cevap gösteren segmentlerde fonksiyonel kötüleşme, genellikle >20 mikrogram/kg/dak dozlarında meydana gelmektedir.¹⁸⁵

Dobutamin stres ekokardiyografinin, canlılık tayinindeki duyarlılığı %84, özgüllüğü %81 olarak belirlenmiştir.¹⁸⁹

TABLO 10. Stres ekokardiyografi sırasında gözlenebilecek yanıtlar

Değerlendirme	İstirahat	Düşük doz	Pik/stres
Normal	Normal	Normal	Hiperkinetik
İskemik	Normal	Normal/Kötüleşme	Kötüleşme Komşu segmentlere göre kötüleşme Tardokinez (gecikmiş kasılma)
Hibernasyon, canlı iskemik	İstirahatte bölgesel duvar hareketi bozuk	Düşük dozda iyileşme	Azalma (düşük doz ile karşılaştırıldığında)
Stunning, canlı, iskemik değil	İstirahatte bölgesel duvar hareketi bozuk	Düşük dozda iyileşme	Giderek artan iyileşme

- Fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi:**

Kronik KY olan kişilerde, KY'ne ait semptomlar istirahatden ziyade egzersiz sırasında ortaya çıkar. Bu nedenle, kardiyak fonksiyonların egzersiz sırasında değerlendirilmesi, hem klinik hem de prognoz açısından önemlidir. Stres ekokardiyografi, KKY olan kişilerde bu amaçla kullanılabilir. Fonksiyonel kapasite değerlendirmesinde, egzersiz, dobutamin stresinden daha çok tercih edilmektedir. Basit bir treadmill veya bisiklet, egzersiz stres ekokardiyografi için kullanılabilir. Bu yöntemle, FK tayininin yanı sıra, egzersiz sırasında SVEF, kasılma rezervi, MY, PAB, sağ kalp fonksiyonları ve diyastolik fonksiyonlar da değerlendirilebilir (**Tablo 11**).

- Mitral yetersizliğinin değerlendirilmesi:**

Kalp yetersizliği olan kişilerde MY beklenen bir bulgudur. Dilate kardiyomiopati'lilerde MY sıklıkla fonksiyoneldir. Fonksiyonel MY'nin nedeni, SV'de negatif yeniden şekillenme sonucu meydana gelen şekil bozukluğudur. Kronik kalp yetersizliği hastalarında MY varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Mitral yetersizliğinin derecesine bağlı olarak, fonksiyonel MY olan KKY'li has-

talarda 5 yıllık sağkalımın %39.9-%48,7 olduğu bildirilmiştir.¹⁹⁰ Stres ekokardiyografi ile fonksiyonel MY'nin hemodinamik önemi incelenebilir. Bu amaçla egzersiz, dobutamine göre daha sık tercih edilmektedir. Egzersiz protokolü olarak, yine treadmill veya bisiklet kullanılabilir. Stres öncesi ve sonrasındaki görüntülemelerde mitral jet alanı, vena kontrakta, mitral ve aortik hız-zaman integrali, tahmini sistolik PAB ve EROA kullanılır.

Kalp yetetersizliğinde MY'nin davranışını değerlendirmede stres ekokardiyografi, birkaç farklı rol üstlenebilir. Birincisi semptomatik KY olup, semptomların MY derecesinde artış ile ilişkili olabileceği düşünüldüğü durumda, MY derecesindeki artış istirahatte trans-torastik ekokardiyografi ile gösterilemez iken, egzersiz ile MY'nin derecesinin arttığı gösterilebilir. İkincisi, SV sistolik disfonksiyonu derecesi ile MY'nin davranışı arasında yakın bir hemodinamik ilişki olabilir. Bu durumda, stres sırasında kasılma rezervi varlığına, MY'de azalma eşlik edebilir. Yine stres sırasında MY'nin şiddetlenmesinin prognostik önemi mevcuttur. EROA'nın egzersiz ile $\geq 13 \text{ mm}^2$ olması kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹⁹¹

TABLO 11. Egzersiz ekokardiyografi ile değerlendirilebilecek potansiyel parametreler

Egzersiz testi sırasında belirlenebilecek klasik parametreler	Egzersiz sırasında belirlenebilecek ek ekokardiyografik parametreler
Egzersiz süresi	Kasılma rezervi
Zirve VO₂	Mitral kapak fonksiyonları
Anaerobik eşik	Pulmoner sistolik arter basıncı
Oksijen basıncı	Sağ kalp fonksiyonları
VO₂/iş yükü	Diyastolik fonksiyonlar
O₂ saturasyonu	SVEF%

VO₂= maksimum miyokardiyal oksijen tüketimi

KAYNAKLAR

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26:1115-1140.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiatas TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. 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 (Writing committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-253.
- NICE. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Mangement in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005; 5:1-163.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Mc Murray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, Velheusen van DJ, Mebazaa DAA, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. 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.
- American Heart Association, American Stroke Association. 2005. Heart disease and stroke statistics :2005 update. Available at: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/107296976694011Sstats2004Update.pdf>. Accessed December 3, 2006.
- Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansında yükseklik. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2001;29:8-19.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiati TG, Kanstom MA, Mancini DM, Relhko PS, Silver MA, Stevenson WL, Yancy LW. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the 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 the Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
- Groenning B, Nilsson J, Sondergaard L, et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:699-708.
- Couvie M, Jourdan P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1710 - 1718.
- Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, Ghio S, van de Vreire NR, Holman ER, van der Wall EE, Tavazzi L, Schalij MJ, Bax JJ. Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Apr;19(4):392-9. Epub 2007 Dec 20.
- Rüssel IK, van Dijk J, Kleijn SA, Germans T, de Roest G, Marcus JT, Kamp O, Götte MJ, van Rossum AC. Relation between three-dimensional echocardiography derived left ventricular volume and MRI derived circumferential "strain" in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008 Jul 17. [Epub ahead of print].
- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH: Gray's Anatomy. 37th ed. Edingburgh, Churchill Livingstone, 1989.
- Schlant RC, Sonneblick EH: Normal physiology of the cardiovascular system. In Hurst JW (ed.): The Heart. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1990.
- Grossman W: Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium. In Baim DS (ed): Cardiac catheterization, angiography and intervention. 7th edition. Baltimore/ Williams & Wilkins, 2006, p. 315-320.
- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography, 6th ed., Lippincott Williams&Wilkins, 2005;138-169.
- Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
- Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Larsson H, Skjaerpe T. Accurate and reproducible measurement of left ventricle volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardio*. 2004;44:1030-5.
- Yu EHC, Sloggett CE, Iwanochko RM, Rakowski H, Siu SC. Feasibility and accuracy of left ventricle volumes and ejection fraction determination by fundamental, tissue harmonic, and intravenous contrast imaging in difficult-to-image patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:216-24.
- Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21:1387-96.
- Smart N, Jaluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure : role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J*. 2005;149:152-8.
- Cohen -Solaol A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power (circulatory power) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:806-14.
- Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. on behalf of the BEST trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mor-

- tality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1064-71.
23. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4; 316(23):1429-35.
 24. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med*. 1991;325:293-302.
 25. St John SM, Pfeffer MA, Moya L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodelling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation*. 1997;96:3294-3299.
 26. Cintron G, Johnson G, Francis G, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI17-23.
 27. Lewis EF, Moya LA, Rouleau JL, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1446-14453.
 28. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1993;72:672-676.
 29. Jensen-Ustad K, Bouvier F, Hojer J, et al. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 1998;81:538-584.
 30. Kostopoulos K, Kranidis A, Sioras E, Bouki T, Kappos K, Anthopoulos I. Echocardiographic evaluation of the mitral valve annulus motion in hypertensive patients as an alternative method of evaluating left ventricular systolic and diastolic function. *Hell J Cardiol*. 1995;36:42-48.
 31. Cooper RS, Simmons BE, Castaner A, Santhanam V, Ghali J, Mar M. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol*. 1990;65:441-5.
 32. Quinones MA, Breenberg BH, Kopelen HA, et al. for the SOLVD Investigators. Echocardiographic predictors of clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 35 :1237-44.
 33. Vuille C, Weyman AE. Left ventricle I: General considerations, assessment of chamber size and function. Principles and practice of echocardiography. Ed. By Weyman AE. Second ed. 1994;575-624.
 34. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendation of quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-367.
 35. Cerqueria MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002;105:539-542.
 36. Migliore RA, Adaniya ME, Miramont G, Guerrero FT, Tamagusuku H. Non-invasive estimation of Dp/dt of the left ventricle: is the measurement taken during the isovolumetric contraction?. *Arch Inst Cardiol Mex*. 2000 Nov-Dec;70(6):580-8.
 37. Chen C, Rodriguez L, Lethor JP, Levine RA, Semigran MS, Fifer MA, Weyman AE, Thomas JD. Continuous wave Doppler echocardiography for noninvasive assessment of left ventricular Dp/dt and relaxation time constant from mitral regurgitant spectra in patients. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 15;23(4):970-6.
 38. T. J. Koliass, K. D. Aaronson and W. F. Armstrong, Doppler-derived Dp/dt and -Dp/dt predict survival in congestive heart failure, *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1594-1599.
 39. Yildirim A, Soylu O, Dagdeviren B, Zor U, Tezel T. Correlation between Doppler derived Dp/dt and left ventricular asynchrony in patients with dilated cardiomyopathy: A combined study using "strain" rate imaging and conventional Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2007;24(5):508-14.
 40. Morales MA, Startari U, Panchetti L, Rossi A, Piacenti M. Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular Dp/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(6):564-8.
 41. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler -derived myocardial performance index : correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J am Soc Echocardiogr*. 1997;10:169-78.
 42. Dujardin KS, Tei T, Yeo TC, Rossi AD, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;82:1071-6.
 43. Arnlov J, Ingelsson E, Riserus U, Andren B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler -derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *Eur Heart J*. 2004;25:2220-5.
 44. Mikkelsen KV, Moller JE, Bie P, Ryde H, Videbaek L, Haghfelt T. Tei index and neurohormonal activation in patients with incident heart failure: serial changes and prognostic value. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:599-608.
 45. Yilmaz R, Baykan M, Erdol C. Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003;3:54-9.
 46. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem Kw, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7:441-58.
 47. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:1143-52.
 48. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*. 2002;87:121-5.
 49. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isola-

- ted" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105:1195-201.
50. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:820-6.
 51. Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, et al. Usefulness of tissue Doppler and color "M-Mod" indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol*. 2005;96:257-62.
 52. Okura H, Takada Y, Kubo T, et al. Tissue Doppler -derived index of left ventricular filling pressure, E/E', predicts survival of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart*. 2006;92:1248-52.
 53. Rajin C, Vinereanu D, Fraser AG: Tissue Doppler Imaging fort he evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:430-436.
 54. Vinereanu D, Baja BP, Fenton-May J, Rogers MT, Madler CF. Subclinical cardiac involvement in myotonic dystrophy manifests as decreased myocardial Doppler velocities. *Neuromuscular Disord*. 2004;14:188-194.
 55. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci*. 2004;106:53-60.
 56. Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Bren JF, Johnston DL, Holmes DR Jr, et al. , Determination of ventricular ejection fraction: A comparison of available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72 (9): 860-870.
 57. Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR., et al. , Normal regional right ventricular function and its change with age: A Doppler myocardial imaging study, *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13 (3): 294-204.
 58. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, et al. Validation of the myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel index of right ventricular contractility. *Circulation*. 2002;105:1693-9.
 59. Brookes CI, White PA, Bishop AJ, et al. Validation of a new intraoperative technique to evaluate load-independent indices of right ventricular performance in patients undergoing cardiac operations, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 116: 468-476.
 60. Dickstein ML, Yano O, Spotnitz HM, et al. Assessment of right ventricular contractile state with the conductance catheter technique in the pig. *Cardiovasc. Res*. 1995;29:820-6.
 61. Hashimoto I, Bhat AH, Li X, et al. Tissue Doppler -derived myocardial acceleration for evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44, 7:1459-66.
 62. Abd El Rahman MY, Hui W, Dsebissowa F, Schubert S, Hübner M, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Comparison of the tissue Doppler-derived left ventricular Tei index to that obtained by pulse Doppler in patients with congenital and acquired heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(4):391-5.
 63. Voon WC, Su HM, Yen HW, Lin TH, Lai WT, Sheu SH. Left ventricular Tei index: comparison between flow and tissue Doppler analyses. *Echocardiography*. 2005; 22(9):730-5.
 64. Su HM, Lin TH, Voon WC, Lee KT, Chu CS, Yen HW, Lai WT, Sheu SH. Correlation of Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography with invasive measurements of left ventricular performance. *Echocardiography*. 2007;24(3):252-7.
 65. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijmens B. "strain" and "strain" rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788-802.
 66. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial "strain" by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158-1164.
 67. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Wang Z. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients. *Can Cardiol*. 2007;23:957-61.
 68. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method fort he cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14 (2):1143-52.
 69. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications. *Indian Heart J*. 2002;54(4):368-78.
 70. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of "strain" rate imaging. Angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000;36:197-202.
 71. Rabben SI, Irgens F, Haukanes AL, Smiseth OA. An analysis of the angle dependence in "strain" (rate) imaging of the left ventricle. *Proc IEEE Ultrason Symp* 2003;1:13-16.
 72. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional "strain" - a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-1029.
 73. Bohs LN, Trahley GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991;38:280-286.
 74. Teske AJ, De Boeck BWL, Melman PG, Sieswerdan GT, Doevendans PA, Cramer MJM. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound* 2007;5:27.
 75. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Yang Y. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiogr*. 2007, 24, 940-945.
 76. Serri, Reant P, Lafitte M, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175-1181.
 77. Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, et al. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:315-321.
 78. Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630-633.
 79. Chen J, Cao T, Duan T, Yuan L, Yang Y. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography* 2007;24:940-945.

80. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Wang Z. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 2007;23:957-961.
81. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:1565-74.
82. Wheelton NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1994;15:1689-1697.
83. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Doring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: results from a Doppler echocardiographic - based survey of a population sample. *Eur Heart J*. 2003;24:320-328.
84. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
85. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, et al. 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; 22: 808-815.
86. Rihal CS, Nishimura RA, Harle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation*. 1994; 90:2772-2779.
87. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997;95:1222-1230.
88. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1972-1982.
89. Moller J, Pellikka P, Hillis G, Oh J. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;114:438-44.
90. Appleton CP, Galloway JM, Gonzales MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1972-1982.
91. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 921-928.
92. Sohn DW, Chai JH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-480.
93. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-1533.
94. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. *Circulation*. 1998;98:1644-1650.
95. Sundereswaran L, Nagueh SF, Vardan S, et al. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 1998;82:352-357.
96. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12:927-31.
97. Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, Giavarina D, Pasqualini M, Francheschini- Grisolia E, Cotogni A, Cavarzerani A, Rigatelli G, Strioni P, Longhini C. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:19-26.
98. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, Seward JB. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1199-1205.
99. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45(1):87-92.
100. Lim T, Ashrafian H, Dwivedi G, Collison P, Senior R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:38-45.
101. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachkamp F, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G, Leite-Moreira L, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Piseke B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28:2539-2550.
102. Pavlopoulos H, Grapsa J, Stefanidi E, Philippou E, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Is it only diastolic dysfunction? Segmental relaxation patterns and longitudinal systolic deformation in systemic hypertension. *E Heart J*. 2008; 9:741-747.
103. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite stimulation in cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Eng J Med*. 2001;244:873-80.
104. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Eng J Med*. 2002; 34:346:1845-53.
105. Cleland J, Daubert JC, Erdman E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med*. 2005;352:1539-49.
106. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Eng J Med*. 2004; 350: 2140-50.

107. Breihardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:765-770.
108. Lancelotti P, Melon P, Sakalihan N, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;94:1462-5.
109. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart :principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:194-201.
110. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol.* 1999 Mar 11;83(5B):130D-135D.
111. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM; MIRACLE and MIRACLE-ICD Investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):837-43.
112. Thackray S, Coletta A, Jones P, Dunn A, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2001 Aug;3(4):491-4.
113. Kass DA. Ventricular dyssynchrony and mechanism of resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2002; 4:23-30.
114. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical dysynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle –branch block. *Circulation* 2002;106:1760-3.
115. Gorcsan J, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2004; 93:1178-81.
116. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1834-1840.
117. Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of Response to Resynchronization Therapy (PROSPECT)- Study design. *Am Heart J.* 2005;149:-600-605.
118. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart.* 2003; 89:54-60.
119. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Frequency of left ventricular dysynchrony in patients with heart failure and narrow QRS complex. *Am J Cardiol.* 2005; 95:140-2.
120. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1615-22.
121. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romino R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:65-9.
122. Marcus GM, Rose E, Vioria EM, et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodelling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2208-14.
123. Whinnett ZI, Davies JE, Lane RE, Francis DP, Mayet J. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minevra Cardionangiol.* 2005; 53:211-20.
124. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1-9.
125. Bordachar Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2157-65.
126. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J.* 2001;142:881-96.
127. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1436-41.
128. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton M, Yu CM. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting – A report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiography.* 2008;21(3) 194-213.
129. Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2003;91:94-7.
130. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodelling and improved synchronicity by simultaneous delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* 2002; 105: 438-45.
131. Penicka M, Bartunek J, Bruyne BD, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation.* 2004;109:978-983.
132. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, Claus P, Sinha AM, Bijnens B, Hanrath P, Sutherland GR. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:486-94.
133. Soogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:447-51.
134. Yu CM, Zhang Q, Chan YS, et al. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricle reverse remodelling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart.* 2006;92:1452-6.

135. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and non ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004;110:66-73.
136. Bank AL, Aaron SK. Tissue doppler imaging and left ventricular dyssnchrony in heart failure. *J Cardiac Fail*. 2006; 12:154-62.
137. Harvey W. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. 1628.
138. Goor DA, Lillehei CW. Congenital malformations of the heart. In: Goor DA, Lillehei CW. *Congenital malformations of the heart : Embryology, Anatomy, and operative considerations*. 1 st ed. New York, NY: Grune & Stratton; 1975:1-37.
139. Farb A, Burke AP, Virmani R: *Anatomy and Pathology of the Right Ventricle (including acquired tricuspid and pulmonary valve disease)*. *Cardiol Clin* 1992; 10: 1-21.
140. Edwards WD: *Cardiac Anatomy and Examination of Cardiac Specimens*. Moss and Adams eds. *Heart dDisease in Infants, Children, and dolescents Including the Fetus and Young Adult*. Fifth edit. Baltimore, Williams and Wilkins. 1995 :82-87.
141. Armour JA, Randall WC. Structural basis for cardiac function. *Am J Physiol*. 1970;218:1517-23.
142. Rushmer RF, Thal N. The mechanism of ventricular contraction: A cinefluorographic study. *Circulation* 1971;4:219-28.
143. Forrester AL: Hemodynamics of the Right Ventricle in Normal and Disease States. *Cardiol Clinic*. 1992; 10:59-67.
144. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shaha PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984;107:526-31.
145. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
146. Jiang L. Right ventricle. IN Weyman AE, ed. *Principle and Practice of Echocardiography*. Baltimore, Md: lippincott Williams & Wilkins; 1994:901-921.
147. Apfel HD, Solowiejczyk DE, Printz BF et al : Feasibility of a Two-Dimensional Echocardiographic Method for the Clinical Assessment of Right Ventricular Volume and Function in Children. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 637-45.
148. Lindqvist P, Olofsson BO, Backman C, Suhr O, Waldenström A. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease : a study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:22-30.
149. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinebenne A, Nadazin A, Rowland E, et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J*. 1986;56:33-44.
150. Lopez Candaes A, Dohi K, Iliescu A, Peterson RC, Edelman K, Bazaz R. An abnormal right ventricular apical angle is indicative of global right ventricular impairment. *Echocardiography*. 2006;23:361-8.
151. Hsiao SH, Yang SH, Wang WC, Lee CY, Lin SK, Liu CO. Usefulness of regional myocardial performance index to diagnose pulmonary embolism in patients with echocardiographic signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2006; 98:1652-5.
152. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman- Andersen G, Ozolins C, Rantapaa- Dahlqvist S, Waldenström A, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging. *Chest*. 2005; 128:755-63.
153. Nash PJ, Lin S, Armstrong G. Transthoracic Echocardiography. In: *manual of cardiovascular medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004;780-99.
154. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler- catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985;6:750-6.
155. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1662- 6.
156. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure: Application, Utility and New Horizons. *JACC*. 2007; 50 (5):381-96.
157. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography, 6th ed. , Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 355-356.
158. Aessopos A, Farmakis D, Taktikou H, Loukopoulos D. Doppler determined peak systolic tricuspid pressure gradient in persons with normal pulmonary function and tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:643-9.
159. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ: comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:549-54.
160. Bossara E, Bodini BD, Mozza A, Allegro L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chset*. 2005;127:1836-1843.
161. Masuyama T, Kodoma K, Kitabakate A, et al. Continuous wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74:484-92.
162. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK et al: Doppler Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function: A Technical Guide for Obtaining Optimal Flow Velocity Recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 271-91.
163. Burstin L: Determination of Pressure in Pulmonary Artery by External Graphic Recordings. *Br Heart J* 1967; 29: 396-404.
164. Hatle L, Angelsen BAJ, Tromsdal A: Non-Invasive Estimation of Pulmonary Artery Systolic Pressure with Doppler Ultrasound. *Br Heart J* 1981; 45: 157 65.
165. Larrazet F, Pellerin D, Fournier C et al: Right and Left Iso-volumic Ventricular Relaxation Time Intervals Compared in Patients by Means of a Single-Pulsed Doppler Method. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 699-706.
166. Eidem BW, Tei C, O'leary PW, Cetta F, Seward JB. Non-geometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:849-56.

167. Eidem BW, O'leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2000;86:654-8.
168. Kibira S, Izumi C, Watanabe H, et al. Validity of right ventricular Doppler index in patients with dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *J Med Ultrasonics.* 2000;27 (Supp 4):594.
169. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:838-847.
170. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after the repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:863-9.
171. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, Takada G. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc. Echocardiogr.* 2004;17:332-7.
172. Lytrivi ID, Lai WW, Ko HH, Nielsen JC, Parness IA, Srivastava S. Color Doppler tissue imaging for evaluation of right ventricular systolic function in patients with congenital heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1099-1104.
173. Lindqvist P, Olofsson BO, Backman C, Suhr O, Waldenström A. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: a study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:22-30.
174. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1210-2.
175. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnenes B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:788-802.
176. Lindqvist P, Calcuttea A, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr.* 2007, epub, ahead of print.
177. Yu CM, Lin H, Ho PC, Yang H. Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue Doppler echocardiography and effects of age and heart rate. *Echocardiography.* 2003;20:19-27.
178. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, Palecek T, D'Hooge J, et al. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1113-20.
179. Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993; 87:841-848.
180. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: noninvasive Doppler development of an old concept. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:443-446.
181. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:427-431.
182. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA: An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J.* 1991;121:1852-1853.
183. Shulz R, Heasch G: Characterization of hibernating and stunned myocardium. *Eur Heart J.* 1995;16:19-25.
184. Kusuoka II, Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Annu RevPhysiol.* 1992; 54:243-256.
185. Engler R, Covell JW. Granulocytes cause reperfusion ventricular dysfunction after 15-minute ischemia in the dog. *Circ Res.* 1987; 61:20-28.
186. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:912-920.
187. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, et al. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:921-926.
188. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J.* 1989;117:211-221.
189. Sun KT, Czernin J, Krivokapich J, Lau YK, et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation.* 1996;94:3146-3157.
190. Senior R, Lahiri A: Role of dobutamine echocardiography in detection of myocardial viability for predicting outcome after revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:240-248.
191. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 91:538-543.
191. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA: Prognostic importance of exercise - induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003; 108:1713-1717.

KLİNİK KALP YETERSİZLİĞİ

BÖLÜM
2.1

**Pratikte Kalp Yetersizliği: Kılavuzlar ve Klinik Kanıtlarla;
Akut/Kronik KY’de Teşhis, Tedavi, Ayırıcı Tanı, Korunma ve Tedavi Sorunları**

Prof. Dr. Rasim Enar

BÖLÜM
2.2

**Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem:
Mekanik Destek Tedavileri**

Uz. Dr. Güçlü Dönmez – Prof. Dr. Seçkin Pehlivanoğlu

BÖLÜM
2.3

Beslenme Stratejileri

Uzman Diyetisyen Özlem Persil Özkan

BÖLÜM
2.4

Kalp Yetersizliğinden Korunma

Prof. Dr. İbrahim Demir

BÖLÜM
2.5

Pratik İntravenöz İlaç Tedavi Protokolleri

Uzman Hemşire Yasemin Güçlüel – Uzman Hemşire Sevim Bayram

BÖLÜM
2.6

25 Yıllık Deneyim:*

Dekompanse KY’de Yaklaşım

**Prof. Dr. Rasim Enar*

BÖLÜM 2.1

Pratikte Kalp Yetersizliği:

KILAVUZLAR VE KLİNİK KANITLARLA; Akut/Kronik KY'de Teşhis, Tedavi, Ayırıcı Tanı, Korunma ve Tedavi Sorunları

Prof. Dr. Rasim Enar

....."Kardiyovasküler pratiğin özü, erken* kalp yetersizliğini tanımadır".....Thomas Lewis 1933

*NYHA sınıf-I, Evre -B Kalp Yetersizliği

(Opie HL. Drugs for the Heart. Elsevier Saunders. 2005. s. 149)

AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ (ADKY):

Giriş: 65 yaşın üzerindeki hastalarda en sık hastaneye yatış sebebi ADKY'dir. Sebebi yeni başlayan ventriküler disfonksiyonu veya tipik olarak kronik kalp yetersizliğinin semptomlarının şiddetlenmesidir. Hastalığın sistolik ve diyastolik şekillerinin hastane mortalitesi yüksektir. Sorunun önemini gösteren bir örnek; Yaklaşık >240 milyon (2009'da yaklaşık 300 milyon) nüfuslu ABD'de 5 milyon Amerikalı'da DKY bulunmaktadır (yaklaşık %2). Günümüzdeki sıklığı; yılda 400.000 yeni semptomatik olgudur, her yıl bu hastaların 250.000'i ölmektedir (Curr Probl Cardiol 2007;32: 321-66).

Tüm ülke nüfusunun %1.5-2 kadarı semptomatik kalp yetersizliği olup, 65 yaş üzerindekielerde bu oran %6- 10'dur, 80 yaşın üzerindekielerde ise %10 geçmektedir, hastaneye ADKY ile yatırılan hastaların %80'ninden fazlasının yaşı 65 yaşın üzerindedir (bakınız Bölüm 1.3).

ADKY hastaları gelişmemiş ve kısıtlanmış tedavi imkanları ile major mortalite ve morbidite ile ilişkili olan, gittikçe büyüyen medikal bir problemdir. KY gelişmiş

ülkelerde 65 yaş üzeri hastaların hastaneye yatışın önde gelen sebebidir (Bölüm 1.3).

Konjestif kalp yetersizliğinin şiddetlenmesi ile hastaneye yatırılan hastaların 60 günlük mortalitesi yaklaşık %8- 20'dir.

Tedavisi ile ilgili zorluklar, tanımının net olarak yapılamaması ile başlamaktadır. "Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği"(ADKY'de; hastanın hastaneye yatırılma sebepleri, yeni başlayan veya kötüleşen dispne, yorgunluk veya ödem gibi semptom ve bulgulardır. Bunların altında primer olarak SV fonksiyonunun bozulması yatmaktadır. ADKY'nin daha seyrek sebepleri, (a) geçmişte KY hikayesi olmayan ve önceden fonksiyonel kapasitesi normal olanlarda KY'nin tanımlanmış semptom veya bulgularının başlamasıdır (yeni akut KY). (b) Bundan daha sık olarak, geçmişte saptanmış miyokardiyal disfonksiyonu (sistolik veya diyastolik) olanlarda rölatif stabil bir dönemden sonra semptom ve bulguların şiddetlenmesidir. ADKY, sebepleri çeşitli ve oldukça farklı olan heterojen bir hasta grubudur (Tablo 1).

Birçok çalışmada konjestif KY semptomları şiddetlenen hastaların %50'sinde sistolik fonksiyonun korunmuş olduğu bulunmuştur (SVEF>%50). Bunların altında yatan patolojik mekanizma; kronik diyastolik disfonksiyonda dar olan optimal volum durumunun (normal- aşırı volum) dengesinin bozulmasıdır. Bununla birlikte, diyastolik disfonksiyona hedeflenmiş çok az tedavi bulunmaktadır (bakınız Bölüm -1.5).

ADKY Tedavisi ise büyük ölçüde deneyseldir (kişisel gözlem ve tecrübelerle dayanan). Tedavinin hedefinde; volum yüklenmesinin düzeltilmesi ve presipite eden sebebin tanımlanması bulunur. Ayrıca hastanın kullan-

TABLO 1. SV disfonksiyonuna bağlı ADKY'nin başlıca sebepleri**Primer kardiyak (kalbe ait sebepler) patoloji:**

Post-Mİ remodeling ile progressif kardiyomiyopati.
Akut kardiyomiyopati (miyokardit, postpartum kardiyomiyopati).
Miyokardiyal iskemi.
Aritmi (taşı- veya -bradiaritmisi).
Valvular disfonksiyon (stenoz veya regürjitasyon).
Perikardiyal sendrom (tamponad, konstrikasyon).

Basınç yüklenmesi:

Hipertansif aciller veya kriz.
Volum yüklenmesi:
Sodyum veya tuz yükü,
Diüretiklerle azalmış kompliyans.
Renal disfonksiyon.
Hepatik disfonksiyon.

Yüksek debi:

Şant (intra- veya ekstrakardiyak).
Anemi.
Septisemi.
Tiroid hastalığı.

Diğerleri:

İnflamasyon veya enfeksiyon.
Major cerrahi.
KY ilaçlarının kompliyans (uyum) eksikliği.
Tedaviye yeni eklenen ilaçlar (yüksek doz Beta-bloker).
Madde bağımlılığı (alkol uyarıcılar; kokayin).

ESC 2008 *: Sınıflandırılmış AKUT KY SEBEPLERİ:**I. İskemik Kalp hastalığı:**

Akut koroner sendromlar
Akut Mİ'nin mekanik komplikasyonları
Sağ ventrikül infarktüsü

II. Valvüler:

Kapak stenoza
Valvüler regürjitasyon
Endokardit
Aort disseksiyonu

III. Miyopatiler:

Postpartum kardiyomiyopati
Akut miyokardit

IV. Hipertansiyon/Aritmi:

Hipertansiyon
Akut aritmi

* - (European Heart Journal 2008;29: 2388-2442)

venöz diüretikler ve vazodilatörlere cevap alınamayan etersizlik hastalarına saklanmalıdır (Rutin kullanımın yerine).

Tanımı:

Teşhisin en önemli ipucu; anormal kalp fonksiyonlarına bağlı olarak hızla gelişen semptomlardır. Bunlar önceden kalp hastalığı olan veya olmayanların ikisinde de gelişebilir.

Kardiyak disfonksiyon sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonlardan aritmilere kadar oldukça geniş bir kardiyak patolojik spektrumla ilişkili olabilir veya fizyopatolojik preload ve afterload uyumsuzluğuna bağlı olabilir. Sıklıkla yaşamı tehdit eder, hemen tedavi edilmesi gerekir.

- Geçmişte bilinen kardiyak disfonksiyon veya KKY'nin akut dekompanseasyon hikayesi olmayan hastalarda tekbaşına *akut de novo* (yeni) KY gelişebilir, bulunabilir.

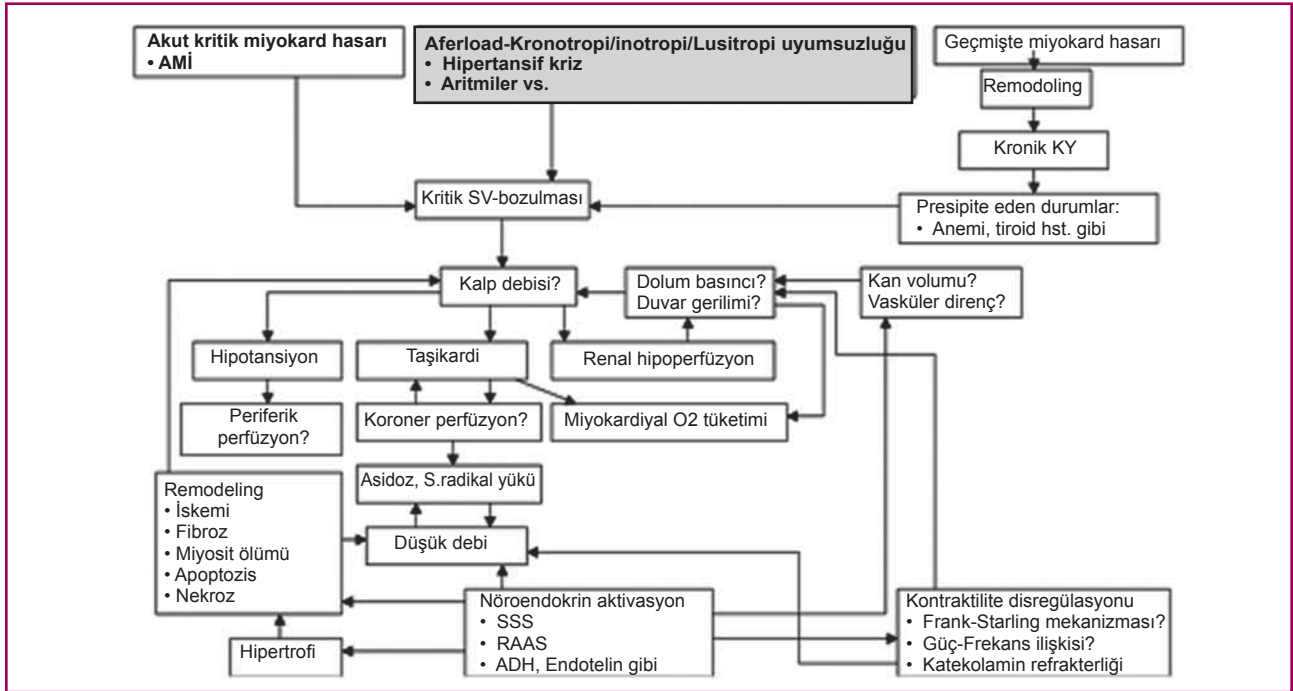
AKY birçok farklı klinik patofizyolojik durumdan birisi ile birlikte bulunabilir (**Şekil 1**):

- 1.** Akut dekompanse olmuş KY (yeni, "*de novo*", veya kronik KY'nin dekompanseasyonu). AKY'nin semptom ve bulguları hafif olabilir, kardiyojenik şok, pulmoner ödem, veya hipertansif krizin tipik kriterlerinin tamamını bulundurmaz.
- 2.** Hipertansif AKY: Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları yüksek kan basıncı ile birlikte, bu hastalarda SV fonksiyonu rölatif olarak korunmuştur, bununla birlikte hastanın göğüs radyogramı akut pulmoner ödem ile uyumludur (**Şekil 2**).
- 3.** Pulmoner ödeme (akciğer radyogramı ile doğrulanabilir) ağır solunum sıkıntısı eşlik eder; akciğerlerde krepitasyonlar ve ortopne ile oksijen saturasyonu, tedavi öncesi oda havasında sıklıkla $<90\%$ 'dır. Akciğer oskültasyon bulguları bulunmayabilir (sessiz akciğer).

- 4.** Kardiyojenik şok, preload düzeltildikten sonra, optimal dolum basıncına rağmen kalp yetersizliğinin meydana getirdiği doku hipoperfüzyonudur. Bu tablonun hemodinamik parametreler ile açık bir tanımı yoktur: Buna rağmen kardiyojenik şokun hemodinamik kriterleri: Düşmüş kan basıncı (sistolik kan basıncı <90 mmHg'ya veya ortalama arteriyel basıncın >30 mmHg düşmesidir) ve/veya kazalmış idrar çıkışı (0.5 ml/kg/saat) ile nabız hızı >60 /dk ve birlikte organ konjesyonunun kanıtlarının olması veya olmaması (bakınız Bölüm 3.4). Fizik muayenede Perifer soğuk ve soluk, şuur bulanıktır, hipotermi ve santral ile periferik siyanozun herikisi bulunabilir. Bu parametreler ile klinik tablosu düşük kalp debisi sendromundan kardiyojenik şoka kadar uzanır.

makta olduğu ilaçların, özellikle vazodilatör ile Beta-bloker tedavilerin optimize edilmesi bulunur.

Hastaların $>90\%$ 'ı pozitif inotropik tedavi kullanmadan düzeltilebilir; bu ilaçlar refrakter hipotansiyon, kardiyojenik şok, hedef-organ disfonksiyonu, veya intra-



ŞEKİL 1. Akut KY'nin Patofizyolojisi. Akut kritik olayları takiben SV'de hızla bozulma meydana gelir ve bu acil tedavi gerektirir. KY sendromu patofizyolojisi özetlenmiştir. Kekanik, hemodinamik ve nörohormonal değişimler KKY'dekilere benzerdir, fakat bütünüyle aynı değildir. Kısalt: SV: Sol ventrikül, SSS: Santral sinir sistemi, ADH: Antidiüretik hormon. (European Heart Journal 2005;26:376-383).

- 5. Yüksek- debili yetersizlik, yüksek debi ile karakterizedir, birlikte kalp hızı yükselmiştir (Sebepleri: Aritmiler, tirotoksikoz, anemi, Paget hastalığı, iyatrojenik veya gebelik gibi diğer mekanizmalar). Klinik tablosu: Periferler sıcak, pulmoner konjesyon, ve bazen da septik şoktaki gibi düşük kan basıncı.
- 6. Sağ kalp yetersizliği düşük debi sendromu ile karakterizedir, birlikte yükselmiş JVB, artmış karaciğer büyüklüğü ve hipotansiyon bulunur.

TABLO 2. Killip sınıflaması: AMİ tedavisinde miyokardiyal hasarı klinik olarak hesaplamak ve sağlamak için düzenlenmiştir

Evre-I:

KY yoktur. Kardiyak dekompanasyonun klinik bulguları bulunmaz.

Evre-II:

Teşhis kriterleri; raller, S3 galo ve pulmoner venöz hipertansiyon. Pulmoner konjesyon ve raller, akciğer alanlarının yarısında azında bulunur.

Evre-III:

Ağır KY. Aşkar pulmoner ödem ve tüm akciğer alanlarında raller.

Evre-IV:

Kardiyojenik şok. Bulgular; hipotansiyon (≤ 90 mmHg), periferik vazokonstriksiyonun kanıtları; oligüri, siyanoz ve soğuk terleme.

TABLO 3. Forrester hemodinamik sınıflaması

Evre-I:

PKUB: ≤ 18 mmHg, Kİ: ≥ 2.2 Lt/dk/m². Doku konjesyonun klinik bulgu ve semptomlarına rastlanmaz.

Evre-II:

PKUB: ≥ 18 mmHg, Kİ: ≥ 2.2 Lt/dk/m². Hastada pulmoner konjesyonun semptom ve bulguları varken doku hipoperfüzyonuna ait klinik manifestasyonlar bulunmaz. Tedavide PKUB'yi düşürmek esastır. Pulmoner konjesyon tedaviye yanıt vermezse ve doku hipoperfüzyonu geliştirse hemodinamik monitorizasyon indikedir;

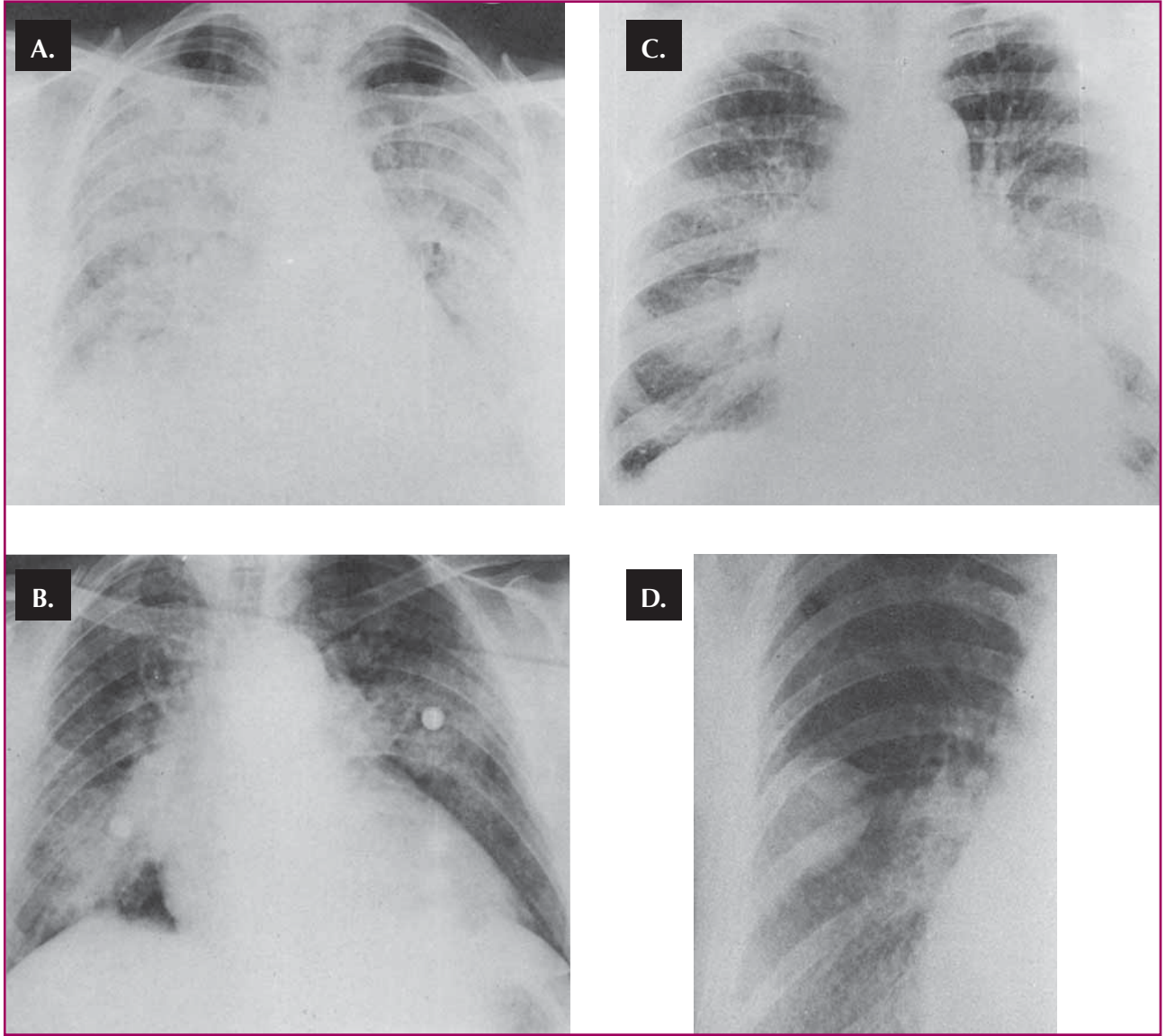
Evre-III:

PKUB: < 18 mmHg, Kİ: < 2.2 Lt/dk/m². Doku hipoperfüzyonun semptomları vardır, pulmoner konjesyon yoktur. Sebebi; sol ve sağ ventrikülün preload'larının rölâtif veya mutlak hipovolemi sonucunda düşmesi düşük kalp debisinin sebebi olabilir (büyümüş SV ile de hidrasyon, ve sağ ventrikül Mİ'de vazodilatör veya diüretik uygulaması veya AMİ öncesi dehidrate hastalarda diüretik kullanılması gibi). Ancak hemodinamik bozukluğun tamamı hipovolemiye bağlı değildir. Gerçek hipovolemide SÇA ve PKUB'de yükselme ile SV atım hacmi ve kalp debisi artar. Sol ventrikül kompliyansı azalmış hastalarda ise sıvı replasman tedavisi ile Preload artmadan da SV dolum basıncı (veya, PKUB) artabilir.

Evre-IV:

Kİ < 2.2 Lt/dk/m², PKUB > 18 mmHg. Pulmoner konjesyon ve sistemik doku hipoperfüzyonun semptom ve bulguları tabloya hakimdir. SV disfonksiyonu ciddi olup SVEF anlamlı düşmüştür, sinüs taşikardisine hipotansiyon (sistolik kan basıncı: ≤ 90 mmHg'dır) eşlik etmektedir. Klinik tablo: Kardiyojenik şok.

SÇA: Sağ atriyum, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, Kİ: Kardiyak indeks.



ŞEKİL 2. Kalp yetersizliğinde pulmoner konjesyonda göğüs radyografisi (Tele) bulguları: Akciğer alanları hemen hemen tamamı ile örtülebilir (A), hastalığı tanımlayan kabarak gölgeler kalp gölgesinin görülmesini güçleştirebilir (A). Ödemin erken belirtisi esnektir, her 2 hilustan dışa doğru uzanır ("yarasa kanadı" denir, (B). Diffüz puslanma santral bölgede en fazladır (C). Plevral fisürlerin birisinde enkte efüzyonlar (kese içine alınmış), sıklıkla yuvarlak gölgeler meydana getirebilir ("fantom tümörü") (sıklıkla sağ akciğer alanlarında) (D). (Conway N. An Atlas of Cardiology Wolfe Medical Publ. LTD. 1977. Fig. 510-514).

AKY'nin tanımında klinik olarak Killip sınıflaması (Tablo 2), göğüs radyogramı klinik ve hemodinamik parametreler ile Forrester sınıflaması (Tablo 3) kullanılır. Bu sınıflamalar özellikle AMİ sonrası gelişen AKY'de geliştirilmiş, onaylanmış ve kanıtlanmıştır ve günümüzde bile halen geçerliliğini korumuştur, en iyi uygulama alanı yeni gelişen AKY'dir ("novo AKY"). Klinik ciddiyeti gösteren üçüncü sınıflama ise kronik kardiyomiyopatilerde uygulanmaktadır (Tablo 4), bu sınıflama dekompanse kronik KY için de çok uygundur (klinik tablonun "şiddetine göre" sınıflama). AMİ tedavisinde

miyokardiyal hasarı klinik olarak hesaplamak için Killip sınıflaması (Tablo 2) düzenlenmiştir.

Forrester sınıflaması

Bu sınıflama AMİ'de AKY hastalarında geliştirilmiştir. Klinik ve hemodinamik duruma göre 4 grup tarif edilmiştir (Tablo 3, Şekil 3). Bu evreler hastanın gelişindeki Swan-Ganz termomodülasyon balonlu pulmoner arter kateteri ile ölçülen PKUB (pulmoner kapiller uç basınç) ve kardiyak indekse (Kİ) göre yapılmıştır. Forrester sınıflamasına göre hastanın hastane mortalitesi

TABLO 4. Hastalar yatakbashi fizik muayene bulgularina göre 4 sınıfa ayrilir**Sınıf-I:**

(Grup A), cilt sıcak ve kuru.

Sınıf-II:

(Grup B), cilt sıcak ve nemli.

Sınıf-III:

(Grup L), cilt soğuk ve kuru.

Sınıf-IV:

(Grup C), cilt soğuk ve nemli.

evre I'den -IV'e doğru gittikçe artmaktadır (%3'den >%51'e) (Tablo 3).

"Klinik tablonun şiddetine göre" Sınıflama:

Bu klinik sınıflama klinik pratik için daha elverişli olup doku perfüzyonun araştırılıp, saptanması ve akciğerlerin oskültasyonuna dayanmaktadır (Tablo 4). Bu sınıflamanın kardiyomiyopatide prognostik önemi vardır. Dolayısı ile ayaktan takip edilen veya hastaneye yatırılan tüm KKY hastalarında zaman kabyetmeden süratle uygulanabilir (Şekil 4, 8).

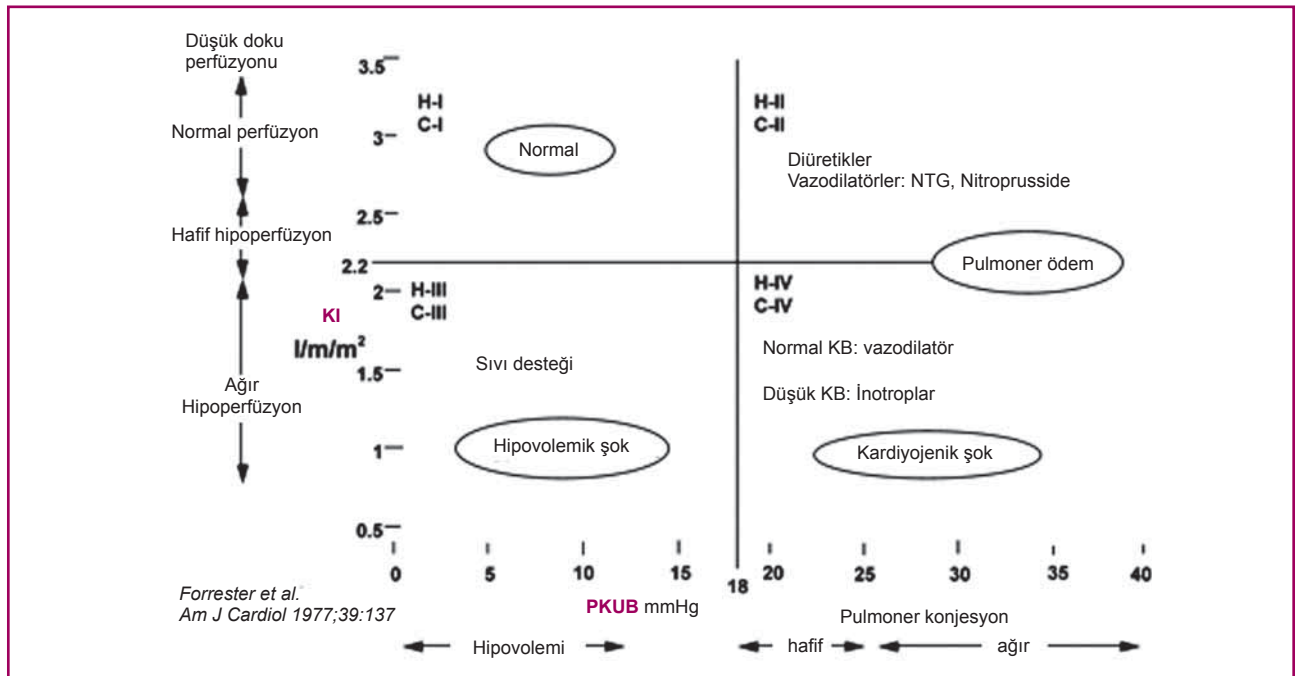
Klinik Akut KY Sendromu

AKY'nin klinik sendromu; düşmüş kalp debisi, doku

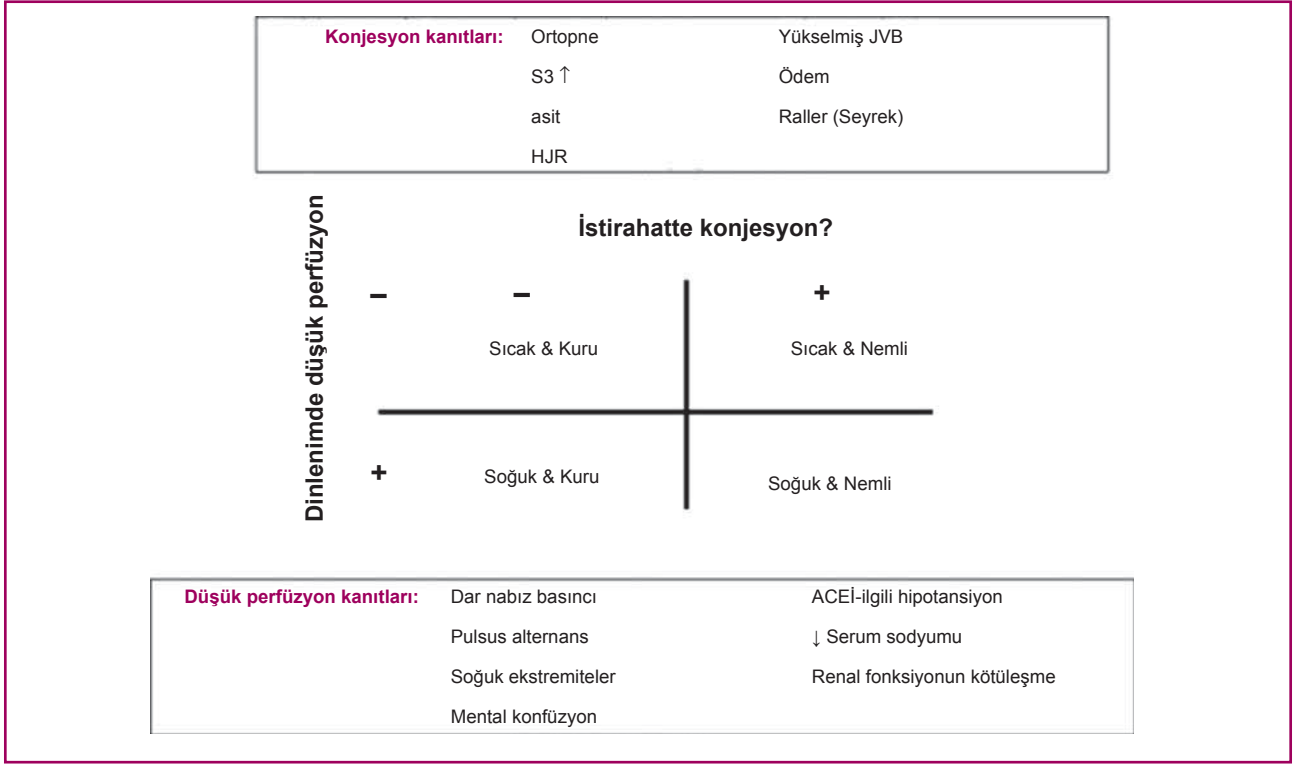
perfüzyonu ve yüksek PKUB, ve doku konjesyonudur (akciğer, karaciğer gibi). Altta yatan mekanizma kardiyak veya ekstrakardiyak olabilir, geçici veya akut sendromun tedavisi ile geriye-dönüşümlü olabilir veya kronik KY'ye giden kalıcı harabiyete sebep olabilir.

Kardiyak sendrom sistolik veya diyastolik miyokardiyal disfonksiyon ile ilişkili olabilir (esasen iskemi ve enfeksiyon). Akut valvüler disfonksiyon, perikardiyal tamponad, kardiyak ritm anormallikleri, veya preload/afterload uyumsuzluğu diğer önemli sebeplerdir. Çoklu ekstra-kardiyak etyolojiler kalbin doluş sürecini etkileyerek AKY oluşturabilir. Örneğin: (a) Sistemik ve pulmoner hipertansiyon veya pulmoner emboliye bağlı olarak artmış afterload. (b) Endokrinopati sonucu artmış volum alımı ve azalmış sıvı eksresyonu. (c) İnfeksiyon, anemi ve tirotoksikoz, Paget hastalığına bağlı yüksek debi durumu. Varolan son-organ hastalığı ile komplike (karışmış) olabilir. Ağır KY çoklu organ harabiyetine sebep olabilir, bu durumda hastalık öldürücüdür. Uzun-süreli uygun tedavi ve alttaki patolojinin anatomik olarak mümkünse düzeltilmesi daha sonraki AKY nöbetlerini önleyebilir ve bu sendroma bağlı uzun-dönem prognozu da düzeltebilir.

AKY sendromu klinik olarak sol veya sağ kalbin yetersizliğininin diğerine göre daha üstün olduğu; ileriye-doğru (*forward*) veya geriye-doğru (*backward*) yetersizlik veya bunların kombinasyonu olarak sınıflandırılabilir (Bölüm-1.2).



ŞEKİL 3. Kalp yetersizliği modelinin klinik olarak sınıflaması (Forrester sınıflaması): H I-IV hemodinamik ciddiyeti göstermektedir: Referansları vertikal ve dikey eksenlerdeki KI ve kapiller uç basınçlardır. C I-IV klinik ciddiyeti göstermektedir (European Heart Journal 2005;26:384-416). PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, KB: Kan basıncı, KI: Kardiyak indeks.



ŞEKİL 4. Kalp yetersizliği ile bulunan hastanın hemodinamik profillerini gösteren 2x2 tablonun çizimi. Hastaların çoğu semptom ve bulgularına göre yatakbaşında 2 dakikada sınıflandırılabilir. Bu sınıflama sistemi tedaviyi yönlendirebilir ve prognozu öngörür. JVB: Juguler ven basıncı, HJR: Hepatojuguler reflü (JAMA 2002; 287: 628-40).

1. Öne-doğru (sol ve sağ AKY): Öne-doğru AKY hafif- orta şiddette olabilir, hastanın sadece efor sırasında yorgunluk veya istirahatda subklinik azalmış doku perfüzyonunun bulguları eforla daha ağır ve açık klinik manifestasyonları ortaya çıkabilir, bu manifestasyonlar; güçsüzlük, konfüzyon, baş dönmesi, periferik siyanoz, soğuk nemli cilt, düşük kan basıncı, filiform nabız, ve oligüri gibi kardiyojenik şoku tanımlayan tablonun klinik bulgu ve semptomları.

- Oldukça değişik birçok patoloji bu sendroma sebep olabilir. İyi analiz edilmiş hasta hikayesi (anamnez) esas teşhisi işaret edebilir: örneğin; (a) Akut koroner sendrom ile ilgili risk faktörleri, geçmiş hikaye ve mevcut tabloyu ima eden semptomlar. (b) Akut miyokardit ile akut viral enfeksiyonu işaret eden yakın geçmişin hikayesi. (c) akut valvular disfonksiyon ile kronik kapak hastalığı veya kapak cerrahisi, olası bakteriyel endokardit veya göğüs travması hikayesi. (d) pulmoner embolizm hikayesi ve bunu düşündüren semptomlar. (e) Perikard tamponadı.
- Kardiyovasküler sistemin fizik muayenesi esas teşhisi gösterebilir. Örneğin: Perikardiyal tamponad için; dolmuş boyun venleri ve paradoks na-

bız. Miyokardiyal sistolik disfonksiyon ile ilişkili hafiflemiş kalp sesleri veya protez kapak problemlerinde; kaybolmuş yapay kapak sesi gibi.

- Öne-doğru AKY’de acil tedavi kardiyak debi ve doku oksijenizasyonunu düzeltmek için zaman kaybetmeden acilen öncelikle destek tedavilerini içermelidir, bunlar: Vazodilatörler, optimal Pre-loadu sağlamak için sıvı replasmanı, kısa-dönem intravenöz inotropik destek ve İABP (bazan).
- 2. Sol kalbin geriye-doğru yetersizliği:** Bu sendrom SV disfonksiyonu ile ilişkilidir; ciddiyeti değişik derecelerde olup (hafiften yavaşça ortaya kadar); sadece egzersiz dispnesinden, dinlenimde nefes darlığı ve kuru öksürüğe kadar çeşitli klinik tablolar içerisinde bulunabilir; köpüklü balgam (hemoptizi) pulmoner ödem, cilt soluk, soğuk, nemli, hatta siyanoze, normal veya yükselmiş kan basıncı gibi. Akciğer alanlarında ince raller. Göğüs radyogramında pulmoner konjesyon ve ödem bulunabilir (Şekil 2, Bölüm-3.2).
- **Bu tablodan sorumlu sol kalp patolojileri:** Kronik durumlarla ilişkili olan miyokardiyal disfonksiyon, miyokardiyal iskemi ve infarktüs gibi akut koroner olaylar, aort ve mitral kapak disfonksiyonu, ritm bozuklukları veya nadiren sol kalbin tümörleri.

- **Ekstra kardiyak patolojiler:** Şiddetli hipertansiyon, yüksek debi durumları (anemi, tirotoksikoz) ve nörojenik durumlar (beyin tümörleri veya travma).
- Kardiyovasküler sistemin fizik muayenesi: Apeks vuruları, kalp seslerinin kalitesi ve üfürümlerin varlığına dikkat edilmelidir. İnce raller ve ekspiryumda duyulan “wheezing” için (“kardiyak astma”) akciğer alanları oskulte edilmelidir. Bunlar esas teşhisi gösterebilir.
- Geriye-doğru sol kalp yetersizliği temel olarak vazodilatörler ile tedavi edilmelidir. Diüretikler, bronkodilatörler ve narkotikler gerekiyorsa vazodilatörlere eklenebilir. Solunum desteğine ihtiyaç duyulabilir; devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon, bazı durumlarda ise endotrakeal entübasyon ile invaziv mekanik ventilasyon gerekebilir.

3. **Geriye doğru sağ kalp yetersizliği (SgKY):** Akut sağ KY sendromu pulmoner ve sağ kalp disfonksiyon ile ilişkilidir, bunlar; pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği kronik akciğer hastalığının şiddetlenmesi, veya akut masif akciğer hastalığı (pnömoni veya pulmoner embolizm), akut SgV infarktüsü, triküspit kapak disfonksiyonu (travmatik veya romatizmal, infeksiyöz), akut, subakut perikardiyal hastalıklardır.

İlerlemiş sol kalp hastalığının sağ kalp yetersizliğine ilerlemesi gösterilmiştir ve etyolojide bu olasılık düşünülmelidir. Benzer olarak uzun süre devam eden konjenital kalp hastalığı (VSD, sol-sağ şanti büyük ASD) ile etkilenmiş SgV yetersizliği de dikkate alınmalıdır.

Non-kardiyopulmoner patolojiler: Nefritik/nefrotik sendrom, son-evre karaciğer hastalığı. Vazoaktif peptidleri salgılayan tümörler de kardiyak patolojilerle açıklanamayan SgKY etyolojisinde düşünülmelidir.

- Tipik klinik tablosu: Yorgunluk, gode bırakan ödem, karaciğer konjesonuna bağlı sağ üst batin kadranında hassasiyet, plevral efüzyon ile nefes darlığı ve asit ile batinın şişmesi. Anazarka ile karaciğer yetersizliği ve oligüri sendromu gelişebilir.
- Hikaye ve fizik muayene bulguları akut SgKY sendromunu kanıtlamalıdır; şüpheli durumlarda yönlendirici ileri tetkikler indikedir: EKG, kan gazları, D-dimer, göğüs radyogramı, kardiyak Doppler- ekokardiyografi, pulmoner anjiyografi, göğüs CT görüntülemesi gibi.
- Geriye- doğru SgKY’de sıvı yüklenmesi diüretiklerle tedavi edilmelidir; spirinolakton ve kısa süreli

reli dopamin (diüretik, renal dozda: ≤ 2.5 mcgr/kg/dk). Birlikte kullanılacak tedaviler: Pulmoner infeksiyonlar ve bakteriyel endokardit için antibiyotikler. Primer pulmoner hipertansiyonda: Kalsiyum kanal blokerleri, nitrik oksid veya prostoglandinler, ve akut pulmoner embolizmde; antikoagülanlar, trombolitikler veya trombekto-mi (Bölüm-3.2).

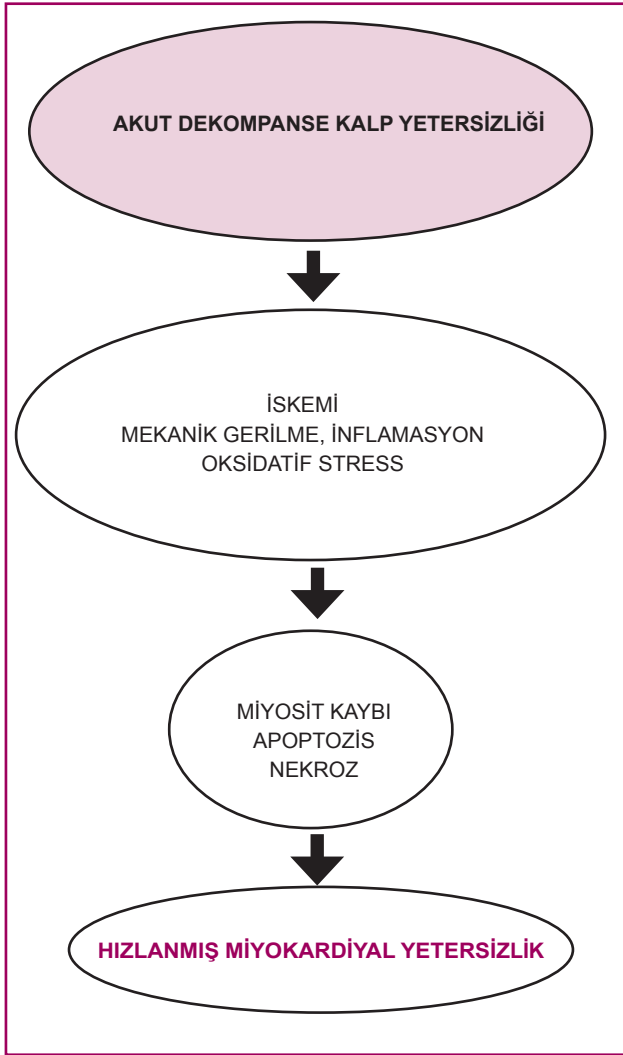
AKY’nin Patofizyolojisi

Akut dekompanse KY (ADKY) atağı sırasında işleyen patofizyolojik mekanizmaların merkezinde pulmoner konjesyon ile birlikte volem yüklenmesi vardır. Hemodinamik olarak sağ ve sol ventrikül dolum basınçları yükselmiştir.

ADKY’de konjesyon ile ilişkili olan durumlar:

Diyete veya ilaçlara iyi uyum gösterilmemesi, SV disfonksiyonunun progresyonu (miyokardiyal iskemi ile akut, SV remodelingi ile kronik) ve buna eşlik eden vazokonstriktör nörohumoral mekanizmaların (RAAS) aktivasyonu ve renal disfonksiyonun kötüleşmesi.

- **Komorbidler:** Kontrolsüz hipertansiyon, yeni başlamış hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon, tekrarlayan ve süregelen miyokardiyal iskemi epizodları (akut koroner olaylar, kronik iskemi ve hibernasyon); bunların her birisi akut dekompanseasyona katkıda bulunabilir.
- Kardiyorenal sendromun ADKY’de çok önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır: Başta RAS’ın aktivasyonu ile Anjiyotensin- II ve aldosteron salınımına, endotelin- 1 ve vazopressin sekresyonuna sebep olur. Bu nörohormonların dolaşımdaki düzeylerinin yükselmesi sonucunda su ve tuz retansiyonu meydana gelir, bunun olumsuz etkileri; artmış miyokardiyal duvar stresi, ve azalmış renal perfüzyondur. Böylece, vazokonstriktör nörohormon düzeyleri artar ve kalp yetersizliği kötüleşir.
- Kardiyo-renal sendrom 3 süreci başlatır: (1) Oral “diüretiklere karşı rezistans” gelişmesine sebep olur; (2) zeminde kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda böbrek replasmanı ihtiyacının (transplantasyon) yakın olduğunu işaret eder, (3) Bu süreçlerin birleştiği nokta ise KY’de Azotemi gelişmesidir.
- Bu üç süreç KY’de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur; Bunun patofizyolojik mekanizmaları: (a) aşırı diürez, intravasküler volem kaybı, veya kötü perfüzyon. (b) yükselmiş azotemimin temelinde var olan progressif parenkimal böbrek hastalığı yatar. (c) Heriki süreç de daha başlangıçta, zeminde iyi hasta- yı işaret etmemektedir.



ŞEKİL 5. Akut dekompanse KY sırasında miyokardiyal hasarın olası patogenezi. (AMJ Cardiol 2005;96(Suppl): 29G).

Diğer taraftan kabul edilebilir sınırlarda yükselmiş kreatin değerlerinde, RAAS blokerleri (ACEİ, ARB, Beta blokerler, Aldosteron antagonistleri) kullanıldığında bu hastaların uzun-dönem prognozu düzelebilir.

Miyokardiyal lezyon ve hasar, ADKY sendromunun en önemli elementidir. Miyosit kaybı (akut önemli miktarda veya kronik, az miktarda süregelen), subendokardiyal miyokardiyal iskemi, ve yükselmiş dolum basıncı sonucunda SV duvarının mekanik yüklenmesi ile nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu (BNP, anjiyotensin- II, norepinefrin, endotelin, aldosteron, inflamasyon ve oksidatif stress) tetiklenir (Şekil 5). Miyosit kaybının mekanizmaları: kronik evrede yükselmiş lokal anjiyotensin –II ve norepinefrinin düzeylerinin etkisi ile özellikle önceden sağlam olan miyokardiyumda (non-infarkt) kardiyomiyosit apoptozisi, miyositöliz, otofajik hücre ölümü ve nekrozu sonucu meydana gelir.

AMİ kanıtı olmayan kardiyojenik pulmoner ödem olgularının %50'sinden fazlasında süregelen yükselmiş Troponin T ve I düzeyleri gösterilmiştir (AMİ'nin aksine normalin üst sınırını biraz aşan) (Bölüm–1.3). Bundan dolayı geliştirilen yeni stratejilerin amacı akut veya kronik miyokardiyal hasarın kısıtlanması veya önlenmesidir (revaskülarizasyon stratejileri; kronik iskemide cerrahi, akut epizodlarda ağırlıklı olarak mekanik). Bu tedavi yaklaşımı akut dekompanseasyon epizodu sırasında tedavi modelinde de göz önünde bulundurulmalıdır (hemodinamik instabilitesi olan akut koroner sendromlarda). Mortalite riski; troponin düzeyi de pozitifse yükselen her BNP/proBNP seviyesinde iki kat artar.

- *Troponin, miyosit hasarı ve nekrozun (hücre ölümü), BNP ise, yükselmiş SV dolum basıncının hemodinamik biyomarkeridir.*

ADKY'nin Patofizyolojik Parametreleri

1. **Akut yetersiz kalbin “fasit- çemberi”:** AKY sendromunun en sık görülen hemodinamik parametresi, periferik dolaşımın ihtiyacını karşılayacak kadar yeterli kalp debisini miyokardın oluşturamamasıdır (düşmüş miyokardiyal performans ve pompa yetersizliği).
2. AKY'nin altta yatan sebebinden bağımsız olarak fizyopatolojik “fasit- çember aktive edilebilir, şayet tedavi ile geri-dönüştürülebilir sebepler (Tablo 5) bertaraf edilemezse tablo kronik KY'ye gider. Tedaviye cevap veren bazı AKY'li hastalarda miyokardiyal disfonksiyon geriye dönebilir. Bu özellikle iskemi, stunning veya hibernasyona bağlı AKY'de önemlidir; bu durumlarda disfonksiyonel miyokard uygun tedaviler ile normale döndürülebilir (Tablo 5).
3. **Miyokardiyal stunning** (stanning, sersemlemiş): Uzun süreli şiddetli iskemiden (STE AMİ gibi) sonra reperfüzyonun yeniden sağlanması ile jeopardize iskemi veya infarkt arterinin beslediği iskemi alanında gelişen reversibl geçici miyokardiyal disfonksiyon.

TABLO 5. ADKY'nin geri-dönüştürülebilir sebepleri

- Diyet ve farmakolojik tedaviye uyum gösterememe.
- Sistemik enfeksiyon.
- Miyokardiyal iskemi.
- Akut veya kötüleşen kapak yetersizliği (hızlı ventrikül cevaplı AF gibi).
- Supraventriküler taşikardiler.
- Kontrolsüz hipotansiyon.
- Alkol tüketimi.
- Kokayın, amfetaminler, yoğun bronkodilatör kullanımı.
- Uyku-solunum bozukluğu (uyku apnesi).
- Hipertiroidizm, hipotiroidizm.
- Anemi.
- Pulmoner embolizm.
- Peripartum kardiyomiyopati.

(Curr Probl Cardiol 2007;32:321-66)

siyondur. Bu patoloji normal miyokard perfüzyonu sağlandıktan sonra bile kısa süre devam edebilir (SğV'de daha uzun süre). Bu fenomenin mekanizmaları; aşırı oksidatif stres, kalsiyum hemostazisindeki değişiklik, ve kontraktil proteinlerde kalsiyum desensitizasyonu, ayrıca normal miyokardiyal kan akımının sağlanması ile oluşan miyokardiyal depresan faktörler. Stunningin süresi, öncesindeki iskemik epizodun süresi, sıklığı ve şiddetine bağlıdır.

4. **Hibernasyon:** Miyokard hücrelerini besleyen koroner kan akımının şiddetli düzeyde azalması (dinlenime yakın, bazalin altında) sonucunda halen canlı kalabilen miyokardın fonksiyonları bozulmuş ve baskılanmıştır. Kan akımının yeniden düzeltilmesi (revaskülarizasyon ile) ve oksijenizasyonun sağlanması ile hiberne miyokard fonksiyonları düzelebilir. Hibernasyon azalmış oksijenizasyona karşı hücre canlılığını koruyan bir adaptasyon mekanizmasıdır; böylece miyokardın azalmış koroner kan akımına karşı iskemi ve nekroz gelişimi önlenir. Hiberne miyokard ve stunning birlikte olabilir. Hibernasyon normal miyokardiyal kan akımı ve oksijenizasyon sağlandıktan sonra zamanla düzelir. Sersemlemiş (stunning) miyokardın ise inotropik rezervi kısmen korunmuştur, bundan dolayı inotropik uyarılara cevap verebilir; bu mekanizmalar direk olarak miyokardiyal hipoperfüzyon süresine bağlıdır; bu fizyopatolojik değişikliklerin geriye döndürülebilmesi için miyokardiyal oksijenizasyon ve kan akımının hızla yeniden sağlanması zorunludur.

ADKY TEŞHİSİ

Uygun tedavinin başlanabilmesi için ADKY teşhisinin hızla konması gerekir. Maalesef, ADKY'nin semptomlar ve bulguları sık görülen ekstrakardiyak durumları ile (özellikle KOAH ve kronik renal yetersizlik) çoğu zaman örtülmektedir.

ADKY'nin heterojen doğasından dolayı teşhisi için mükemmel tek bir bulgusu yoktur. Buna karşılık oldukça geniş yelpazede KY ile ilişkilendirilmiş bulgu ve semptomlar vardır (**Tablo 6**).

- Semptomlarından egzersiz dispnesi en sensitif, paroksizmal noktural dispne ise en spesifik olanıdır.

KY ile hastaneye yatırılan hastaların klinik tablosu ve klinikte bulunan özellikleri:

- Herhangi bir dispne (%89).
- İstirahatte dispne (%36).
- Yorgunluk (%33).
- Periferik ödem (%66).
- Radyografik pulmoner konjesyon (%76)

(ADHERE. Rev cardiovasc Medicine 2003;3/Suppl 7: S21-S30)

TABLO 6. AKY'den şüphelenilen hastalarda fizik muayene bulguları

Geçmişteki KY veya miyokardiyal hasar hikayesi.
Egzersiz dispnesi, ortopne veya paroksizmal noktural dispne.
Yorgunluk.
Ödem, artmış vücut ağırlığı ve abdominal bel ölçüsü.

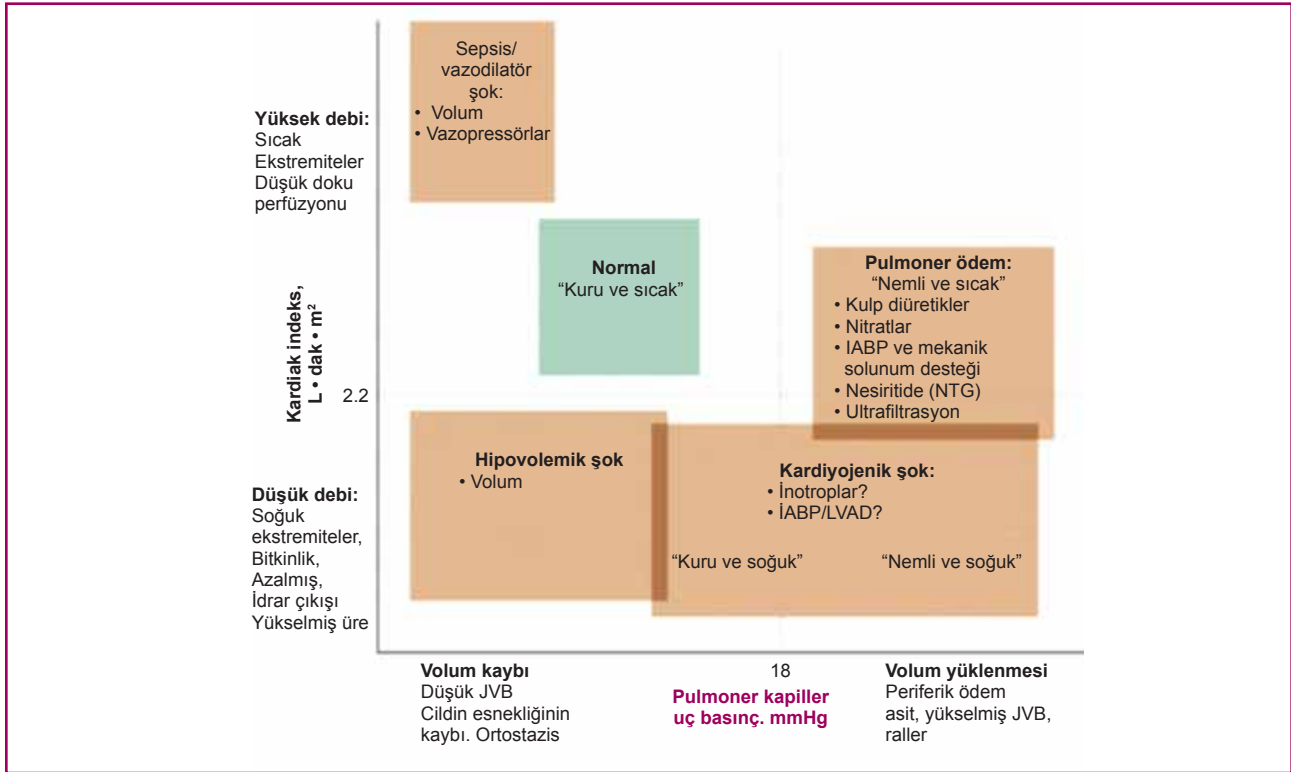
Fizik muayene:

Yükselmiş juguler venöz basınç.
Periferik ödem veya asit.
Raller, hipoksi veya taşipne.
Taşikardi, aritmi.
Ventriküler doluş galosu (S₃).
Atriyal galo (S₄).
Soğuk ekstremiteler (Eller ve ayakların sırtında).
Azalmış idrar çıkışı.

Akut nefes darlığının ayırıcı tanısında, özellikle aşağıdaki durumlar gözden geçirilmelidir: AMİ, konjestif KKY, pnömoni, KOAH şiddetlenmesi, kardiyak tamponad, anksiyete, pulmoner embolizm, bronşiyal astma.

- Fizik muayenede yükselmiş juguler venöz basınç ADKY'yi tanıtan en iyi indikatördür. Ancak, juguler venöz basıncın klinisyenler tarafından ölçülmesi önemsenmez ve kötüdür, çoğunlukla yanlış olarak tanımlanır.
Birçok test eşhise yardımcıdır:
Göğüs radyogramında pulmoner konjesyon ve intertisyel ödem bulunması ADKY olasılığını 12 kat artırmıştır.
- B-tip natriüretik peptid (BNP) veya N-terminal B-tip natriüretik peptid (proBNP) düzeyinin düşüklüğü, Acil-bölüm'e akut dispne ile gelen hastalarda ADKY'yi ekarte eder. B- tip natriüretik peptid düzeyinin 100 pg/ml üzerine çıkması teşhiste ADKY'nin pozitif öngörülüğünü, sensitive ve spesifitesini artırır. Kalp fonksiyonları stabil olan kompanse KY hastalarında, yükselmiş B-tip natriüretik peptid düzeyinin açıklanması güçtür, bu hastalarda bu peptid düzeyi sıklıkla kronik olarak yükselmiştir; SVEF'si ≤%40 asemptomatik kronik KY hastalarındaki gibi, yükselmiş SV dolum basıncı ve volumunun göstergesidir.
- N- terminal B- tip natriüretik peptid (proBNP) analizi B- tip natriüretik peptidinkine benzer özellikler gösterir, fakat mutlak değerleri kabaca 6 kat daha yüksektir (ESC-2008 KY- kılavuzunda referans değerler: BNP 100- 400, prproBNP >1200 pg/mL).

Transtoraksal ekokardiyografi ADKY teşhisine önemli katkı sağlar. SV sistolik ve diastolik fonksiyonlarının derecesini, valvular fonksiyonları, sol atriyal dolum basınçlarını, sağ ventriküler sistolik fonksiyonu ve inferiyor vena kava basınçlarını tayin edebilir (Bölüm 1.9).



ŞEKİL 6. Çeşitli akut hastalıklarda sistolik fonksiyon ve dolum basınçlarının tahmin edilmesi. (Allen, L.A. et al. CMAJ 2007;176:797-805).

Elektrokardiyografi, tam kan sayımı, temel metabolik panel (üre, kreatinin, glisemi, lipidogram, ürik asit) ve muhtemelen tiroid fonksiyon testleri ADKY şüphelenilen hastalarda bakılmalıdır. Özellikle şokta pulmoner

arter kateterizasyonu fizik muayenenin ötesinde faydalı bilgiler sağlayabilir (Şekil 6).

Santral venöz basınç veya pulmoner arter kateteri, dolum basınçlarının direk ölçümünü ve sonrada kalp debisinin hesaplanmasını sağlar. Bu verilerin herikisinin de ADKY prognozunu seçilmiş durumlarda düzeltiği gösterilmiştir.

AKY teşhisinin temelinde semptom ve klinik bulgular yatar, bunlar uygun tetkikler ile desteklenmelidir: EKG, göğüs radyogramı ve Doppler- ekokardiyografi (Şekil 7, Tablo 7).

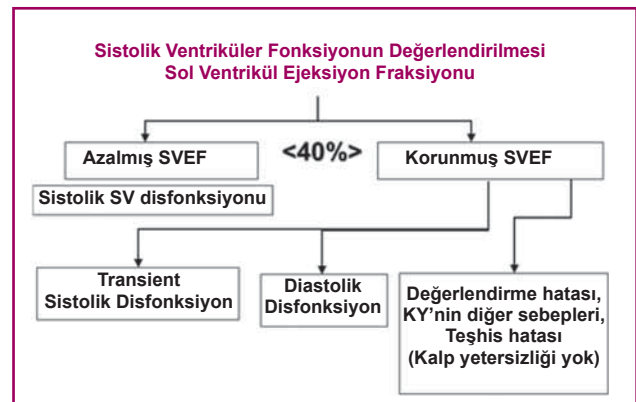
TABLO 7. ADKY'de hospitalizasyon sırasında kötü prognozun öngörünleri

- Hipotansiyon.
- Renal disfonksiyon.
- İleri yaş.
- Erkek cinsiyet.
- İskemik etyoloji.
- Önceden KY ile hospitalizasyon.
- Solunum sayısı >30/dk.
- Akut veya kronik anemi.
- Hiponatremi.
- Yükselmiş Troponin I veya T.
- Çıkış öncesi yükselmiş B-tip Natriüretik Peptid düzeyi.
- SVEF<%40.

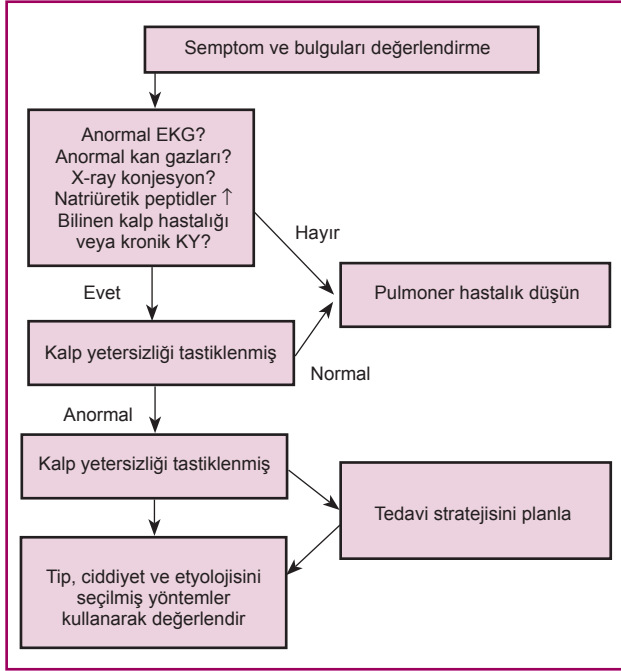
Komorbid Durumlar:

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.
- Demans.
- Serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık.
- Hepatik siroz.
- Malinite.

(Arch Intern Med 2002;162: 1689- 94)



ŞEKİL 7. Akut KY'de SV fonksiyonun değerlendirilmesi (European Heart Journal 2005;26:384-416).



ŞEKİL 8. Akut kalp yetersizliğinden şüphelenilen hastanın değerlendirilmesi (European Heart Journal 2008;29: 2388- 2442).

Hasta yukarıda tanımlanmış olan, sistolik veya diastolik KY, öne-doğru veya geriye-doğru, sol veya sağ KY kriterlerine göre sınıflandırılmalıdır .

AKY tanısında gelişteki semptom ve klinik bulgular temel alınır. Hikaye, fizik muayene, EKG, toraks grafisi, ekokardiyografi ve kan gazları ve özgül biyomarkerleri (BNP / proBNP) de kapsayan laboratuvar incelemeleri ile tanı doğrulanır ve ayrıştırılır. Yeni gelişen AKY'de kronik KY'nin dekompanseman atağı ile gelişen KY'de tanusal algoritm birbirine benzerdir (Şekil 8).

Klinik Değerlendirme

- Periferik dolaşımın sistematik klinik değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken parametreler: Venöz doluş ve periferik sıcaklık önemlidir. Dekompanse KY'de sağ ventrikül doluşu santral juguler venöz basınç ile değerlendirilebilir.
- İnternal juguler venlerin venöz kapakçıkları olmadığından bunlar SğV dolumunu değerlendirmek için pratik değildir, eksternal juguler venler kullanılmaktadır.
- **Pratik uyarılar:**
 - i. ADKY'de yükselmiş santral ven basıncının ölçümünü yorumlarken dikkat edilmelidir: Bulunan sonuç (yükselmiş veya düşmüş juguler ven basıncı), yetersiz SğV dolumuna rağmen, azalmış SğV kompliyansı ile birlikte düşmüş venöz kompliyansın herikisini de yansıtabilir.
 - ii. Hastanın oturur durumda eksternal juguler veni-

nin dolgunluğu ile aynı zamanda ven basıncı ve nabız dalgalarının da değerlendirilmesi önerilir.

- ii. Sol kalbin dolum basıncı, akciğer alanlarının oskültasyonu ve yaş rallerin duyulması ile değerlendirilmelidir; bu bulguların saptanması yükselmiş SV dolum basıncını işaret eder (AHA-2005 KY kılavuzu).

- Pulmoner konjesyon ve plevral efüzyonun doğrulanması akciğer radyogramı ile yapılmalıdır (Bölüm 3.2).

Akut durumlarda sol kalbin dolum basıncının yansıttığı klinik durumun hızla değerlendirilmesine bağlı, saptanan bulgular yanıltıcı olabilir. Kalbin palpasyonu yapılmalı (apikal vurunun karakteri, lokalizasyonu ve diskinezi varlığı) ve ventriküler ve atriyal galo ritimleri (S₃ ve S₄) oskültasyonda aranmalıdır; kalp seslerinin kalitesi ile S₃ ve S₄ galolar ve kapaklara ait üfürümlerin duyulması teşhis ve klinik değerlendirmede önemlidir. Aterosklerozun yaygınlığını değerlendirmede; nabızların kaybolması, abdominal haşin üfürüm duyulması özellikle yaşlılarda önemlidir.

Elektrokardiyogram: Akut KY'de EKG'nin normal görülmesi seyrektir. EKG ritmi gösterir, ayrıca ADKY etyolojisini belirlemede (geçirilmiş ve akut Mİ, iske-mi bulguları) de yardımcı olabilir ve kalbin yüklenme durumunu tayin edebilir (ST-T değişiklikleri ve sol aks deviasyonu ile SVH). Akut koroner sendromların değerlendirilmesinde (teşhis ve prognoz ile tedaviyi yönlendirmede) EKG temel yöntemdir.

- EKG'nin gösterdiği ve klinikte de yorumlanabilen patolojiler: Sağ ve sol ventriküler ve atriyal yüklenme, perikardit ve önceden var olan sol ve sağ ventriküler hipertrofisi veya dilate kardiyomiyopati. 12-derivasyonlu EKG'de ve devamlı EKG takibinde (Holter monitorizasyon) kardiyak- aritmiler değerlendirilmelidir.

Göğüs radyogramı ve diğer görüntüleme teknikleri: ADKY hastalarının tümüne hemen, mevcut intratorasik akciğer veya kardiyak durumu (kalbin büyüklüğü, şekli ve pulmoner damarlar) tayin etmek ve pulmoner konjesyonu değerlendirmek için göğüs radyogramı çekilmelidir. Radyogram hem teşhisi kanıtlanmak, hem de tedavi sonrası klinik düzelmeyi değerlendirmek ve olumsuz tedavi cevabını takip etmek için kullanılmaktadır. Göğüs radyogramı akciğerlerin inflamatuvar ve kardiyak enfeksiyöz durumlardan sol kalp yetersizliğinin ayırt edilmesine yardımcı olur (bakınız Bölüm 3.2).

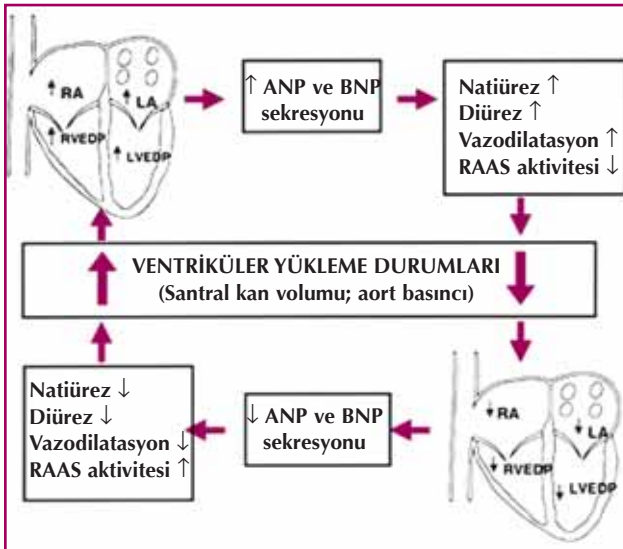
- Kontrast anjiyografi ve sintigrafi ile birlikte veya tekbaşına göğüs- CT taraması, pulmoner patolojiyi açıklayabilir ve major pulmoner embolizm teşhisini ve ekarte edilmesini sağlayabilir.
- CT taraması, transözefajyal ekokardiyografi, MRI

aort disseksiyonundan şüphelenilen olgularda kullanılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

- Birçok laboratuvar testi ADKY hastalarında yapılmalıdır. Bunların bazıları ve önerilenler:
 - **Tam kan sayımı**, her zaman,
 - **Trombosit sayımı**, rutin istenmelidir.
 - Antikoagüle veya ağır kalp hastalarında: **INR**.
 - **CRP** düşünülmelidir. **D-Dimer**: Uzun süre yatan hastalar ve CRP'si yüksek olanlarda yanlış pozitif olabilir.
 - Her zaman **üre, kreatinin ve elektrolitler** (sodyum, potasyum), **ürik asit kan şekeri ve idrar analizi**: Düşünülmelidir.
 - **CK-MB, kardiyak TnI** rutin istenmelidir.
 - Ağır kalp yetersizliği veya diyabetik hastalarda **arteriyel kan gazları** bakılmalıdır.
 - **Transaminazların** bakılması düşünülmelidir.
 - **Plazma BNP** veya **NTproBNP** gelişte ve hastaneden çıkışta düşünülüp istenmelidir.

- Plazma BNP, artmış duvar gerilimi ve yükselmiş voluma cevap olarak kalbin ventriküllerinden salgılanmaktadır (**Şekil 9**); akut dispne şikayeti ile acil bölümdeki hastalarda konjestif kalp yetersizliğinin ekarte edilmesi veya tanınmasında kullanılmaktadır; dispne ile acil bölüme gelen hastalarda teşhis



ŞEKİL 9. İntravasküler volüm hemostazisini idame ettiren kardiyak Natriüretik peptidlerin kardiyak sekresyon mekanizmasının şematize edilmesi. (RA: Sağ atriyum, LA: Sol atriyum, RVEDP: Sağ ventrikül diyastol sonu, LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı) RAAS: Renin anjiyotensin aldesteron sistemi. ANP: Atriyal natriüretik peptid, BNP: Beyin natriüretik peptid. (Enar R: Temal Kardiyoloji, Nobel Kitabevleri 2007, s.976).

sınırı NT- proBNP için >2000 pg/ml, BNP içinse 400 pg/ml'dir (**Şekil 10**).

®- Bu kanıt yaşlı hastalarda da az güvenilirirdir. Çünkü yaşlılarda restriktif tipteki kardiyak değişikliklere bağlı olarak bazal BNP düzeyleri yükselmiştir, KY tanısı için NÜS X4 kat artışı gerekir.

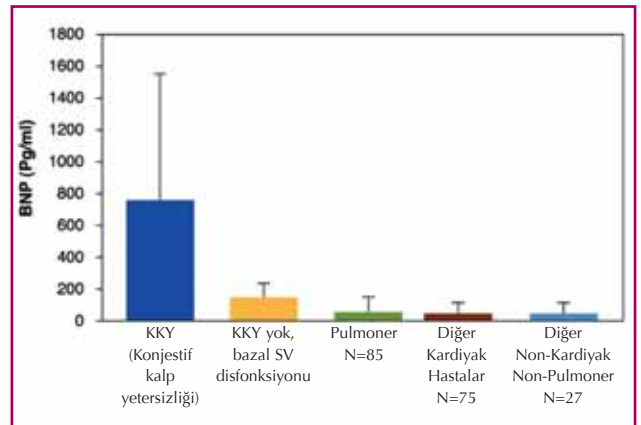
*Pulmoner ödem sırasında BNP değeri gelişte normal kalabilir.

Bunların aksine kalp yetersizliğinin ekarte edilmesinde BNP'nin yüksek negatif öngörüllüğü vardır. BNP verilerini, kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğine referans olarak almak doğru olmayabilir. BNP konsantrasyonunu birçok durum etkilemektedir (böbrek yetersizliği ve sepsis gibi). Şayet AKY diğer tanı yöntemleri ile de kanıtlanmış ve onaylanmışsa: Hastanede yatan hastalarda çıkışta bakılan BNP ve NT-proBNP değerleri çok önemli prognostik bilgiler sağlar.

Ekokardiyografi: ADKY ile ilişkili olan ve altta yatan fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin tayin edilmesinde ve akut koroner sendromların değerlendirilmesinde temel bir teşhis aracıdır (Bölüm-1.9).

- Global ve bölgesel sol ve sağ ventrikül fonksiyonları, kapak yapısı ve fonksiyonları, olası perikardiyal patoloji, AMİ'nin mekanik komplikasyonları ve veya seyrek görülen yer tutan intra-kardiyak durumları (trombus, tümörler) tayin etmek ve incelemek için ekokardiyografi ile Doppler görüntüleme yapılmalıdır. Kardiyak debi ve pulmoner arter basınçları ekokardiyografi ile hesaplanabilir (2005. AHA KY Kılavuzu).
- **AKY hastalarında, gelişte rutin sağ kalp kateterizasyonu ile ekokardiyografi yapılması onaylanmamaktadır.**

Diğer tetkikler: Koroner arter ile ilişkili olan durumlar; anstabil angina AMİ'de, koroner anjiyografi ve an-



ŞEKİL 10. Semptomatik/aseptomatik SV disfonksiyonunda artmış BNP düzeyinin, diğer hastalardaki düzeyler ile karşılaştırılması. (Enar R: Temal Kardiyoloji, Nobel Kitabevleri 2007, s.976).

jiyografi- kılavuzluğunda revaskülarizasyon yapılması önemlidir; bu stratejinin akut koroner sendromlarda hemodinamik instabilitesi olan hastalarda prognozu düzelttiği gösterilmiştir.

- *Diğer tetkikler ile açıklanamayan uzamış ADKY'de koroner anjiyografi sıklıkla indikedir (kronik KY'deki gibi) (2005. AHA:KY Kılavuzu).*

Hastalarda Gelişte Saptanan Klinik Tablolar

- Hastaların küçük bir bölümü, %10-20'sinde hipertansiyon ve belirgin interstisiyel/alveolar pulmoner ödem bulunur. Artmış sempatik tonüs pulmoner ve sistemik dolaşımdaki sıvı dağılımını bozmuştur. Bu hastalar yaşlı ve muhtemelen kadındır. Semptomların başlaması tipik olarak hızlıdır; SV sistolik fonksiyonları genellikle kadınlarda korunmuş olup, PKUB belirgin yüksektir.
- Bunun tersine, hastaların çoğunda semptomlar tedricen günler içerisinde giderek kötüleşmiştir, kan basıncı normal olup, pulmoner konjesyon daha azdır, ancak hastanın vücut ağırlığı artmıştır ve periferik ödem vardır. Bu hastalar daha genç olup, bunlarda SV ejeksiyon fraksiyonu düşmüş ve kronik olarak yükselmiş PKUB'ye rağmen belirgin pulmoner konjesyon gelişmemiştir.
- %10'dan daha küçük bir grup hastada hipotansiyon ve belirgin azalmış kardiyak indeksin klinik işaretleri (soğuk ve beneklenmiş, morarmış ekstremiteler), sistemik hipoperfüzyon ve pulmoner ödem (%3) veya kardiyojenik şokun (%1) bulguları bulunur.
- İlginç olarak ADKY hastalarının yarısının sistolik kan basıncı 140 mmHg'dan yüksek olsa dahi bunların SVEF'si düşmüştür. Artmış nabız basıncı, sistolik kan basıncına göre kalp yetersizliği ile daha korele bulunmuştur.
- Kalp yetersizliği ve sistolik fonksiyonu korunmuş hastaların karakteristik profili; yaşlı, hipertansif, nabız basıncı genişlemiş kadınlar (obez?), bunların renal fonksiyonları da bozulmuştur.

(Curr Probl Cardiol 2007;32:321-366)

ADKY'de Hastaneye Yatırılan Hastalar

Hastaneye yatırılan ADKY hastalarının 4 yıllık mortalitesi stabil kronik kalp yetersizlikli hastalara göre 2.4 kat daha yüksektir (%60'a karşı %15).

- Hastaneye yatırılan ADKY hastalarında klinik prognoz ile korelasyon gösteren, bağımsız parametreler aşağıda sunulmuştur:
- Sistolik kan basıncının <90 mmHg, solunum hızının >30/dk, serum sodyum düzeyinin ise <135 mEq/L, ve geliş EKG'sinde bulunan ST-T anormallikleri, indeks hastane yatışındaki komplikasyonlar ve ölümün bağımsız öngerini bulunmuştur. Özellikle

TABLO 8. ADKY'deki hastanın Hastaneye yatırılması tavsiye edilen durumlar (2006- AHFSA. KY kılavuzu)

A. Hastaneye yatırılmalıdır:

- Ağır DKY kanıtları:**
Hipotansiyon.
Renal fonksiyonun kötüleşmesi.
Şuur bozukluğu.
- İstirahatte dispne:**
Dinlenimde tipik taşipne.
Oksijen saturasyonu <%90.
- Hemodinamik anlamlı aritmiler** (yeni başlayan hızlı ventrikül cevaplı AF).
- Akut koroner sendromlar** (Tercihen KBÜ'ye yatırılmalı).

B. Hospitalizasyon düşünülmelidir:

- Dispne olmamasına rağmen konjesyonun kötüleşmesi:**
 - Dispne olmasa dahi
 - Kilo artışı ≥ 5 kg.
- Pulmoner veya sistemik konjesyonun semptom ve bulguları:**
 - Ağırlık artışı olmasa bile.
- Major elektrolit bozuklukları.**
 - Hiponatremi, hipo-hiperpotasemi
- Birlikteki komorbiditeler:**
 - Pnömoni, pulmoner embolizm.
 - Kontrolsüz diyabet.
 - İnme veya geçici iskemik atak düşündüren semptomlar.
- İCD'nin tekrarlayan şokları.**
- Geçmişte teşhis edilmemiş kalp yetersizliğinin sistemik ve venöz konjesyonunun semptom ve bulguları.**

(J Card Fail 2006;12:30. Tablo 12.1)

hiponatremi yükselmiş erken-dönem mortalitesinin en önemli öngörenidir (**Tablo 8**).

ADKY'deki hastanın 2006-HFSA KY Kılavuzunun önerdiği **Tablo 8'**deki klinik durumlar bulunuyorsa hastaneye yatırılması düşünülmelidir.

ADKY Prognozunun Önemli Biyomarker İndikatörleri

- Konjestif kalp yetersizliğinde SV dolum basıncı ile birlikte yükselmiş duvar stresine biyolojik miyokard cevabı (yükselmiş SV dolum basıncı ve volumunun yansıması) BNP salımıdır. Anlamı: Tedavi görmüş ADKY hastalarında artmış tekrar hastaneye yatışı ve yüksek ölüm riskini işaret etmektedir.
- ADKY hastalarının %30-70'de troponinler de yükselmiştir. Yükselmiş Troponin I veya T; çıkış sonrası mortalite riskini 2 kat, tekrar yatış sıklığını ise 3 kat artırmıştır. Yükselmiş BNP ve troponin kombinasyonu artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Hastaneye yatış sırasında hasta hikayesi, fizik muayene ve yatakbashi laboratuvar tetkiklerinde saptana-

nan hastanın kötü prognoz öngörenleri **Tablo 7'**da sunulmuştur.

ADKY'de 30 günlük mortalitenin öngörenleri

İleri yaş, düşük sistolik kan basıncı, NYHA sınıf- IV semptomlar, düşmüş serum sodyum ve yükselmiş BUN düzeyleri.

- Serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarının son girdisidir; sistemik perfüzyon basıncı, böbrek kan akımı ve nörohormonal mekanizmalardaki değişiklikler serum kreatinin düzeyini etkiler.

Yüksek doz diüretik kullanımında kreatinin düzeyinin 0.5 mg/dL artmış, bu hastaların sıklıkla hastanede yatış süresini uzatır, ölüm riskini de artırır.

- Stabil ve klinik olarak normo-volemik, hipertansiyon ve diyabetli KY hastalarında, bazal serum kreatinin 2.0 mg/dL olanlara ACEİ başlanması sonucunda kreatinin düzeyinde 0.5 mg/dL artış olması kabul edilebilirdir.

Gelişteki Tedavi Yaklaşımı

- ADKY'de ve sıvı yüklenmesi bulunan hastalar başlangıçta İV. kulp-diüretikleri ile tedavi edilmelidir. Bunların çeşitli yan etkileri dikkatle izlenmelidir (böbrek disfonksiyonu, elektrolit anormallikleri, semptomatik hipotansiyon).

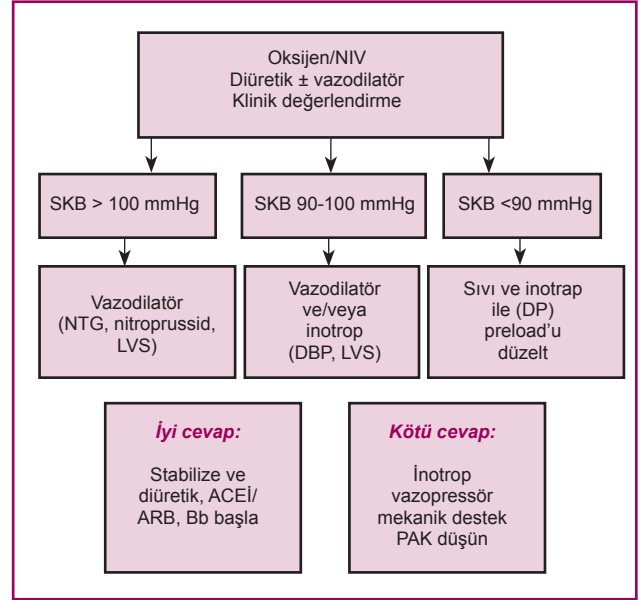
Serum potasyum ve magnezyum düzeyleri en az günlük takip edilip, venormal düzeyleri sürdürülmelidir. Diürezin hızlı olduğu durumlarda daha sık takip gerekebilir. Aşırı ve hızlı diürez ciddi adale kramplarına sebep olabilir, potasyum İV desteklenerek yerine konar tedavi edilmelidir.

Orta-ciddi böbrek disfonksiyonu olan hastalarda, sıvı retansiyonunun kanıtları varsa diüretikler ile tedavi edilmeye devam edilmelidir. Aşırı sıvı yüklenmesinde diürez ile böbrek disfonksiyonu düzelebilir (hipotansiyon gelişiminin engellenmesi koşulu ile).

Şayet konjesyon diüretik tedaviye cevap vermezse aşağıdaki seçenekler düşünülmelidir:

- Sodyum ve sıvı kısıtlanması.
- Kulp-diüretiği dozu yükseltilmeli.
- Kulp-diüretiği devamlı-infüzyonu veya farklı tipte bir diüretik (spironolakton, hidrotiyazid gibi) oral veya İV kombine edilmeli.
- Ultrafiltrasyon düşünülmeli.
- Düşük sodyum diyeti (2 gram günde), hipoksemi için gerekirse oksijen desteği tavsiye edilir. Tekrarlayan ve refrakter volem yüklenmesinde, daha sıkı sodyum diyeti düşünülebilir.
- Orta derece hiponatremide (Sodyum <130 mEq/L) sıvı kısıtlanması düşünülmelidir (2L/gün).
- Ağır ve kötüleşen hiponatremide (< 125 meq/L), daha sıkı sıvı kısıtlaması düşünülebilir.

Rutin oksijen desteği hipoksi bulunmuyorsa tavsiye edilmeyebilir.



ŞEKİL 11. Akut KY'de sistolik kan basıncına göre tedavi stratejisi.

PAK: Pulmoner arter kateteri, LVS: Levosimendan, DP: Dopamin, DBT: Dobutamin (European Heart Journal 2008;29: 2388- 2442).

- Semptomatik hipotansiyon olmayanlarda diüretik tedavisine İV nitroglicerine, nitroprussid veya Nesiritide eklenmesi ADKY ile gelen hastalarda konjestif semptomlarda daha hızlı düzelme sağlamıştır. Bu tedaviler sırasında sık KB izlemesi tavsiye edilmektedir. Devamlı hipotansiyon gelişince bunlarının dozu düşürülmelidir, KB düzelince dozları yeniden düzeltilip artırılmalıdır.

Akut pulmoner ödem veya ağır hipertansiyonda, semptomların hızla azaltılması için İV. Nitrodilatörler tavsiye edilmektedir.

İV. Nitrodilatörler ADKY ve ilerlemiş KY'de diüretikler ve standart oral tedaviler ile inatçı ağır KY hastalarında düşünülebilir (Bölüm-3.7).

İV. İnotropolar (dobutamin, milrinon), SV dilatasyonu, düşük SVEF ve azalmış periferik perfüzyon veya son-organ disfonksiyonu ile karakterize, özellikle sistolik KB sınırda (<90 mmHg), yeterli dolum basıncına rağmen semptomatik hipotansiyonu olanlar veya İV dilatörleri tolere edemeyen ilerlemiş KY hastalarında semptomları azaltmak ve fonksiyonları düzeltmek için düşünülebilir.

- ADKY hastalarında ilave tedaviler gerekince, İV. İnotropoların yerine vazodilatörlerin verilmesi düşünülmelidir. İV inotropolar, SV dolum basıncı yükselmedikçe (direk ölçüm ve açık klinik bulgular ile) tavsiye edilmemektedir (Şekil 11).

Şayet İV inotropoların kullanımı sırasında, semptomatik hipotansiyon veya kötüleşen taşiaritmiler gelişirse dozun azaltılması veya infüzyonun kesilmesi düşünülmelidir (Bölüm-1.2).

Rutin hemodinamik izleme ADKY hastalarına tavsiye edilmemektedir. İnvazif hemodinamik izleme aşadaki hastalarda düşünülmelidir:

- Başlangıç tedavisine refrakter hastalar,
- Volum ve kardiyak dolum basınç durumları klinikte net olmayan hastalar,
- Klinik olarak anlamlı hipotansiyon olanlar (SKB <80 mmHg) veya tedavi sırasında böbrek fonksiyonu kötüleşenler.
- İnotropik tedaviye yeterli hemodinamik cevabın bilinmesi istenen ve gerekenler (ayaktan tedavi olanlarda, intermitan inotropik infüzyon düşünülenler).

Sistemik hipoperfüzyona rağmen başlangıçta rutin hemodinamik izleme önerilmemektedir (!).

ADKY'de Tedavi Felsefesini Oluşturmak

Kronik semptomlar ile ayakta dolaşan kronik KY ve hastaneye yatırılan akut dekompanse KY hastaları arasında tedavi hedefleri farklıdır.

- Kronik KY'de tedavinin başlıca hedefleri: Semptomları azaltmak (konjesyon ve düşük kalp debisine bağlı), maksimal egzersiz kapasitesini düzeltmek ve akut dekompanse konjestif semptomlar ile daha az hastane yatışını veya acil bölüme gelişini sağlamaktır. Daha ötesi SV remodelingini düzeltmek ve yaşam beklentisini artırmaktır. Bunların tümü hastaneye yatış sırasında dikkat edilmesi gereken önemli hususlardır.

ADKY'de tedavinin spesifik hedeflerine acil yaklaşımda daha fazla odaklanılmalıdır; acil tedavi amacının ilk sıradaki hedefi: Semptomların hızla azaltılması ve hastanın rahatlatılmasıdır. Hastaların büyük bölümünde artmış SV dolum basıncı sonucunda gelişen konjesyona bağlı semptomlar vardır (volum yüklenmesi). Bu fazda tüm gayretler sistemik doku perfüzyonunu düzeltmeye odaklanılmalıdır. Kalp yetersizliğini şiddetlendiren hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter hızı kontrol altına alınmalıdır.

Acil klinik stabilizasyonu takiben hastaneye yatışın diğer avantajları değerlendirilmelidir: Kronik farmakolojik tedavi stratejisi belirlenmeli ve diğer spesifik tedavi seçenekleri araştırılmalıdır. Revaskülarizasyon (rezidüel iskemisi olan iskemik kalp hastaları), Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi-CRT, (sinüs ritminde standart tedavilere rağmen $\geq$ NYHA sınıf-3, refrakter KY'de, sinüs ritminde, sol dal bloğu ve QRS intervali $\geq$ 120 ms hastalar) (Bölüm-1.7). ADKY'nin akut tedavisinin fayda ve risk dengesi iyi değerlendirilmelidir. Luzumsuz ve yüksek dozlarda, tekrarlanan kulp- blokeri diüretik kullanımı RAAS'ı daha fazla aktive edebilir (sistemik konjesyonu dengesizce azaltırken, intravasküler volumun aşırı düşürülmesi sonucunda hipotansiyon gelişimi ile).

TABLO 9. ADKY tedavisinin hedefleri

Klinik:

Semptomları azaltmak veya hafifletmek (dispne, yorgunluk).
Konjesyon ve hipoperfüzyonun klinik bulgularını düzeltmek.
Vücut ağırlığını düşürmek.
Diürezi artırmak.
Oksijenizasyonu artırmak.

Laboratuvar:

Serum elektrolitlerini normalleştirmek.
BUN ve/veya kreatinini düşürmek.
Direk bilirubinemiye azaltmak.
Plazma BNP düzeyini düşürmek.
Kan glukoz değerini normalleştirmek.

Hemodinamik:

PKUB < 18 mmHg olmalı.
Kalp debisi ve atım hacmi artırılmalı.

Prognoz ve sonuçları:

Yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmak.
Hastane süresini azaltmak.
Hastaneye tekrar yatışı geciktirmek.
Mortaliteyi azaltmak.

Tolerabilite (tedaviye uyum):

Tedavide kullanılan ilaçları ve tavsiyeleri bırakma oranını düşürmek.
Düşük yan etki insidensi.

(HFSA: 2006 KY Kılavuzu)

Buna göre kabul edilebilir tedavi modeli: Semptomlarda hızla rahatlatma ve hemodinamik bulgularda düzelme sağlanırken nörohormonal parametrelerde daha fazla bozulma meydana getirilmemelidir.

ADKY'de Acil Tedavinin Hedefleri

Tablo 9'da belirtildiği gibi semptomların düzeltilmesi ve hemodinamik durumun stabilize edilmesidir (**Şekil 14**).

Hemodinamik parametrelerde düzelme (kalp debisi ve atım hacminin artması ve PKUB ve sağ atriyal basıncın düşmesi) geleneksel olarak AKY tedavisinin faydalı etkileri ile ilgilidir, sadece hemodinamik parametrelerde düzelme yanıltıcı olabilir, birlikteki semptomlarda da (dispne ve/veya yorgunluk) düzelme de istenmektedir (**Tablo 9**). Kısa dönemdeki bu fayda, uzun-dönemki olumlu sonuçlar ile birliktedir, bunun mekanizması; uzun dönemde miyokardiyal hasarın (SV remodelingi) giderek belirginleşerek kısıtlanması ve önlenmesidir.

- Dispne subjektif bir semptom olmasına rağmen AKY'nin dominant semptomudur. Hastadaki görünümsele değişiklikler - (*duruş pozisyonu yüz ifadesi, cilt rengi, siyanoz varlığı ve solunum eforu; dakikadaki solunum sayısı, inspiryum ve ekspiryumun derinliği ve ritmi, tipi; torakal, abdominal, torako-abdominal gibi*) dü-

zelme veya kötüleşmeyi tayin edebilmek için başlan-
gıçta değerlendirilmelidir.

KY'nin klinik bulgularını azaltan tedavinin objektif faydasını ölçmek sıklıkla güçtür; vücut ağırlığının azalması ve/veya diürezin artması konjestif ve oligürik AKY hastalarında tedavinin faydalarının indirek etkileridir. Benzer şekilde oksijen saturasyonun düzelmesi, laboratuvar testlerinde tedavi hedeflerine ulaşılması tedavinin arzulanan anlamlı amaçlardır (karaciğer, böbrek fonksiyonları ve elektrolitler). Plazma BNP konsantrasyonu hemodinamik düzelmeyi yansıtabilir ve düşmüş değerleri tedavinin faydalı etkisini işaret edebilir.

- Kısa dönemde sağlanan hemodinamik faydalar, uzun dönemde prognoza en azından olumlu yansıyabilir.

Özellikle İV. vazoaaktif; ilaçlar (vazopressör, inotropikler ve sempatomimetikler); seçilmiş hastalarda, etkili oldukları en düşük dozda ve en kısa süreli kullanılmaktadır.

- *Dekompanse hastalardaki kanıtlanmış KY tedavilerinin ana hedefi: Hastanın hastane ve uzun- dönem mortalitesinin ikisini de düşürmektir. Dolayısı ile kısa-dönemdeki doğru tedavinin etkisi, uzun-dönemdeki olumlu etkiler ile de ilişkilidir.*

Son olarak AKY hastasında kullanılan her tedavinin olumlu güvenliği ve tolere edilebilirlik profili dikkat edilmesi gereken önemli hususlardır.

Bu durumda kullanılan ilaçların kesilme oranı ve yan etki sıklığı rölatif olarak çok düşüktür.

AKY tedavisi hastanede yapılmalı, planlanmalı veya uygulanmalıdır.

AKY Hastasının Monitorizasyonu

AKY hastası acil bölüme varır varmaz monitorize edilmeli ve primer etyolojiyi belirlemek için teşhis tetkikleri hemen başlatılmalıdır.

Monitorizasyonun düzeyi hastaya özeldir; öncelikle kardiyak dekompanseasyonun ciddiyetinin başlangıç tedavisine verdiği cevabın gözlenmesi amaçlanmalıdır (kan basıncı, kalp hızı, ritmi, oksijen saturasyonu, diürez, vital fonksiyonlar, solunum sayısı ve bilinç gibi).

ADKY'de Hemodinamik Değerlendirme ve Monitorizasyon Yöntemleri

Hastanın hızla *"iki dakikada"* yatakbaşı klinik değerlendirilmesi; kalp yetersizliğinin hemodinamik doğru profilini bulabilir (**Şekil 4 ve 8**). Buna göre:

- Yeterli SV dolum basıncının bulunup bulunmaması ile ilgili hemodinamik iki temel anormallik bulunmaktadır: *"nemli veya kuru"* şekiller.

- Yeterli veya bozulmuş sistemik doku perfüzyonu hemodinamik olarak; *"sıcak ve soğuk"* şekilleri meydana getirir.
- Fizik bulgular ile akut hemodinamik değerler çoğunlukla kabul edilebilir düzeyde yakın korelasyon gösterir, hastane çıkışı sonrası prognozu da belirleyebilir.

Kronik KY'de dolum basınçları, ağırlıkta olan semptomlar ile de tanımlanabilir (dispne; ortopne, paroksizmal boksitüral dispne ve yükselmiş juguler venöz basınç gibi). Kronik olarak yükselmiş dolum basıncında hastaların %80'den fazlasında raller yoktur, ancak akut dekompanseasyon sırasında belirginleşebilirler. Periferik ödem yükselmiş sağ ventrikül dolum basıncının duyar-sız bir kanıtıdır. Yeterli perfüzyonun kabul edilebilir kanıtı kan basıncıdır. Nabız basıncı da önemlidir. Pulsus alternans tipik olarak ciddi derecede azalmış perfüzyonun kanıtıdır.

Soğuk kollar ve bacaklar, soğuk ekstremitelerin ötesinde düşük kalp debisi için daha spesifik olabilir.

- Yetersiz perfüzyonu düşündüren durum: Hastaya belirgin miktarda sıvı yüklendiğinde (optimum intravasküler sıvı düzeyine rağmen) ve özellikle düşük-doz vazodilatör tedavi sırasında semptomatik hipotansiyon gelişmesi.

- *"Sıcak ve kuru"* şeklinde hemodinamik bozukluk bulunan hastaların, istirahathte hemodinamik değerleri normal olup, kompanse edilirler. Bunlarda akut dispne veya yorgunluk gelişmesinde pulmoner embolizm, obstrüktif akciğer hastalığı veya infeksiyon gibi diğer etyolojiler düşünülmelidir. Kalp yetersizliği semptomları kötüleşip hastaneye kabul edilen hastaların %50-60'ı *"sıcak ve kuru"* şeklindedir. Bu hastalarda volum yüklenmesi olmasına rağmen doku perfüzyonu yeterlidir.

- Bu hastalarda tedavinin primer hedefi: Konjestif semptomları azaltmak, hafifletmek olmalı; intravenöz kulp-diüretikleri başlanmalıdır.
- Genel olarak idame dozlarda ACEİ veya ARB'lere devam edilmelidir.
- Benzer şekilde, diüretik tedavisine cevap veren hastalarda Beta-bloker dozunun azaltılması gerekmektedir. Diürezin sağlanmasında zorlanan hastalarda Beta- bloker dozu %50 azaltılmalı veya ilaç birkaç gün ilaç kesilebilir ve sonra da kullanılan yarı dozunda tekrar başlanabilir.

- *"Soğuk ve kuru"* şeklindeki hemodinamik bozukluğu olan ADKY hastaları küçük bir azınlıktır (<%5). Bunların kalp debisi düşmüştür, preloadu yükseltmek için Frank- Starling mekanizması yetersiz kalmaktadır, bunlarda hidrasyon dikkatle sağlanmalıdır. Doku perfüzyonunda yeterli düzelme görülmeyenlerde pozitif inotropikler gerekebilir (dobutamin gibi).

TABLO 10. ADKY'de Hemodinamik monitorizasyon indikasyonları (HSA-2006 KY kılavuzu)**Devam eden konjestif semptomlar ve organ hipoperfüzyonu şüphesinde:**

- Daralmış nabız basıncı (soğuk ekstremiteler).
- Renal fonksiyonlarda azalma (ACEİ veya ARB ile hipotansiyon).
- Mental konfüzyon (Progressif hiponatremi).

KY ve diğer klinik komorbidler:**Kardiyak:**

- Anstabil angina, stenotik kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiopati.

Nonkardiyak:

- Ağır restriktif veya obstrüktif akciğer hastalığı.
- İlerlemiş renal hastalık.
- Sepsis.

Diğer klinik durumlar:

- Yüksek riskli girişimlerde hemodinamik durum normalleşene kadar.
- Klinik değerlendirme için uyumsuz semptomlar (dekompansasyonun derecesi ve volem durumunu belirlemek için; inotropik desteği gereksiz erken kesmemek)

(Eur Heart Fail 1999;1:251-7)

- ADKY hastalarının yaklaşık %20'sinde **"Soğuk ve nemli"** şeklinde hemodinamik bozukluk bulunmaktadır. Bunlarda kardiyojenik şok tehlikesi vardır. En sık sebepleri; yakında geçirilmiş MI, ritm değişiklikleri (hızlı ventrikül cavaplı AF, SVT gibi), var olan valvüler kapak hastalığının kötüleşmesi, veya kullanılmakta olan KY tedavisine uyumsuzluktur (hidrasyonu kötü, yeni AKY'de vazopressör kullanımı gibi). Pulmoner kateter kılavuzluğunda uygulanan tedavi stratejisi 6 aylık yaşam beklentisine etkili olmamıştır, volumu düzeltmek semptomlarda rahatlatma sağlayabilir.

Bu yüksek riskli altgrupta, kısa süreli hemodinamik monitorizasyon ADKY tedavisine katkı sağlayabilir (**Tablo 10**).

- **Hemodinamik monitorizasyonun temel indikasyonları:** (a) Sistemik organ fonksiyonlarının disfonksiyon kanıtları, (b) renal yetersizlik veya hipotansiyonda vazodilatör ilaçları başlamak veya başlamamak. (c) Kalp yetersizliği ile birlikte olan komorbiditelerde (anstabil angina veya valvüler kapak hastalığı gibi) pozitif inotropik desteği kesmemek. (d) Refrakter kalp yetersizliğinde hastaya göre **"biçimlendirilmiş"** hemodinamik tedavi uygulamak için (**Tablo 11**).

- **ADKY'de invazif Girişimsel izleme (ESC-2008 KY kılavuzu.** *European Heart Journal* 2008;29: 2388-2442):

TABLO 11. Hemodinamik "biçimlendirilmiş" ADKY tedavisinin prensipleri

- Dinlenimde, bazal hemodinamik değerler ölçülmeli (PAB, PKUB, KI, SVR).
- **İntravenöz diüretikler, vazodilatörler veya inotropik ilaçlar aşağıdaki spesifik hemodinamik hedeflere ulaşılan kadar dozları ayarlanıp verilmeli:**
- Pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB): <16 mmHg.
- Sağ atriyal basınç: <8 mmHg.
- Kardiyak indeks (KI): >2.2 L/dk/m².
- Sistemik vasküler rezistan (SVR): <1000-1200 dyn.sn.cm⁻⁵
- Sistolik kan basıncı: >80 mmHg.
 - Optimal hemodinamik değerler 24-48 saat sürdürülmeli.
 - İV. vazodilatörler azaltılınca oral vazodilatörler artırılır
 - Optimal volem durumunu sağlayıp idame ettirebilmek için oral diüretiklerin dozu ayarlanmalı.

(Curr Probl Cardiol 2007;32: 319-59)

AKY hastaları acil servise gelir gelmez, birincil etyolojiyi ve başlangıçtaki tedavi stratejisinin yanıtını araştıran tanısal değerlendirmelerin yanında, hastanın mümkün olduğunca çabuk izlenmesine de başlanmalıdır.

İnvazif olmayan izleme: Bütün kritik hastalarda vücut sıcaklığı, solunum hızı, kalp hızı KB, oksijenasyon, idrar miktarı (saatlik) ve EKG ile temel ve vital değerlerin rutin izlenmesi zorunludur. Oda havasında ve yüksek oksijen tedavisi uygulanmakta olan, stabil bütün hastalarda izlemek için, kesintisiz olarak pulse-oksimetre kullanılmalı ve oksijen tedavisi uygulanan AKY hastalarında bu değerler düzenli aralıklarla kaydedilmelidir.

İnvazif izleme:

Arteriyel kateter: Hemodinamik instabilite nedeniyle arteriyel KB'nin sürekli takibi ya da sık sık arteriyel kan gazı örnekleri alınma gereksinim durumları, arteriyel kateter takılması için indikasyon oluşturmaktadır.

Merkezi venöz kateter: Merkezi (santral) venöz kateterler (CVP) merkezi dolaşıma erişim olanağı sağlar, dolaşımı ile sıvı ve ilaçların uygulanmasına ve santral venöz basınç (SVP) izlenmesine, böylece vücudun oksijen tüketimi / alımı oranının hesaplanmasına olanak verir.

Pulmoner arter kateteri (PAK): Pulmoner arter kateteri (PAK) yerleştirilmesi genellikle gereksizdir. PAK, eşzamanlı pulmoner ve kardiyak hastalık bulunan karışık hastalarda, eko/Doppler ölçümlerinin gerçekleştirilmesinin güç olduğu durumlarda KŞ olan ve olmayan mekanizmaları ayırt etmede yararlı olabilir. PAK geleneksel tedavilere beklenen yanıtları vermeyen, hemodinamik instabilite gösteren hastalarda faydalı olabilir.

PAK uygulamasının süresi uzadıkça komplikasyon oranı artmaktadır. Kateteri uygulamadan önce hedeflerin açıkça belirlenmesi son derece önemlidir. Mitralsenoza, aort regürjitasyonu, tıkalı pulmoner venöz

hastalık, ventriküler bağımlılık ya da yüksek havayolu basıncı olan, solunum tedavisi gören ya da SV kompliyansının düşük olduğu hastalarda, pulmoner kapiller uç basıncı SV'deki diyastol sonu basıncını yansıtamaz. AKY hastalarında sık rastlanan şiddetli triküspit regürjitasyonu, termofilasyon yöntemi ile yapılan kalp debisi ölçümlerinin güvenilir olmamasına neden olur.

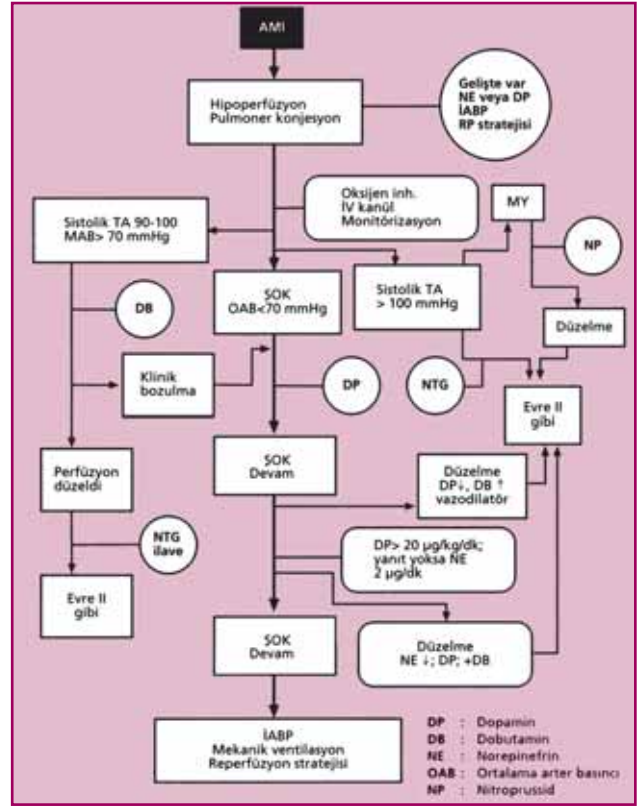
Koroner anjiyografi: AKY ile birlikte anstabil angina ya da akut koroner sendrom gibi iskemik bulguları olan hastalarda eğer kontraindikasyon yok ise koroner anjiyografi indikasyonu vardır. Kabul edilebilir risk profili uygun hastalarda mümkünse erken revaskülarizasyon seçenekleri üzerinde durulmalıdır. Erken ve başarılı reperfüzyon tedavisinin (NSTE AKS'de ağrı/iskemik epizodun başlangıcından <72 saatte, STE'de <36 saatte gerçekleştirilen) ADKY'li hasta grubunda prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir.

Tablo 11'de gösterildiği gibi bazal hemodinamik ölçümler alındıktan sonra arzu edilen hemodinamik değerlere ulaşılan kadar intravenöz diüretikler, vazodilatörler ve inotropikler verilmelidir, genel olarak; PKUB<15-18 mmHg, Kİ ise >2.2L/dk/m² olmalı ve bu düzeyde tutulmalıdır (**Bölüm 3.4, Şekil 12**).

- İntravenöz vazoaktif strateji (dolum basıncı artmış ise; NTG, dokutamin gibi) arzulanan diürez sağlanana ve sistemik doku perfüzyonu düzelene kadar 24-48 saat sürdürülmelidir. İlk evreyi takiben oral vazodilatör dozu artırılırken intravenöz ilaçlar kesilmelidir. Daha sonra diüretik dozu ayarlanmalı ve hastaneye yatışın 24-48 saatinde hasta ayağa kaldırılmalıdır. Bu biçimlendirilmiş yaklaşımın sonunda dolum basınçlarında ve öne doğru atılan kalp debisinde genellikle sürekli düzelme sağlanır, ve sonucunda mitral regürjitasyon ve nörohormonal aktivasyon da azalır.
- Vazoaktif ilaçlar ile tedavi sırasında oral vazodilatörler ve Beta- blokerler verilmemelidir.
- İnotropik ilaçlar "*sıcak ve nemli*" hastalarda rutin olarak verilmemelidir. Bu ilaçlar progressif hemodinamik kollapsı olan hastalarda hayat kurtarıcı olabilir; şuur bozukluğu, hipotansiyon, anüri ve laktik asidoz gelişen hastalar sadece inotropik desteğe cevap verebilirler. Bu hastalarda inotropik destek, ADKY sebebi belirlenene ve kesinleşene kadar sürdürülmelidir.

Kardiyo-renal sendrom gelişenlerde, ise kısa süreli inotropik tedavi verilmesi uygun olabilir. Bazen sistemik perfüzyonun düzeltilmesi için intravenöz inotropik tedavi gerekebilir.

Düşük kardiyak debi semptomları veya hemodinamik anormallikleri olan hastaların çoğunda SVR (sistemik vasküler direnç) yükselmiştir; bu bulgu tekbaşına vazodilatör tedavi ile düzelmeyi öngörür.



ŞEKİL 12. Evre II, SKB>85 mmHg sağlandıktan sonra tedaviye IV Furosemid eklenmesi; konjesyonun azalması ile de oral tedavilere (özellikle ACEi) geçilmesidir. (Enar R: Akut Miyokard infarktüsü komplikasyonlar 1999, sayfa 176).

Non- invaziv monitorizasyon:

Kritik hastalarda, temel gözlemler; duruş pozisyonu, vücut ısısı, solunum ve kalp hızı, EKG. Kan basıncının izlenmesi değişmez kuraldır.

Bazı testler tekrarlanarak yapılmalıdır; elektrolitler, kreatinin, glukoz infeksiyon markerleri veya diğer metabolik bozukluklar; hipo- veya hiperkalemi, hiponatremi, hipomagnezemi kontrol edilmelidir.

Şayet hastada mevcut klinik tablo ve hemodinami kötüleşiyorsa; bu gözlemlerin sıklığı artırılmalıdır.

Akut dekompanasyon sırasında sürekli EKG monitorizasyonu (aritmler ve ST segment) gereklidir. Akut olaylardan iskemi ve aritmler sorumlu olabilir.

- **EKG monitorizasyonu bu hastaların tümünde yapılmalıdır (tedavi ve teşhiste faydalı ve etkindir).**
- Tedavi sırasında kan basıncı; düzenli olarak her 5 dakikada bir kontrol edilmelidir (vazodilatörler, diüretikler ve inotropiklerin dozları stabilize edilene kadar). Otomatik Noninvazif pletismografik yöntemle ölçüm (koldan otomatik şişen manşetle ve monitörize edilen kan basıncı) şiddetli vazokonstriksiyon ve yüksek kalp hızı hariç oldukça güvenilirdir.
- **Kan basıncı monitorizasyonu AKY hastalarının tümüne uygulanmalıdır.**

Arteriyel oksijen (SaO_2) ve hemoglobin saturasyonunu ölçen pulse oksimetri ("pulse oximeter"); basit ve doku perfüzyonunu gösteren çok önemli bir yöntemdir, bulunan arteriyel oksijen saturasyonu, hasta kardiyojenik şokta olmadıkça (aşırı vazokonstriksiyon kapiler nabızın algılanmasını engellediğinden) eşzamanlı arteriyel kandan ölçülen oksimetrik değerine oldukça yakındır ($\pm \%2$ içerisinde).

Pulse-oksimetri, anstabil ve oda havasından daha yüksek oksijen solutulan (FiO_2) hastalarda devamlı monitorize edilmelidir.

- Ayrıca akut dekompanseasyonda oksijen tedavisi alan her hastada arteriyel oksijen saturasyonu düzenli aralarla (her saat) bakılıp, kaydedilmelidir. *Parmakucu pulse-oksimetri akut konjesyondaki tüm AKY hastalarına uygulanmalıdır.*

Kalp debisi, noninvaziv arteriyel- doppler teknikleri kullanarak monitorize edilebilir (*uygulanmasa da olabilir*).

İnvaziv Monitorizasyon:

– Arteriyel yol; sabit- olmayan intra-arteriyel kateter yerleştirilerek açılmalıdır. Hemodinamik durumu stabil olmayan hastalarda arteriyel kan basıncının her vuruda direk olarak analiz edilmesi, çoklu arteriyel kan analizi (ve elektrolitler) için gerekli olabilir (radial arter tercih edilip 2 inçlik kateter takılması uygundur).

- Arteriyel yol açılıp kateter yerleştirilmesi her hastada yapılması da olabilir. Ancak hemodinamiği ciddi derecede bozulmuş ve periferik nabızları alınamayanlarda (kardiyojenik şok gibi) intraarteriyel basınç takibi mutlaka yapılmalı ve tercihen aorta en yakın arteriyel yol (örneğin femoral arter) tercih edilmeli.*

– Santral venöz basınç kateteri (SVBK); santral venöz basıncın ölçülmesini sağlar; sıvı ve verilen ilaçların monitorizasyonu ve vena kava superiyor ve sağ atriyumdaki venöz oksijen saturasyonlarının (SvO_2) ölçümü ve optimal kardiyak dolumun değerlendirilmesine yardımcı ve faydalıdır (oksijen transportunun hesaplanmasını sağlar).

- AKY'de SVBK kateteri takılırsa faydalı olabilir.*

Sağ atriyum basıncının fazla yorumlanmamasına dikkat edilmelidir; örneğin AKY hastasında sol atriyal basınçlar ile nadiren korelasyon gösterir, bu nedenle SV dolum basıncı yerine yorumlanmamalıdır. SVBK ölçümü triküspit regürjitasyonu ve pozitif end-ekspiratuvar basınçlı- ventilasyondan (PEEP) etkilenir (fazla ölçülebilir).

Triküspit regürjitasyonu ve entübe dekompanse AKY hemodinamik takip gerektiğinde hastalara PAK takılmalıdır.

– Pulmoner arter kateteri (PAK); balonlu pulmoner arter kateteri (Swan-Ganz); superiyor vena kava, sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçlarını ve PKUB ile kalp debisini ölçmektedir, bu ölçümler kardiyovasküler hemodinamikler hakkında ayrıntılı bilgi verir.

- AKY'de teşhis için PAK takılması gereksizdir.*

Pulmoner ve kalp hastalığını birlikte bulunduran kompleks hastalarda kardiyojenik ve nonkardiyojenik mekanizmaların ayırt edilmesinde faydalıdır. PAK, birlikteki yaygın pulmoner patolojide veya başlangıç tedavisi ile çözülmeyen hemodinamik bozuklukta PKUB ve kalp debisini ölçerek tedaviye kılavuzluk edebilir.

PAK kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalar:

- PKUB ölçümü; mitral stenoza ve aort regürjitasyonunda, pulmoner arteriyel oklüziv hastalıkta, yüksek hava yolu basıncı, sertleşmiş SV'de (diyabet, SV hipertrofisi, fibrozu, inotropolar, obezite, iskemi), PKUB kesin olarak SV dolum basıncını yansıtmaz.
- AKY'de triküspit regürjitasyonu sıklıkla bulunmaktadır; termodilüsyon yöntemi ile kalp debisinin fazla veya eksik ölçülmesine sebep olur.*
- AMI'de PAK kullanımı mortaliteyi artırmıştır. PAK kullananlarda ilk 24 saatte sıvı yüklenmesi artmıştır (kater lümenini açık tutmak için hesaplanmadan fazla sıvı verilmesi).*
- Öngörülen geleneksel tedaviye cevapsız, hemodinamisi anstabil ve konjesyonlu veya doku hipoperfüzyonunun ikisinin birlikte olduğu hastalarda PAK takılması önerilir; bu durumlarda takılması ventriküllere kontrollü optimal sıvı yüklenmesini sağlar ve vazodilatör tedavisi inotropik tedaviye kılavuz olabilir.*

PAK süresi uzadıkça komplikasyonları artabilir (giriş yeri infeksiyonları, pulmoner tromboembolizm, pulmoner abse gibi), dolayısı ile hastanın volum durumu değerlendirildikten hemen sonra kateter çıkarılmalıdır (diüretik ve vazodilatör tedavi optimize edildikten sonra).

- PKUB AKY'de rutin olarak bakılmayabilir.*

Kardiyojenik şok ve uzamış ağır düşük-debi sendromunda, oksijen ekstraksiyonunu hesaplamak için ($\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2$) pulmoner arterde karışmış venöz oksijen saturasyonunu (sP) ölçmeye ihtiyaç olabilir (%75). AKY hastalarında amaç: $\text{SvO}_2 > \%65$ konsantrasyonunda idame ettirilmelidir. PAK ile pulmoner arterde ölçülen O_2 saturasyonu ağır mitral regürjitasyonunda yanlış olabilir.

AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİNİN GELENEKSEL TEDAVİ UNSURLARI

Giriş: Son 20 yılda kronik sistolik SV disfonksiyonu tedavisinde sağlanan başarılı gelişmeler, maalesef ADKY tedavisinde görülememiştir. Sonuç olarak, ADKY tedavisi son 30 yılda anlamlı olarak değiştirilememiş-

tir (Tablo 5). Dolayısı ile, bu tablo ile hastaneye kabul edilenlerde ölüm riski de değişmemiştir: 30 günde ve 1 yılda mortalite, 1990-99 yıllarında: %11 ve %28; 1950-69: %12 ve %28 bulunmuştur (Canadian Medical Association Journal 2007;176/6: 797-805).

Kulp-Diüretikleri

ADKY epizodlarının çoğunun patofizyolojisinin merkezinde volem yüklenmesi bulunur. Yükselmiş dolum basınçları sonunda KY'nin birçok semptom ve bulgularından sorumlu olur. Buna bağlı olarak, özellikle akut tabloda hedefler, konjesyonu azaltır (PKUB >25 mmHg ağır ADKY'de). Bunun kanıtı, hastanede sol ve sağ dolum basınçları düşürülmüş olanların semptomları tipik olarak süratle hafifler. Hastaneye yatıştan çıkışa kadar BNP düzeyi düşenlerin tekrar hastaneye yatış olasılığı anlamlı olarak azalmıştır.

ADKY hastalarının %90'nına diüretik verilmiş, bunların %70 kadarı monoterapi olarak sadece diüretik almıştır, nitrogliserin ikinci en sık yazılan tedavidir (hastaların %10'da) (ADHERE. J Cardiac Fail 2004;10: S116).

Kulp-diüretikleri, diüretik tedavisinin en büyük desteğidir ve diğer diüretiklere göre, özellikle glomerüler filtrasyon hızının düşük olduğu durumda anlamlı daha fazla natriürez sağlar.

- Yüksek doz İV diüretik ihtiyacı olduğunda, devamlı infüzyon bolus dozuna göre daha etkilidir. Non-kulp diüretikler kulp- diüretiklerinin tamamlayıcısıdır; örneğin spironolakton potasyum kaybını durdurur, tiyazidler ise natriürez artırır.
- *ADKY'de diüretik verilenlerde mortalite daha düşüktür, fakat stabil konjestif KY'de bu tedavi kullanıldığında AKY tedavisindeki gibi etkin değildir.*

ADKY'de diüretik dozu artırıldıkça mortalitenin kötüleştiği bildirilmiştir, diüretik dozunun artışı, hastalık ciddiyetinin kesin bir markeridir. Bununla birlikte, aggressif dozda (giderek yükselen doz) kulp-diüretiği kullanımı, prognozun kötüleşmesinde nedensel rol oynayabilir.

Kulp- diüretikleri tipik olarak, renal perfüzyon ve GFR'yi düşürerek böbrek disfonksiyonunun ilerlemesine sebep olabilir. Ayrıca, nöro-hormonal aktivasyonu da şiddetlendirir ve kötüleştirir, RAAS kaskadını stimüle eder.

- *Bolus İV verilen furosemid, verildikten bir saat sonra arteriolar vazokonstriksiyon meydana getirir.*

Kulp-diüretikleri, elektrolitik anormalliğini şiddetlendirebilir; özellikle tiyazidler ile birlikte verildiğinde primer olarak hipokalemiye sebep olabilir.

Bir çalışmada; ADKY ve solunum stresinde bulunan hastalar, gelişte tümüne 40 mg İV Furosemid ve oksijen tedavisi verilip sonra randomize edilmiştir: yüksek doz İV Furosemid (80 mg, her 15 dakikada), + düşük

doz isosorbid dinitrat (İV. 1 mg/dakika her 10 dakika- da iki-katına) verilenlerde mekanik ventilasyon ihtiyacı, yüksek-doz İV Nitrat verilenlere (3 mg bolus, her 5 dakikada) göre daha fazla olmuştur (%40, %13) (Lancet 1998;351: 389-93).

- Buna rağmen mevcut tüm KY kılavuzlarının ortak görüşü: Aksi (yeni tedavilerin üstünlüğü) kanıtlanana kadar, ADKY'de oldukça geniş hasta spektrumunda, kulp-diüretiği Furosemid, tedavinin temel taşı olarak durmaya devam edecektir.
- Volem yüklenmesi olan ve kan basıncı yeterli bulunan hastalarda, ihtiyaç olan (ADKY öncesi alınmakta olan dozun iki katı) Furosemid dozu: >80 mg/gün ise devamlı furosemid infüzyonu uygulanması önerilir. Bununla birlikte kulp- diüretikleri tipik olarak, vazo- ve venodilatör tedaviler ile birlikte kullanılır; hipotansiyon ve renal disfonksiyona sebep olacak aşırı diürez dikkatle takip edilmelidir.

Ultrafiltrasyon

ADKY'de en umut verici yeni tedavi seçeneğidir. İntermitan periferel veno-venöz ultrafiltrasyon (UF) ile İV diüretik tedavi mukayese edildiğinde, UF ile; volem yüklenmesi gösterilmiş ADKY'de, daha fazla volem uzaklaştırılmış, BNP düzeyi ise daha fazla düşmüş, hastanede yatış süresi daha kısa olmuştur, ayrıca vucut ağırlığı diüretik alanlara göre 48 saatte daha fazla düşmüş, hastanın vazoaktif ilaç ihtiyacı ve tekrar hastaneye yatış sıklığı da azalmıştır (Bölüm-1.2).

Vazodilatörler

ADKY'de venodilatasyon ile preloadun düşürülmesi konjesyonu ve kalbin oksijen ihtiyacını azaltır. İV nitrat tedavisi dispneyi akut olarak düzeltir. Benzer şekilde morfin, venodilatör ve yüksek dozda hafif arteriyel dilatör gibi etki ederek nefes darlığı semptomlarını azaltır.

Bazı ADKY hastalarında afterloadun düşürülmesi, faydalı olabilir; miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır, öne- akımı (sistemik dolaşım) düzeltir. ADKY Hastalarının büyük bölümünde, sistemik hipertansiyon bulunmaktadır. Kan basıncı sınırda olan ADKY hastalarında İV. Nitroprussid gibi kısa etkili ajanların kullanımı tercih edilmelidir. AMİ'nin 9 saatinin ötesinde persiste eden pompa yetersizliğinde faydalı olabilir (spesifik indikasyonu: Hipertansiyon ve akut MR'nin eşlik ettiği AMİ ve AKY).

ACEİ veya ARB'lere geçiş, kan basıncı ve renal fonksiyonlar kontrol edilerek mümkün olduğunca erken olmalıdır. Anlamlı renal disfonksiyonu olan hastalarda hidralazin ve isosorbid dinitrat veya kombinasyonu alternatifidir.

Bu ilaçlar ADKY'da sadece tedavi edici değildir, ayrıca altta yatan kronik sistolik disfonksiyonunun uzun dönem tedavisinin çekirdeğini de oluştururlar.

Natriüretik Peptidler

Atriyal ve ventriküler duvar gerilimi oluşarlarda (volum ve basınç yüklenmesi) blokaj yapan karşı- düzenleyicilerdir. ADKY patofizyolojisinin merkezinde olan sodyum retansiyonu ve vazokonstriksiyonun zararlı döngüsünü (çember) engeller görünmektedirler. Natriüretik peptidlerin vazodilatör özellikleri de kanıtlanmıştır.

Nesiritide, ülkemizde bulunmayan rekombinant B-tip natriüretik peptiddir (Bölüm-1.2).

Solunum Tedavileri

Pulmoner ödem ve hipoksik hastada, oksijen desteği tavsiye edilmektedir. Akut kardiyojenik pulmoner ödemmin birinci- sıra tedavisinde kısa dönemde pozitif basınçlı ventilasyon düşünülmelidir (Bölüm-2.2).

Bu non-farmakolojik tedavi primer olarak kalbe venöz dönüşü artırır. Noninvaziv sürekli hava yolu basıncı veya CPAP uygulaması anlamlı olarak mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmıştır ve düşmüş mortalite ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. ADKY tablosunda, iki-düzeyle (bilevel) pozitif havayolu basıncı veya BİPAP, muhtemelen CPAP'a eşdeğerdir. Santral uyku apnesi olan kronik kalp yetersizliğinde CPAP sekonder komplikasyonları önlemiştir. Uzun CPAP kullanımının faydası bilinmemektedir.

Solunum zorluğu olan AMİ'de, noninvaziv CPAP'ın faydası kanıtlanamamıştır.

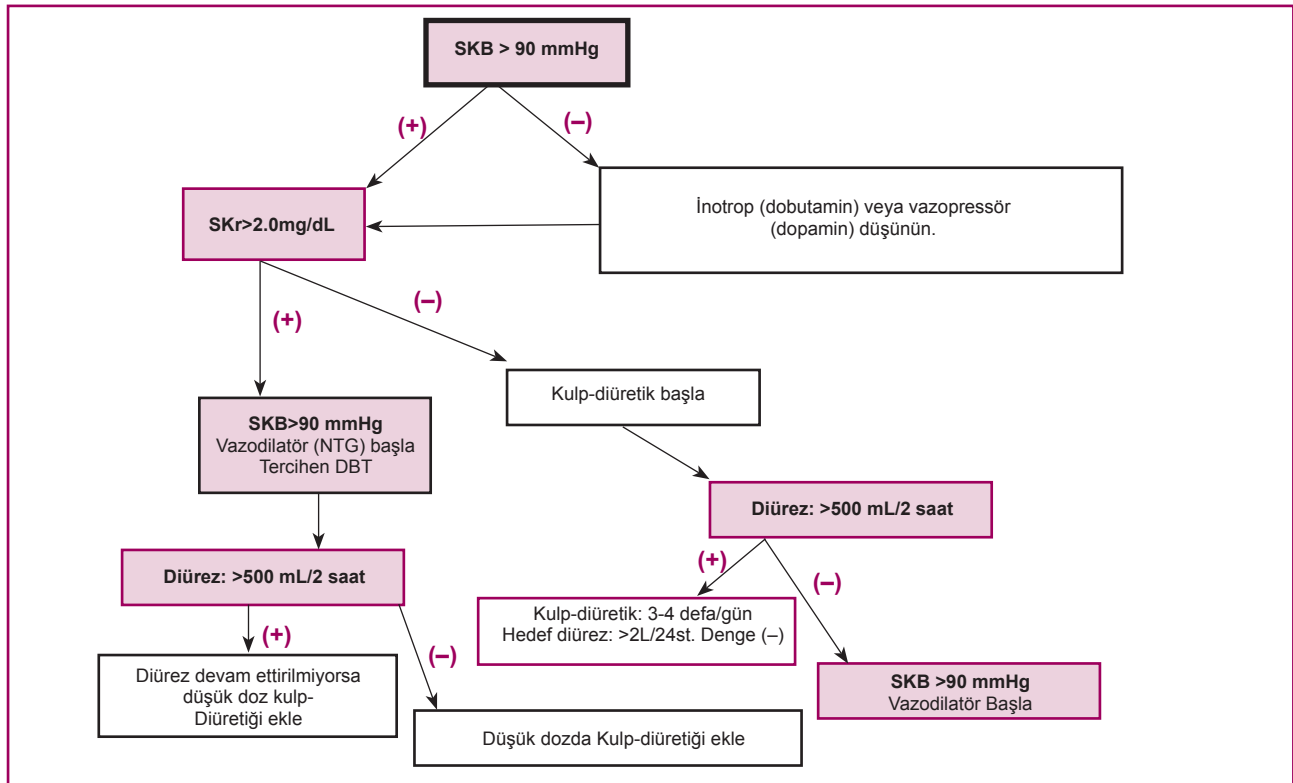
Dolayısı ile, endotrakeal tüp yerleştirilerek invaziv mekanik ventilasyon; özellikle hemen kateterizasyon laboratuvarına gidecek kritik hastalarda gereklidir (şok veya akut pulmoner ödem'de PKG).

İnotroplar

ADKY'de, hemodinamik durumu ve semptomları düzeltmek için kısa süreli inotropik tedavi sıklıkla kullanılmaktadır (Bölüm-1.2). Hasta şiddetli dolaşım kollapsında bulunduğunda, inotropikler gerekebilir (Şekil 13). ADKY'de son- organ hipoperfüzyonu bulguları veya diüretik rezistansı bulunan, fakat açıkça hipotansiyonu olmayanlarda inotropiklerin kullanımı iyi desteklenmemiştir (Faydalı olabilir: *Sınıf- IIa, kanıt B* indikasyon gibi).

Dobutamin: Esasen Beta- 1 agonizmi ve biraz da Beta-2 reseptör aktivitesi olan sentetik katekolamindir, inotropik vazodilatör özellikleri vardır (bakınız Bölüm 1.2).

Milrinone: Fostodiesteraz- III inhibitörüdür; miyokard ve düz kas adalelerinde ADP düzeyini yükselterek artmış kardiyak kontraktileteye sebep olmaktadır. Milrinon dobutamine benzer hemodinamik değişikliklere sebep olmaktadır. Katekolaminerjik agonistler veya antagonistler ile aynı anda kullanılabilir.



ŞEKİL 13. Kalp yetersizliğinde volum yüklenmesinin tedavisi. *Vazodilatör tedaviler nitro dilatör ve inodilatör Dobutamin, Levosimendan. SKR: Serum kreatinin, SKB: Sistolik kan basıncı, DBT: Dobutamin, NTG: Nitroglicerine. (American Journal of Medicine 2006; 119: (12A: S37-S44).

Kronik kalp yetersizliğinin sistolik disfonksiyonun kötüleşmesi ile yatırılanlarda 48 saat sonra başlayan 48-72 saatlik milrinon infüzyonunun 60 günde faydası (hastane mortalitesi gibi) görülmemiştir, aksine süregelen hipotansiyon ve atriyal aritmiler gibi sekonder olaylar artmıştır. Güçlü negatif bulgulara rağmen, milrinon, dobutamin ve dopamin özellikle konservatif tedavinin yetersiz kaldığı ADKY tedavisinde rölatif sık kullanılmaktadır.

- *Sonuçta, Beta- agonistler, ve Fosfo-diesteraz inhibitörlerinin uzun-dönem veya hafif hastalık durumunda, kullanımları yasaklanmalı veya kısıtlanmalıdır.*

ADKY'de inotropik destek olarak dobutamin kullanımı; tekli infüzyon 3-5 gün dobutamin infüzyonu 30 güne kadar semptomları düzeltmiştir. Ayaktan tedavi olan kronik kalp yetersizliği hastalarında intermitan dobutamin tedavisi, prognoz üzerinde anlamsız kötü yönde etki göstermiştir. ADKY hastalarında yüksek mortalite İV inotropik tedavi ile nitroglicerine veya nesiritide göre daha fazla ilişkili bulunmuştur.

Digoksin: Kronik kalp yetersizliğinde, mortaliteyi anlamlı olarak etkilemeden hastane yatışını azaltmıştır. Ancak, SADKY'de (sistolik ADKY) kullanımı iyi tanımlanamamıştır (primer indikasyonu belirsizdir), uzun süreden beri kullanılmakta olan digoksin tedavisi, akut dekompanasyon sırasında durdurulmamalıdır. Çünkü kısa dönem da kalp fonksiyonlarını kötüleştirebilir (*Digoksin rebound'u*).

ADKY'de Bb birdenbire kesilmesinin etkisi ile ilgili olarak, Bb tedavisi devam ederken ve dozu yavaşça düşürülürken Fosfodiesteraz inhibitörlerinin (veya başka bir non-beta inotropik) kombine edilmesi, teorik olarak, beta agonist tedavi üzerinde fayda sağlayabilir. ADKY'de, uzun-dönem Bb tedavi alanlarda ne yapılması gerektiğinin cevabı klinik olarak bilinmemektedir.

- *Pratik olarak, hemodinamik bozukluğun derecesine göre dozu azaltılmalı; hipoperfüzyon belirtileri olan hastalarda dozu %50 azaltılabilir ve aşikar kardiyojenik şok tablosunda ise tamamen kesilmelidir.*

ADKY epizodunu takiben, Bb tedavi dozu yavaşça artırılarak titre edilmelidir.

Medikal Tedavide Dikkat Edilmesi Gereken Önemli Noktalar

İnfeksiyonlar: İlerlemiş AKY hastasının infeksiyonlara eğilimi vardır, riski artmış infeksiyöz komplikasyonlar: Solunum veya üriner infeksiyonlar, sepsisemi, veya gram pozitif bakteriler ile hastane infeksiyonları.

Yaşlı KY'li hastalarda pnömoni gibi infeksiyonlar KY ve dispneyi kötüleştirir. CRP yükselmesi ve genel durumun bozulması, ateş olmaksızın infeksiyonun tek bulgusu olabilir. Titizce infeksiyon kontrolü ile cilt bakımı

ve bütünlüğünün korunması zorunludur. KY hastasında rutin kültürler alınması tavsiye edilmektedir (idrar, kan, varsa açık cit yarası, balgam gibi). İnfeksiyon varlığı kanıtlanıp gösterilmişse hızla antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Dişabet: Bozulmuş metabolik hiperglisemi sıklıkla meydana gelir (bakınız Bölüm 3.1). Rutin hipoglisemik ilaç kullanımı durdurulmalıdır. Glisemi kontrolü kısa etkili insülinler ile yapılmalıdır, tekrarlayan glukoz ölçümleri ile insülin dozu ayarlanmalıdır. Ağır derecede hasta diyabetiklerde normoglisemi yaşam beklentisini düzeltir.

Katabolik durum: Devam eden AKY'de negatif kalori de ve nitrojen dengesi önemli bir problemdir, sebebi düşük kalori alımı ve azalmış gastrointestinal absorpsiyondur. Bu sorun dikkate alınmalı, kalori ve nitrojen dengesi normal düzeylerde sürdürülmelidir: Serum albumin konsantrasyonu ve nitrojen dengesi metabolik durumun izlenmesi ve saptanmasında yardımcıdır (bakınız Bölüm 3.1).

Böbrek yetersizliği: AKY ve böbrek yetersizliği arasında çok yakın ilişki bulunmaktadır. Herikiside diğerini şiddetlendirmekte ve prognozunu olumsuz etkilemektedir (bakınız Bölüm 3.1). Böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi zorunludur. Bu hastalarda uygun tedavi stratejisinin seçilmesinde renal fonksiyonların korunması önemlidir.

ESC - 2008 KY kılavuzuna göre:

AKUT KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ VE YAKLAŞIM STRATEJİSİ:

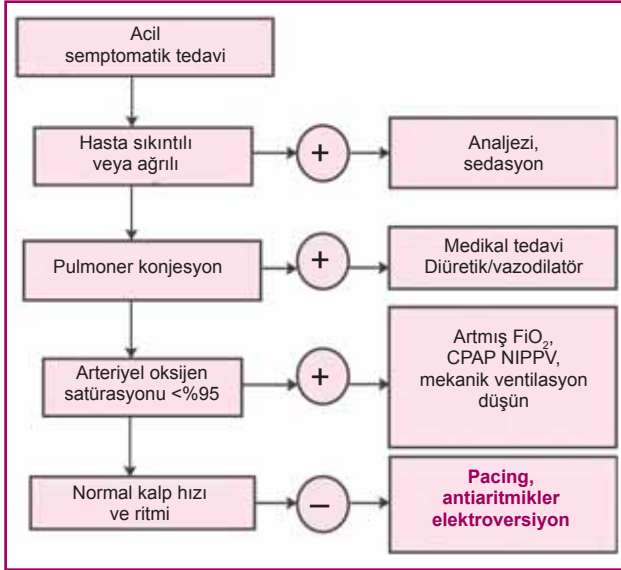
(European Heart Journal 2008;29: 2388-2442)

AKY'de ilk hedef semptomları gidermek ve hemodinamik durumu dengelemektir (**Şekil 14, Tablo 12**). Akut atağın kronik KY'ye neden olması durumunda uzun süreli, tedavisi gerekecektir (Post Mİ hastalar gibi).

Gelişte Acil Destek

A. Oksijen ve Havalandırma (Ventilasyon) Destegi:

AKY'de oksijen kullanımının prensibi: AKY hastasının tedavisinde primer öncelik; son-organ disfonksiyonunu önleyerek, çoklu organ yetersizliğinin başlamasını engellemek için hücre düzeyinde yeterli oksijenizasyonu sağlamaktır. SaO₂ normal düzeylerde idame ettirilmelidir (%95-98); bu düzey dokular ve hücrelere maksimal oksijenizasyon sunumu için gereklidir.



ŞEKİL 14. AKY'de başlangıç tedavisi algoritmi. NIPPV: Noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon, FiO₂: Fraksiyonel oksijen konsantrasyonu (EHJ 2008; 29: 2388-2442).

AKY hastasına ventilasyon ve oksijen desteği yapılmalıdır, akut tedavinin etkinliği ve erken prognoza olumlu katkılar sağlar (bakınız Bölüm 2.2).

(1) Yükseltilmiş FiO₂ solutularak hava yolunun açık kalması sağlanır.

(2) Ancak, bu tedavinin başlaması için başlangıçta hava yolunun açılması gerekir, bunun için basit manevralar ile (hastaya pozisyon vermek (dik oturur pozisyon ve anksiyetenin önlenmesi, ağıza dili alt damağa sabitleyen “S-tüpü” yerleştirilmesi gibi) veya endotrakeal entübasyon. Şayet bu uygulamalar ile normal doku oksijenizasyonu sağlanamıyorsa Endotrakeal entübasyon zorunlu ve indikedir. Endotrakeal entübasyon bu hastalara faydalı olabilir (Bölüm-2.2).

Önseziye dayalı oksijen verilmesi ve oksijen dozunun artırılması yaklaşımlarının AKY’de hasta prognozunu düzelttiğine ait bir kanıt yoktur.

Buna karşılık “hiperoksinin” koroner kan akımı ve kalp debisini, düşürdüğü ve sistemik vasküler direnci artırarak kan basıncını yükselttiği gösterilmiştir. AMİ’de ise yüz-maskesi ile oksijen veya oda havası solutulanlarda mortalite ve ventriküler taşikardi insidensi, yüz-maskesi ile oksijen solutulanlarda yükselme eğilimi göstermiştir.

AKY’de hipoksemik hastalara yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesinin garantisi ve teminatı sorgulanmaktadır, genel kanıya göre verilmesi faydalı olabilir. Hipoksemi kanıtları olmayan hastaya yüksek konsantrasyonda oksijen vermek daha tartışmalıdır, zararlı olabilir.

- **ESC-tavsiyesi:** Hipoksemik hastalarda mümkün olduğunca erken evrede oksijen uygulanarak, arte-

TABLO 12. AKY’nin başlıca tedavi hedefleri

Derhal (Acil-bölüm, KBÜ, Yoğun-bakım ünitesi):

Semptomların giderilmesi
Oksijenasyonu yeniden sağlayın
Organ perfüzyonunu ve hemodinamiğini düzeltilmesi
Kalp/böbrek hasarını sınırlandırılması
Yoğun-bakım ünitesi süresini en aza indirilmesi

Orta-dönem (hastanede):

Hastayı stabilize edilmesi ve tedavi stratejisini optimum düzeye çıkarılması
Uygun (yaşam kurtarıcı) farmakolojik tedavinin başlatılması
Hastalarda cihaz uygulama üzerinde durun
Hastanede yatış süresini en aza indirilmesi

Uzun-dönem ve taburcu edilme öncesi tedavi:

İzleme görüşmelerinin stratejisini planlanması
Hastayı eğitin ve gerekli yaşam değişikliklerinin başlatılması
Yeterli ikincil profilaksi uygulanması
Erken evrede yeniden hastaneye yatırılmasının önlenmesi
Yaşam kalitesini iyileştirilmesi ve sağkalımın uzatılması.

(European Heart Journal 2008;29: 2388-2442)

riyel oksijen saturasyonu ≥ 95 düzeye çıkarılması önerilmektedir (KOAHA hastalarında >90). Ciddi boyutlarda tıkalı havayolu hastalığı olan hastalarda hiperkapninin önlenmesine dikkat edilmelidir.

1. Endotrakeal entübasyonsuz havalandırma desteği (Non- invaziv ventilasyon):

Havalandırma desteği için iki teknik uygulanmaktadır; CPAP veya non-invaziv pozitif- basınçlı ventilasyon (NIPPV).

NIPPV (Noninvasive positive pressure ventilation) metodunda mekanik (cihazla) ventilasyonun sağlanması gerekmektedir, yüze sıkıca oturan maske ile uygulanır. Hastanın endotrakeal entübasyona ihtiyacı yoktur (bakınız Bölüm 2.2). Bu iki teknikten birisinin (CPAP, BIPAP) endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyondan önce kullanılması için fikir birliği vardır. Non-invazif tekniklerin doğru kullanılması endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacını dramatik olarak azaltır.

Temel prensip: CPAP uygulaması akciğerlerin çalışmasını artırır, bunun sonucunda fonksiyonel rezidüel kapasite artmaktadır ayrıca pulmoner kompliyans düzelir, transdiyafragmatik basınç salınımları azalır ve diyafragmatik aktivitenin azalması sonucunda solunumun toplam iş yükü ve vucuttan talep edilen metabolik istek (solunumun enerji ihtiyacı) düşer.

NIPPV, ventilatöre ihtiyaç gösterdiğinden daha karışık bir tekniktir, belirli volumde hava (veya oksijen/ hava karışımı), ventilatörden önceden ayarlanan basınç ile hastaya nazal veya yüz-maskesi ile verilir.

CPAP şeklinde inspiratuvar PEEP yardımı “*pozitif pressure support*” (pozitif basınç desteği) olarak da bilinmektedir, (BiPAP: Bilevel positive pressure support). Bu tip ventilasyonun faydaları CPAP’ın aynısıdır, ayrıca inspiratuvar yardımı da içerir; bu metod intratorasik basıncı daha fazla düşürmektedir; CPAP’ın faydalarını artırır. Önemli olarak solunum işini ve metabolik isteği azaltır.

NIV ile uygulanan PEEP, solunum sıkıntısı da dahil bütün klinik parametreleri olumlu etkilediği için akut kardiyojenik pulmoner ödem ve hipertansif AKY’de bütün hastalara mümkün olduğunca erken evrede bu yaklaşım düşünülmelidir.

CPAP kullanımı AKY’de semptom ve bulguları, oksijenizasyonu düzeltir, mortalite riskini anlamlı olarak düşürürken, entübasyon ihtiyacını da azaltır.

NIPPV (Noninvasive positive pressure ventilation) ise yüksek doz intravenöz nitrat ve CPAP’a göre akut akciğer ödeminde endotrakeal intübasyon ihtiyacını azaltmıştır, fakat bu etki bu etki mortaliteyi düşürmemiş ve uzun-dönem fonksiyonlarını düzeltmemiştir.

Sonuç olarak akut kardiyojenik ödemde CPAP veya NIPPV kullanımı ile endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonu azalmış, mortalite ise azalma eğilimi göstermiştir. İkisinden birisi ADKY’de kullanılabilir (faydalı olabilir).

ESC-tavsiyesi: İnvasif olmayan mekanik ventilasyon indikasyonları:

- Ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) ile uygulanan NIV (non-invasif ventilasyon), solunum sıkıntısı da dahil bütün klinik parametreleri olumlu etkilediğinden, akut kardiyojenik pulmoner ödem ve hipertansif AKY’de bütün hastalarda mümkün olduğunca erken evrede düşünülmelidir. PEEP ile uygulanan NIV, SV ardyükünü azaltarak SV fonksiyonunu olumlu etkiler. Kardiyojenik şok ve SgV yetersizliğinde NIV dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrindikasyonları:

- **NIV Kontrindikasyonları:** (i) işbirliği yapamayan hastalar (bilinç kaybı, aşırı bilinçsel bozukluk ya da anksiyete), (ii) yaşamı, tehdit edici nitelikte ilerleyici hipoksi nedeniyle derhal endotrakeal entübasyon gereksinimi. (iii) Obstrüktif havayolu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- **İnvasif olmayan ventilasyon nasıl uygulanmalı. Başlatılması:** Önce 5-7.5 cmH₂O PEEP uygulanmalı ve yanıt alınana kadar 10 cmH₂O düzeyine kadar çıkarılmalıdır. FiO₂ ≥0.40 olmalıdır.
- **Süre:** Genellikle hastanın dispnesi ve oksijen konsantrasyonu düzeliş sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanmaksızın istenen düzeyde kalana kadar saatte 30 dakika.

Non-invasif ventilasyonun Yan etkileri:

- Ağır sağ ventrikül yetersizliğini kötüleştirir.
- Devamlı ve uzamış kullanımda mukoz membranlarda kuruma.
- Hiperkapni.

2. AKY’de Endotrakeal Entübasyon ile Mekanik Ventilasyon:

Bu yöntemle hipoksemi düzelir ve oksijen tedavisi, CPAP, NIPPV’den daha etkilidir. AKY’nin meydana getirdiği solunum adaleleri yorgunluğunu da oldukça düzeltmiştir. Sonraki gerekçe endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonun en sık sebebidir. AKY’nin meydana getirdiği solunum adale yorgunluğu, kronik KY’de zaten hasta olan solunum adalelerinin durumunu daha da kötüleştirebilir. Daha sık olarak, hipoksemi ve düşük kalp debisine bağlı (pulmoner ödem) azalmış oksijen sunumu sonucunda solunum adale kontraksiyonu gelişir.

- *Solunum adale yorgunluğu solunum hızının düşmesi ile teşhis edilir; birlikte hiperkapni ve konfüzyon bulunur.*

- **Aşağıdaki durumlarda endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç vardır:**

- (1) Solunum sıkıntısı (artmış solunum işini azaltır).
- (2) Gastrik regürjitasyondan havayolunu korumak (aspirasyon).
- (3) Akciğerlerde gaz alış-verişini düzeltmek; çoğunlukla hiperkapni ve hipoksemiye geriye döndürerek, düzeltir.
- (4) Uzamış resüsitasyon ve anestezi ilaçlara bağlı hasta şuursuzsa.
- (5) Bronşiyal lavajı sağlayıp bronşiyal plakları ve ateletaziyi önlemek.

- ADKY’de mekanik ventilasyon, sadece akut solunum yetersizliğinde, vazodilatörler, oksijen tedavisi, CPAP veya NIPPV’ye cevap vermiyen hastalarda kullanılmalıdır.

Diğer görüş ise; akut koroner sendroma sekonder olarak gelişen pulmoner ödemde, acil girişim ihtiyacında (koroner anjiyografiyi takiben PKG veya cerrahi revaskülarizasyon, İABP uygulaması) gereklidir.

- **ESC-tavsiyesi:** Entübasyon ve mekanik ventilasyon yalnızca oksijen maskesi ya da NIV ile uygulanan oksijenin yeterli olmadığı hastalarda ve solunum yetersizliği ya da hiperkapniyle ayırt edilen tükenme durumunda bulunan hastalarda kullanılmalıdır.

Morfin ve Analogları

Ağır AKY ile gelen hastalar, şayet huzursuz, ve nefes darlığı şikayetleri bulunuyorsa, bu ilaçların tedavinin erken fazında kullanılması indikedir.

- *Akut dekompanse KY’de verilmeler de olabilir, etki ve faydaları çok azdır.*

Morfin, dominant olarak venodilatasyon ve hafif arteriyel dilatasyon yapar, kalp hızını düşürücü etkisi de vardır.

Uygulaması ve etkisi: İntravenöz bolus 3 mg Morfin, akut KY hastasında intravenöz yoldan hemen verilmelidir. Kronik KY ve AKY hastalarında solunum sıkıntısı ve diğer semptomları azaltır. Gerekirse bu dozda tekrarlanabilir.

- **ESC-tavsiyesi:** Şiddetli AKY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, özellikle de huzursuzluk, dispne, anksiyete ya da göğüs ağrısı ile başvuranlarda tedavinin erken evresinde morfin uygulanması üzerinde durulmalıdır. Morfin bu hastalarda dispneyi ve diğer semptomları giderir ve hastanın NIV uygulamasına işbirliği yapması ve uyumunu kolaylaştırır.
- (a) AKY hastalarında damaryolu açılır açılmaz, intravenöz bolus 2.5-5 mg morfin verilebilir. Bu doz gerekirse tekrarlanabilir.
- (b) Hipotansiyon, bradikardi, ileri derecede AV blok ya da CO₂ retansiyonu olan hastalarda ve yaşlılarda dikkatli olunmalıdır.

Vazodilatör Tedaviler

- AKY hastalarında birinci sıradaki tedavidir; hasta da hipoperfüzyon ile yeterli düzeyde kan basıncı ve konjesyon ile azalmış diürezin bulguları bulunuyorsa, kullanılacak vazodilatörlerin amaçları periferik dolaşımı açmak ve preloadu düşürmektir.
- **ESC-tavsiyesi:** Vazodilatörlerin, semptomatik hipotansiyon, SKB<90 mmHg olmayan, ciddi obstrüktif kapak hastalığı bulunmayan AKY hastalarında erken evrede kullanılması tavsiye edilmektedir. Tavsiye edilen vazodilatör dozları **Tablo 13'**de verilmiştir.

İndikasyonlar:

- (i) SKB>110 mmHg olan AKY hastalarında intravenöz nitratlar ve sodyum nitroprusid tavsiye edilmektedir.
- (ii) SKB'nin 90-110 mmHg arasında olduğu hastalarda da dikkatli olmak koşulu ile bu tedavi uygulanabilir.
- (iii) AKY tedavisinde kalsiyum antagonistleri tavsiye edilmemektedir.
- **Uyarılar:** Özellikle böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda hipotansiyondan kaçınılmalıdır, SKB'nin <90 mmHg'ya düştüğü hastalarda hiçbir vazodilatör kullanılmamalıdır. Aort stenozu bulunan hastalarda İV vazodilatör tedavi başlanması ile belirgin hipotansiyon gelişebilir.

Nitratlar:

Bu ilaçlar AKY'de, özellikle akut koroner sendrom hastalarında miyokardın oksijen ihtiyacını artırmadan ve atım hacmini düşürmeden pulmoner konjesyonu rahatlatır.

Düşük dozlarda, sadece venodilatasyona sebep olurlar, ancak doz tedricen yükseltildikçe koroner arterler dahil tüm arterlerde dilatasyon meydana getirirler. Uygun dozlarda kullanılan nitrat dolaşımında dengeli venöz ve arteriyel alanlarda dilatasyon yapar, sonuçta; doku perfüzyonu bozulmadan SV preload ve afterloadu düşer.

- Kalp debisine etkileri tedavi öncesi preload ve afterload düzeylerine ve baroreseptör cevabının oluşturduğu artmış sempatik aktiviteye bağlıdır.

Önce oral verilebilir, ancak intravenöz nitratlar AMİ'de iyi tolere edilmiştir; düşük dozdan titre edilerek ulaşılan hemodinamik tolere edilen en yüksek doz ile kombine edilen düşük doz Furosemid tedavisi, yüksek doz Furosemid'e göre daha etkindir.

- **Nitratlar AKY'de kullanılmalı; faydalı ve etkilidirler.**

Ayrıca intravenöz yüksek doz nitrat ağır pulmoner ödemi önlemede Furosemidten daha etkilidir.

TABLO 13. Akut kalp yetersizliğinde i.v. vazodilatör endikasyon ve dozları

Vazodilatör	Endikasyon	Doz	Başlıca Yan Etkiler	Diğer
Nitroglicerlin	Pulmoner konjesyon/ ödem KB>90 mmHg	Başlangıçta 10-20 µg/dak, 200 µg/dak'ya kadar çıkın	Hipotansiyon, baş ağrısı	Sürekli kullanımda tolerans gelişmesi
İzosorbid dinitrat	Pulmoner konjesyon/ ödem KB >90 mmHg	Başlangıçta 1 mg/saat, 10 mg/saate kadar çıkın	Hipotansiyon, baş ağrısı	Sürekli kullanımda tolerans gelişmesi
Nitroprusid	Hipertansif KY konjesyon/ ödem KB >90 mmHg	Başlangıçta 0.3 µg/kg/dak, 5 µg/kg/dak'ya kadar çıkın	Hipotansiyon, izosiyanat toksisitesi	Işığa duyarlı
Nesiritid*	Pulmoner konjesyon/ ödem KB >90 mmHg	Bolus olarak 2 µg/kg + infüzyon 0.015-0.03 µg/kg/dak	Hipotansiyon	

(ESC-2008: KY Kılavuzu)

- ® **Pratik kullanım:** Nitratların “U-eğrisi” şeklinde etkisi vardır; suboptimal dozda verilen vazodilatörlerin akut kalp yetersizliği tekrarlarını önleyici sınırlı etkileri vardır, ancak yüksek dozlarda da bu etkileri azalabilir; nitratların en önemli dezavantajı özellikle intravenöz yüksek dozlarda ilaca karşı hızla tolerans gelişmesidir, buna bağlı olarak 16-24 saatte etkileri azalır.
- Nitratlar optimal vazodilatasyon yapacak dozlarda (sistolik kan basıncında en fazla 10-20 mm Hg düşme, kalp hızında ise <20/dk artış) verilmelidir. Bu etkinin yansımaları; kardiyak indekste artış ve PKUB düşmedir. Buna karşılık uygunsuz ve aşırı vazodilatasyon kan basıncını düşürerek hemodinamik stabiliteyi bozabilir.

Nitrogliserin oral veya inhaler kullanılabilir: Sprey dilaltına, üst damağa 400 mcg (2 sıkım) her 5-10 dakika veya dudak yolu ile (dilaltına, dudak içine) İsosorbid dinitrat 1 veya 3 mg, kan basıncı kontrolü ile verilebilir.

Intravenöz verilme dozu ve titrasyon dozu: Nitrogliserin 20 mcg/dk’dan 200 mcg/dk doza kadar yükseltilebilir. İsosorbid dinitrat; 1-10 mg/saat.

Intravenöz nitrat kullanımı sırasında kan basıncına aşırı dikkat edilmeli, yakından izlenmelidir; titre edilen doz verildiğinde karşılığında kan basıncı düşer.

• **Önemli noktalar:**

- Aort stenozunda özellikle dikkat edilmelidir.
 - Şayet sistolik kan basıncı 90-100 mmHg altında ise nitrat dozu azaltılmalıdır ve şayet kan basıncı böyle devam ediyor veya daha fazla düşüyorsa sürekli olarak kesilmelidir.
 - İntravenöz nitrat tedavisi sırasında hedef:** Ortalama arter basıncında 10 mmHg düşüşe ulaşılmalıdır.
- ESC-tavsiyesi:** Nitrogliserinin (NTG) AKY’nin erken evresinde kullanılmasının ardından, sürekli NTG infüzyonunun, 5-10 dakikada bir 400 mcg (2 sıkım) NTG sprey, bukkal nitrat (1 ya da 3 mg dilaltına isosorbid dinitrat) ya da 0.25-0.5 mg dilaltına NTG verilmesi tavsiye edilmektedir
 - NTG’nin önerilen başlangıç dozu İV. 10-20 mcg/dk ve gereksinime göre 3-5 dakikada 5-10 mcg/dk’lık artışlar yapılması tavsiye edilmektedir.
SKB takibi için Arteriyel kateter rutin gerekmez, ancak kan basıncı sınırda olan hastalarda dozun ayarlanmasını kolaylaştırabilir.

Sodyum Nitroprussid

0.3 mcg/kg/dk’dan 1 mcg/kg/dk’ya doğru dikkatle titre edilmelidir (en yüksek doz 5 mcg/kg/dk). Ağır kalp yetersizliğinde tavsiye edilmektedir; özellikle af-

terloadun arttığı akut mitral yetersizliği ve hipertansif kalp yetersizliğinde.

- Nitroprussid ağır kalp yetersizliğinde verilmelidir, hastalığın tedavisinde etkili ve faydalıdır.**
- Titrasyonu sırasında, yoğun invaziv arteriyel monitörizasyon ve yakın denetleme gerekebilir. Uzamış infüzyonu metabolitin intoksikasyonuna sebep olabilir (tiyosiyenid ve siyanid); bundan dolayı ağır böbrek ve karaciğer yetersizliğinde kullanımı yasaklanmalıdır. Akut koroner sendromlarda nitratlar nitroprussidten daha olumlu etkiye sahiptir, nitroprussid ile “**koroner çalma sendromu**” bildirilmiştir.

Kalsiyum antagonistleri: AKY tedavisinde tavsiye edilmemektedirler.

- Diltiazem, verapamil ve dihidropiridinlerin AKY’de kullanımları kontraindikedir.**

ACE İnhibitörleri

AKY’nin erken döneminde dekompanasyonun akut stabilizasyonunda indike değildirler.

- Akut dekonpanse kalp yetersizliğinin akut tedavisinde, kullanılsa da olabilir; akut KY’de etkinlik ve faydalarının kanıtları çok azdır.**

Ancak mortalite riski yüksek AKY ve AMİ hastalarında kontraindikasyonu yoksa (özellikle hipotansiyon ve yaşlılar, sağ ventrikül infarktı, dehidratasyon) tedavide faydalı rolleri olabilir.

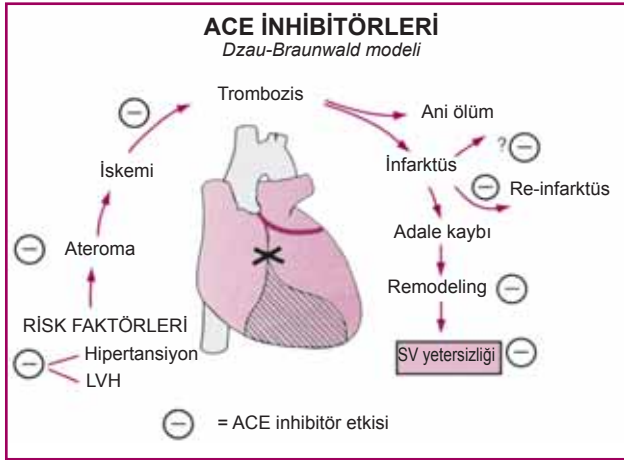
Etkileri ve etki mekanizmaları:

Kötüleşmiş hemodinamide faydalı etkileri, artmış anjiyotensin-II’nin etkilerinin azaltılmasından, (sistemik ve pulmoner vasküler rezistansın artması, kalp debisinin kötüleşmesi) bradikinin düzeyini yükseltmesine bağlı faydalara (vazodilatasyon) kadar oldukça geniş bir fizyopatolojik spektrumda rol oynar (**Şekil 16**); periferik vasküler rezistansı düşürmekte ve SV remodelling sürecini olumlu yöne doğru değiştirmektedir (**Şekil 15**), natirrürezi ise **artırmaktadır**.

Kısa süreli ACEİ tedavisi; aldosteronu düşürür, anjiyotensin-I ve plazma renin aktivitesini yükseltir (**Şekil 16**).

Renal vasküler rezistansın düşmesi sonucunda, renal kan akımını arttırarak, böbrekten su ve tuz atılımını yükseltir; bu sırada glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişmez veya çok az düşer, glomerüler efferent arteriyoller afferent arteriyollerden daha fazla dilate ettiğinden filtrasyon fraksiyonu azalır; bu etkiler, GFR ve glomerüler kapiller hidrostatik basıncın azalmasına sebep olur.

- Natriüresis, ACEİ tedavisi sırasında sistemik ve renal hemodinamiklerin düzelmesi ve azalmış aldosteron ve artmış bradikinin salımının direk tubuler etkileri ve anjiyotensin-II’nin direk renal etkilerinin



ŞEKİL 15. ACE inhibitörlerinin ikili rolü. Kardiyovasküler hastalığı hem önler hemde tedavi ederler. Primer ve sekonder korunmanın ikisinde de birçok etki yeri gösterilmiştir. (⊖):Bloke edici etki= koruyucu.(LH. Opie. Drugs for the Heart. Elsevier Saunders. 2005. p-105).

ACEİ'lerin inhibe etmesi ile bu kompleks olaylar zinciri sonucunda natiüresi artırır (Bakınız, Bölüm-1.2).

- AMİ sonrası kalp yetersizliğinde uzun-dönem ACEİ kullanımı sonucunda 30 gündeki mortalite yaklaşık %7.6'dan %7.1'e düşmüştür, buna göre rölative risk azalması %7'dir, anlamı; 4-6 haftada 1.000 ACEİ tedavisi verilen hastalarda ACE almayanlara göre yaklaşık 5 daha fazla ölüm önlenmiştir. Fayda yüksek

riskli AMİ'lerde daha fazladır (anterior Mİ lokalizasyon, diabetikler, trombolitik verilmemiş veya başarısız reperfüzyon gibi).

Pratik kullanımı:

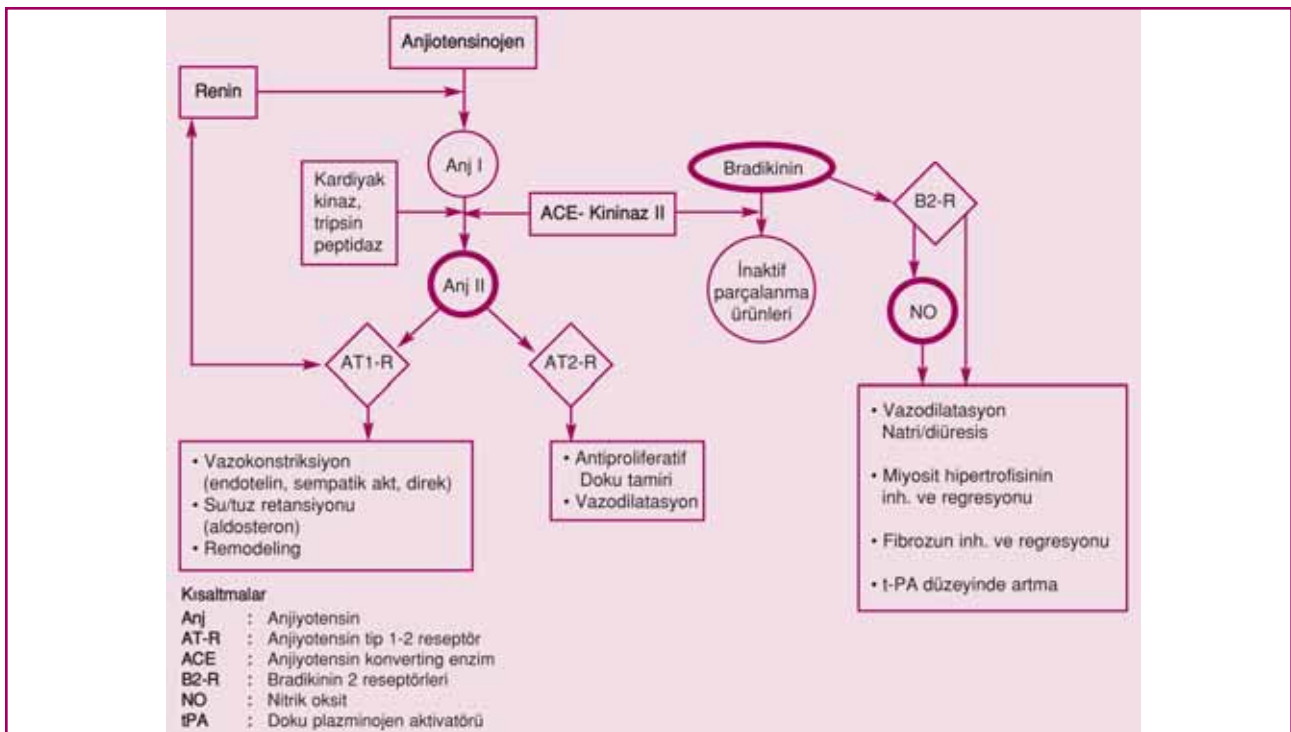
İV ACEİ kullanımı yasaklanmalıdır. ACEİ başlangıç dozu düşük olmalıdır, 48 saatlik kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının takip edilmesinden sonra şayet bunlar erkenden stabilize olmuşsa, tedricen ve progressif olarak dozu artırılmalıdır. Titrasyon süresi tedavi başladıktan sonra en az 6 hafta olmalıdır.

- ACEİ'ler AMİ ve kalp yetersizliği, ve yüksek riskli hastalarda kullanılmalıdır; faydası ve etkinliği için çok güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

Kalp debisi çok düşmüş hastalarda, hipotansiyon ile birlikte glomerüler filtrasyonu anlamlı derecede düşürülebilir (A-II'nin meydana getirdiği, glomerülün eferent arterioler vazokonstriksiyonunu çözerek ve glomerül içindeki hidrostatik basıncı düşürerek). Birlikte NSAİİ kullananlar ve bilateral renal arter stenozu olanlarda ACEİ'ye karşı tolerans artmıştır (dozu düşürülmeli veya kesilmelidir).

Diüretikler

Sıvı retansiyonuna sekonder olarak gelişen akut dekompanse kalp yetersizliğinde (ADKY) diüretik verilmesi indikedir. Semptomatik faydaları tüm dünyada kabul edilmektedir.



ŞEKİL 16. Renin anjiyotensin sistemi ve etkileri. (Enar R: Trombokardiyoloji 2004).

- *ADKY’de diüretikler verilmeli; etkili ve faydalıdır.*

Etkileri ve etki mekanizmaları:

Diüretikler sodyum klorür ve diğer iyonlar ve su-
nun atılımını artırarak idrar volumunu yükseltirler;
böylece plazma ve ekstrasellüler sıvı volumü ile total
vücut suyu ve sodyumu düşer, böylece sol ventrikül do-
lum basınçları, periferik konjesyon ve pulmoner ödem
azalır. Kulp-diüretiklerin intravenöz kullanımları du-
rumunda 5-30 dakikada erken vazodilatör etki gösterir;
PKUB ve pulmoner vasküler direnci düşürür. Yüksek
bolus dozlarında, refleks vazokonstriksiyon riski vardır
(>1 mg/kg). Diüretiklerin kronik kullanımının aksine
ağır dekompanse KY’de diüretiklerin İV kullanımı vo-
lum yüklenme durumunu normalleştirir, kısa dönemde
nörohormonal aktivasyonu azaltabilir.

Özellikle akut koroner sendromlarda düşük dozlar-
da kullanılmalıdır. Bu hastalarda öncelikli olarak va-
zodilatör (İV nitratlar) verilmesi tercih edilmelidir.

Pratik kullanımı:

Kulp-diüretiklerinin (furosemid, bumetanid ve tora-
semid) intravenöz verilmesi hızlı ve güçlü diüretik etki
sağlar, bundan dolayı AKY’de tercih edilen bir tedavi
seçeneğidirler. Ayrıca hasta hastaneye gelmeden önce,
dışarıda her yerde güvenle uygulanabilirler. Dozu diü-
retik cevabına ve semptomlardaki azalmaya göre titre
edilir (Tablo 14 ve 15).

- (i) Verilen yükleme dozunu devamlı infüzyon takip etme-
lidir; bu uygulamanın tek bolus uygulamasından daha
etkili olduğu gösterilmiştir.
- (ii) Tiyazidler ve spironolaktonlar kulp-diüretikleri ile
kombine edilerek kullanılmalıdır; düşük dozlarda bunlar-
la kombinasyon (ardışık-diüretik kombinasyonu) yüksek
dozda tek bolus uygulamasından daha fazla etkili olup,
daha az sekonder yan etki meydana getirmektedir.
- (iii) Kulp- Diüretikler ile dopamin, dobutamin veya nit-
ratların kombinasyonu önemli daha etkin bir tedavi edici
yaklaşımdır; artırılmış diüretik dozundan daha az sekon-
der yan etki meydana getirirler.
- Bu kombinasyonların ADKY’de fayda ve etkileri kon-
usunda çok az kanıt ve görüş vardır; kullanıma-
yabilirler (Çoğu uzman görüşüne dayanan pratik
öneriler).

TABLO 14. AKY’de Pratikte Diüretik Kullanımı

- Klinik duruma göre biçimlendirilmiş dozda başlanmalı.
- Klinik cevaba göre, dozu artırılarak titre edilmeli.
- Şayet sıvı retansiyonu kontrol edilmişse dozu azaltılmalı.
- Serum potasyum, sodyum ve renal fonksiyonları sık
aralarla denetlenmelidir (her 1-2 günde); diüretik
cevabına bağlı olarak potasyum ve magnezyum kaybı
yerine koyulmalı.
- Diüretik rezistansına dikkat edilmeli.

TABLO 15. ADKY’de Diüretikler: Sıvı retansiyonunun
derecesi (Dozları: mg) ve kullanım için uyarılar

- ▶ **Orta şiddette sıvı retansiyonu:**
Furosemid: 20-40 mg.
Bumetanid: 0.5-1.0 mg.
Torasemid: 10-20 mg.
• Klinik semptomlara göre oral veya intravenöz
verilmeliler. Klinik cevaba göre ise dozları titre
edilmelidir. Sodyum, potasyum, kreatinin ve kan basıncı
denetlenmelidir.
- ▶ **Ağır derecede sıvı retansiyonu:**
Furosemid; Furosemid infüzyonu: 40-100 mg;
5-40 mg/saatte infüzyon. İntravenöz çok yüksek bolus
dozlara göre daha iyidir.
Bumetanid veya Torasemid: 1-4; 20-100 mg.
Oral veya intravenöz.
- ▶ **Kulp- diüretiklerine refrakter sıvı retansiyonu:**
Bumetanid veya torasemide, hidroklorotiyazid eklenmeli:
1-4 mg bumetanid veya 20-100 mg torasemide, 25-50 mg
günde iki defa oral hidroklorotiyazid eklenmeli.
• Kulp-diüretiklerinin diğerleri ile kombinasyonu yüksek
dozda yalnız Kulp-diüretiklerinden daha iyidir.
Metolazon: 2.5-10 mg günde, tek dozda. Kreatinin <30
mL/dk ise daha güçlüdür.
Spironolakton: 25-50 mg, günde bir defada. Şayet hasta
renal yetersizlikte değilse ve serum potasyumu normal ve
düşükse en iyi seçenektir.
- ▶ **Kulp-diüretikleri ve tiyazidlere refrakter alkalozdaki
hastalarda diüretik seçenek:**
Asetazolamid: İV. 0.5 mg.
Renal vazodilatasyon için dopamin veya inotropizm için
dobutamin ilave edilmelidir. Birlikte renal yetersizlik
bulunuyorsa ultrafiltrasyon ve hemodiyaliz düşünülmelidir

(European Heart Journal 2005;26:384-416)

- **ESC-tavsiyesi:** Konjesyona ve aşırı vücut yüklen-
mesine bağlı semptomları bulunan AKY hastalarında
İV diüretik uygulanması tavsiye edilmektedir (Tab-
lo 14, 15, 18).
- İV vazodilatörler gibi alternatif tedavi seçenekleri
yüksek doz diüretik tedavisi gereksinimini azaltabilir.
- Kulp-diüretikleri nasıl uygulanmalı: Hastaneye
yatışta tavsiye edilen başlangıç dozu İV 20-40 mg
Furosemiddir. İlk başta hastalar sık değerlendirilme-
lidir.

Aşırı vücut yüklenmesi kanıtları olan hastalarda,
böbrek fonksiyonları ve kronik oral diüretik kullanım
öyküsü göz önünde bulundurularak İV. Furosemid
dozu artırılabilir. Bu gibi hastalarda başlangıç dozunun
ardından sürekli infüzyon üzerinde de durulabilir.

- Toplam furosemid dozu ilk 6 saatte <100 mg, ilk 24
saat de 240 mg olmalıdır.

Diüretik direnci varsa kulp diüretikleri ile kombi-
nasyon halinde tiyazidler, aldosteron antagonistleri ya-
rarlı olabilir. Düşük doz kombinasyonlar daha az yan
etkiye yol açar.

TABLO 18. Akut kalp yetersizliğinde diüretik endikasyonları ve dozu (ESC-2005: KY kılavuzu)

Sıvı Retansiyonu	Diüretik	Günlük Doz (mg)	Yorum
Orta derecede	Furosemid ya da bumetanid ya da torasemid	20-40 0.5-1 10-20	Klinik semptomlara göre oral ya da i.v. Klinik yanıtı göre dozu yükseltin K ⁺ , Na ⁺ , kreatinin, kan basıncını izleyin
Şiddetli	Furosemid Furosemid infüzyonu Bumetanid Torasemid	40-100 5-40 mg/saat 1-4 20-100	i.v. dozu artırın Çok yüksek bolus dozlarından daha iyi Oral ya da i.v. Oral
Kulp diüretiklerine yanıt vermiyor (refrakter)	Hidroklorotiazid ya da metolazon ya da spironolakton ekleyin	50-100 2.5-10 2.5-50	Kombinasyon çok yüksek kulp diüretiği dozundan daha iyi Kreatinin kirensi <30 mL/dak ise daha güçlü doz, Böbrek fonksiyon bozukluğu yoksa ve K ⁺ normal ya da düşüğe en iyi seçenek spironolakton
Alkaloz var	Asetazolamid	0.5	i.v.
Kulp diüretiklerine ve tiazidlere yanıt vermiyor	Dopamin (renal vazodilatasyon) ya da dobutamin ekleyin		Eşlik eden böbrek yetersizliği varsa ultrafiltrasyon ya da hemodiyalizi düşünün Hiponatremi

(European Heart Journal 2008;29:2388-2442)

Diüretik Rezistansı (direnc)

Tedavinin hedefleri olan ödem ve konjesyonda azalma veya rahatlatma olmadan; azalmış diüretik cevabıdır (bakınız Bölüm 1.2). Klinik bir fenomen olup, kötü prognoz ile birliktedir. Uzun süreden beri diüretik kullanan ileri devre kronik konjestif kalp yetersizliğinde daha sık görülür. İV Kulp- diüretikleri kullanımından sonra meydana gelen akut volum kaybında diüretik rezistansı bildirilmiştir (Tablo 16).

Diüretik rezistansının üstesinden gelecek birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır; klinik pratikte hastaya özel, farklı stratejiler daha geçerli ve değerlidir (Tablo 17).

- Devamlı furosemid infüzyonu, dozu kişiye özel tek bolustan daha etkilidir.

Diüretik toleransı:

Geç “rezistansı” ve erken “frenlemeyi” ihtiva etmektedir. Sonraki bir doz diüretiğin sebep olduğu intravasküler sıvı kontraksiyonunun sonucudur. Tekrarlayan diüretik uygulaması diüretik etki düzeyinin kaybolmasına yol açar; sebebi küçülmüş intravasküler volumdür. Bu süreçte nefronun tubuler sistem bölümü etkilenmemiştir ve daha fazla sodyum reabsorbsiyonu ile sürece tepki gösterir (Bölüm-1.2), bu kompensatuar mekanizmanın patolojik sonucu azalmış sodyum diürezisi ile ilişkili olan artmış Aldosteronun meydana getirdiği distal nefron hücrelerinde hipertrofidir. Tiyazidler, hipertrofi olmuş nefron bölgelerini bloke eder.

Diüretik direncinin diğer bir mekanizması da; kalp

debisi ileri derece düşmüş kalp yetersizliğinde Renin-anjiyotensin sisteminin süregelen aktivasyonu veya artmış elektrolit reabsorbsiyonunun sebep olduğu dirençtir. Kolaylıkla görülebilen bir direnç sebebi de diüretik-

TABLO 16. Diüretik direncine sebep olan faktörler

- ▶ Elektrolit ve/veya volum dengesizliği: İntravasküler volum kaybı; kronik ve kontrolsüz diüretik alımı sonucu yoğun diürez ve intravasküler volum kaybı; negatif sıvı dengesi veya kronik KY’de hipoalbuminemiye bağlı intravasküler onkotik basıncın düşmesi. Hiponatremi, Hipokalemi.
- ▶ Nörohumoral aktivasyon veya reaktivasyon (Sık tekrarlayan konjestif kalp yetersizliği ve presipite eden faktörlerin bulunması).
- ▶ Volum kaybından sonra sodyum reabsorbsiyonunun artmış olarak geri gelmesi (“*rebound sodium uptake*”).
- ▶ Kronik diüretik kullanımına bağlı distal nefronlarda hipertrofi.
- ▶ Ağır hipotansiyon (ACEİ’ler ile).
- ▶ Azaltılmış tubuler sekresyon (renal yetersizlik, NSAİİ’ler).
- ▶ Düşük kalp debisine bağlı azalmış renal perfüzyon.
- ▶ Dolaşımda yükselmiş katekolamin düzeyi, ağır konjestif kalp yetersizliği
- ▶ Oral Diüretiklerin barsaktan emiliminin bozulması (konjestif KY’de peri-intestinal ödeme bağlı azalmış reabsorbsiyon).
- ▶ İlaçlar ve diyet uygulamasına uyulmaması (yüksek sodyum alımı).

(European Heart Journal 2005;26:384-416)

TABLO 17. Diüretik direncinin tedavisi (ESC-2005;KY Kılavuzu)

- Su/tuz kısıtlanması, elektrolitlerin takip edilmesi.
- Hipovolemik olgularda sıvı verilmeli.
- Diüretik dozunun miktarı ve uygulama sıklığı artırılmalı; sürekli infüzyon daha etkilidir.
- Diüretikler İntravenöz kullanılmalı, oral dozdan daha etkilidir.
- Yüksek doz İV tek bolustan, bolus ve takiben İV infüzyon daha etkilidir.
- **Kombine diüretik tedavi:** Furosemid + hidroklorotiyazid; furosemid + spironolakton. Böbrek yetersizliğinde; furosemid + metolazon kombinasyonu.
- Dopamin veya dobutamin ile diüretik kombinasyonu.
- ACEİ dozu azaltılmalı, çok düşük dozda verilmelidir.
- Yukarıdaki stratejiler etkisiz ise: Ultrafiltrasyon ve diyaliz düşünülmelidir.

(European Heart Journal 2005;26: 384-416)

lerin doğru olarak kullanılmaması veya İndometasin ve diğer NSAİİ'lerin birlikte kullanılmasıdır. Şayet GFR 20-30 ml/dk'nın altında ise tiyazidler etkisizdir (Metazolon hariç). Şayet potasyum kaybı fazla ise bütün diüretikler etkisizdir.

• **Diüretik tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar:**

- (i) tuz kısıtlamasına uymak,
- (ii) tam yatak istirahati,
- (iii) GFR düşük olanlarda tiyazid kullanımının yasaklanması,
- (iv) İlaç optimal dozda kullanılmalı.
- (v) Etkileşim gösteren ilaçlar ile birlikte alınmamalı veya ağır elektrolit- volum dengesizliği düzeltilmeli.
- (vi) Genel kardiyovasküler durum (hemodinamik parametreler) dikkatle kullanılan vazodilatör veya inotropik ilaçlar ile optimal duruma getirilmelidir.

- Diürez sağlanınca ACEİ ve ARB'ler ve bazan aldosteron blökerleri dikkatle diüretik tedaviye eklenmelidir ("ardışık nefron blokajı" yapmak). Bunların ötesinde DA1 (dopamin A1) reseptörleri üzerinden etki eden intravenöz Dopamin renal kan akımını artırarak diüzeze sebep olur.

Ayaktan tedavi edilen hastalarda luzumsuz ilaç alımı engellenmeli ve tuz kısıtlanmasına uyum sıklıkla kontrol edilmelidir.

ADKY'de Diüretik Tedavinin Rolü

Furosemid ile uygulanan diüretik tedavi kronik KY te-

davisinin temel taşıdır. Diüretikler ADKY'de de dikkatle kullanılmalıdır; akut sol kalp yetersizliğinde diüretikler kalp debisini sıklıkla düşürür, bunun sebebi azalmış venöz dönüş ve furosemide bağlı artmış anjiyotensin düzeyi ve vazokonstriksiyon sonucu yükselmiş sistemik vasküler rezistansdır.

Dekompanse kalp yetersizliğinde tedavinin iki hedefi vardır: (1) Kalp debisini ve dolayısı ile doku perfüzyonunu artırmak. (2) Venöz basıncı düşürerek sistemik ve pulmoner ödem, konjesyon riskini bertaraf etmek. Vazodilatör ve inodilatör ilaçlar da bu iki hedefi sağlayabilir.

Bu ilaçlar dekompanse kalp yetersizliğinin başlangıç tedavisinde kullanılmalıdır. Birinci sırada Furosemid ile diüretik tedavi, sadece artmış venöz basınçları makul düzeye getirmek için kullanılmalıdır (PKUB<20 mmHg).

Devamlı Furosemid infüzyon: Kritik hastaların (hemodinamiği bozulmuş, SKB<90 mmHg, intravasküler volumu azalmış, hipoksemik hastalar) furosemid cevabı azalmıştır. Birçok mekanizma bundan sorumludur; plazma proteinleri tarafından ilacın azalmış transportu, azalmış renal kan akımı ve klorid atılımı (furosemid henle- kulp'undan klorid reabsorbsiyonunu inhibe ederek etki yapar).

- Furosemidin diüretik etkisi ilacın plazma konsantrasyonundan ziyade idrarardaki eksresyon oranı ile ilişkilidir (distal nefronun lumen yüzeyindeki konsantrasyonu). Bundan dolayı ilacın devamlı infüzyonu bolus injeksiyonuna göre daha güçlü diürez meydana getirir (Tablo 18).

Sekonder (yan) etkileri ve ilaç etkileşimleri: Diüretikler güvenli ilaçlar olduklarından birçok hastada kullanılmaktadır.

Sekonder etkilerinin hayati tehlikesi olabilir. Bunlar: Artmış nörohormonal aktivasyon (özellikle RAAS ve SSS), hipokalemi, hipomagnesemi ve hipkloremik alkaloz. Bunlar; ciddi aritmilere, nefrotoksisiteye ve renal yetersizliğin şiddetlenmesine sebep olur.

TABLO 18. Devamlı furosemid infüzyonu indikasyonu ve dozu

- **İndikasyonu:** Furosemid rezistansı (80 mg İV bolus verilmesine rağmen ardından gelen 4 saatte klinik kanıtları açık hipervolemide 24 saatte toplam idrar miktarının 2 litreden az olması).
- **Dozu:** Başlangıç; 100 mg İV bolus Furosemid. Hemen arkasından, devamlı furosemid infüzyonu; 40 mg/saat. İdrar çıkışı en az 100 mL/saat olana kadar; infüzyon hızı her 2 saatte iki katına çıkartılmalı.
- Furosemid infüzyonunun dozu 169 mg/saati aşmamalıdır.
- Total furosemid dozu ilk 6 saatte <100 mg ve ilk 24 saat boyunca <240 mg'da kalmalıdır (ESC 2008 KY Kılavuzu).

Aşırı diürez venöz basıncı ve PKUB, diyastolik dolumu aşırı derecede düşürmektedir, sonuçta atım volumu ve kalp debisi de azalır; özellikle diyastolik yetersizliği veya sağ ventrikülün iskemik disfonksiyonunun ön planda olduğu ağır kalp yetersizliğinde bu etki çok belirgindir.

İV Asetazolamid (bir veya iki dozda) alkalozu düzeltmede yardımcı olabilir.

Yeni diüretik ajanlar: Vazopressin V2 reseptör antagonistleri, beyin- natiüretik peptid (BNP) ve adenozin reseptör antagonistleri.

Vazopressin V2 reseptör antagonistleri toplayıcı tüplerde vazopressin etkisini inhibe ederek serbest su klirensini artırır. Diüretik etkileri sodyum düzeyinden bağımsızdır, dolayısı ile bu ilaçlar hiponatremi durumlarında tedaviye katkı sağlar.

Adenozin reseptör antagonistleri, diüretik etkilerini proksimal tübuler sodyum ve su reabsorpsiyonu üzerinden, kaliürece sebep olmadan gösterirler.

Beta-Bloker (Bb)

İndikasyonları ve Beta-bloker Kullanımının Esası

- ADKY'de, klinik durumun akut düzelmesi için Bb kullanılması için hiçbir kanıt yoktur. Aksine bu tedavinin AKY'de kontrindike olduğu gösterilmiştir. AMİ'de, yatışta Killip sınıfı ≥ 2 hastalarda Bb'ler mortaliteyi artırmıştır. Ayrıca akciğer bazallerinden daha fazlasında (skapula ortasına kadar) ralleri veya hipotansiyonu bulunan AMİ hastalarında Bb kullanımı kontrindikedir ($\geq$ Killip sınıf-II). Bb'ler infarkt büyüklüğünü sınırlar, fatal aritmi sıklığını ve bunların öldürücülüğünü azaltır (ACEİ'ler gibi), ayrıca infarkt ağrısını da hafifletirler.

İntravenöz verilmesi, opiyatlara dirençli göğüs ağrısında, hipertansiyon, taşikardi veya aritmi varlığında düşünülmelidir. İV kullanımından sonra oral kullanım daha az kalp yetersizliği gelişimine sebep olmuştur.

Pulmoner konjesyon ile bazal ralleri olan hastalarda, tekbaşına Metoprolol veya intravenöz furosemid ile birlikte mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır (Am J. Cardiol 1983;51: 1282-88).

®- ADKY'de Bb kullanılacaksa, Esmolol gibi kısa etkili tercih edilmelidir.

Metoprolol ile tedavi edilen PKUB 30 mmHg bulunan AMİ'lilerin (MİAMİ çalışması), tedavi ile SV dolum basıncı düşmüştür, olası etki mekanizması: Optimum diyastolik dolum süresi sağlayarak, "rezervo Starling" prensibini çalıştırarak atım hacmini artırabilir (Bölüm 3.4).

- **Pratik kullanım:** Akciğer bazallerinden daha fazlasında ($>1/2$ 'sinde) ralleri bulunan AKY'de Bb'ler dikkatle kullanılmalıdır (Killip sınıfı ≥ 2).

Devam eden iskemisi ve taşikardisi olanlarda intravenöz Metoprolol indikasyonu düşünülmelidir (özellikle hipertansif akut STEMİ).

- **AKY'de, Bb tedavi verilmeyebilir, fayda ve etkinliğini gösteren çok az kanıt ve görüş vardır.**
- **AKY ile komplike AMİ'de, akut konjesyon geliştikten sonra stabilize olan hastalarda, Bb klinik stabilizasyondan sonra erken başlanmalıdır. Bu hastalarda Bb verilmesi faydalı ve etkili olabilir.**
- **Kronik KY'de, akut epizodtan sonra stabilize olan hastalara Bb başlanmalıdır (sıklıkla 4 günden sonra).**
- **KY'de kanıtlanmış Bb'ler Metoprolol, Karvedilol ve Bisoprololun başlangıç dozları küçük tutulmalı ve hedef doza doğru yavaşça ve tedricen yükseltilmelidir.**

Dikkat edilecek noktalar: (1) Bb'ler kan basıncını ve kalp hızını düşürülebilir. (2) Bb almakta iken KY'si kötüleşen hastaların hastaneye yatırılanlarda, inotropik destek tedavisi gerekmedikçe bu tedaviye devam edilmelidir. Şayet aşırı dozdan şüpheleniliyorsa (bradikardi ve hiptansiyon gibi) dozu azaltılmalıdır.

İnotropikler

Klinik İndikasyonları

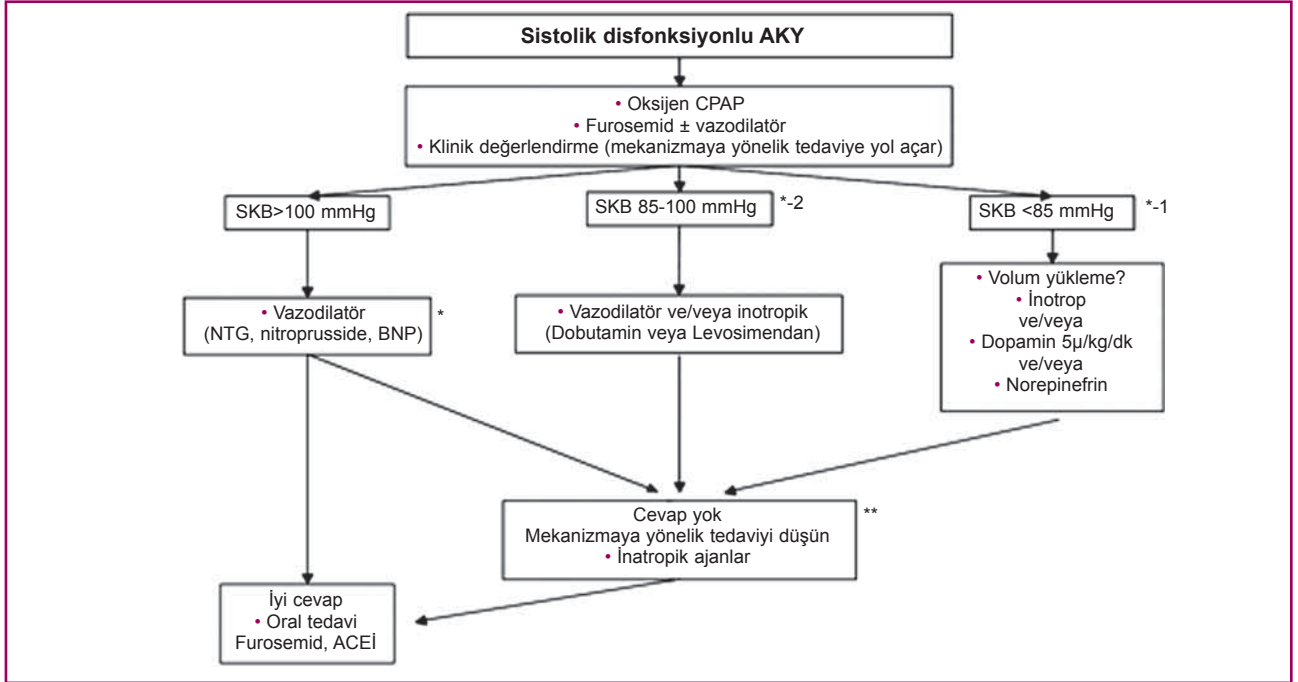
Periferik hipoperfüzyonun (hipotansiyon, azalmış renal fonksiyon) bulunması durumunda indik edilirler; optimal dozlarda diüretikler, vazodilatörler ile refrakter pulmoner konjesyon olsun, olmasın volem atılımına katkı sağlarlar (Şekil 17).

- **Yukarıdaki koşulların oluşması durumunda inotropik tedavi verilmesi ADKY'de faydalı ve etkili olabilir.**

Hücre içi kalsiyum yükünü ve oksijen ihtiyacını artırdıklarından dolayı tehlikeli olabilirler, dikkatli kullanılmalıdır.

Dekompanse olmuş konjestif KY'de hastalığın semptomları, klinik gidişi ve prognozu hemodinamik parametrelere bağlıdır. Dolayısı ile hemodinamik parametrelerde düzelme sağlamak inotropik tedavinin başlıca hedefidir; inotropikler bu doğrultuda kullanıldığında, hayat kurtarabilir. Hemodinamik parametreleri düzeltici faydalı etkileri, aritmileri ve miyokardiyal iskemiyi provoke edici olumsuz riskleri tarafından azalıp yok olabilir. Aşırı enerji tüketimi, uzun dönemde miyokardiyal disfonksiyona da sebep olur. Risk-fayda oranı inotropiklerin hepsinde aynı değildir. Beta-1 adrenerek reseptörleri stimüle ederek, miyokard hücresinde sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu artırarak etki edenlerin riski çok yüksektir (bakınız Bölüm 1.2).

- **ESC-tavsiyesi:** İnotropik ilaçlar SKB'nin düşük olduğu ya da ölçülen kardiyak indeksin düşük olduğu



ŞEKİL 17. AKY’de inotropik ilaç kullanımı için temel mantık (ESC-2005 ve 2008 kılavuzları). (European Heart Journal 2005;26:384-416).

- **ESC-2008’de değişen:** *-1 SKB <90mmHg
*-2 SKB 9-100 mmHg
* Levosimendan eklendi
** Mekanik destek ve PAK düşünülmesi önerildi.

hastalarda, hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları olması durumunda uygulanmalıdır (Şekil 17).

- İV. inotropik ilaçların uygulanması gerektiğinde, uygulamaya mümkün olduğunca erken başlanmalı ve yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve/veya konjesyon azaldığında tedavi hemen kesilmelidir.

Dopamin

Norepinefrinin öncüsü endojen bir katekolamindir. Doza- bağımlı etkileri üç farklı reseptör grubunda toplanmaktadır; dopaminerjik, beta-adrenerjik ve alfa- adrenerjik reseptörler (Bölüm-1.2).

- Düşük dozlarda (<2 micg/kg/dk.): Sadece periferik dopaminerjik reseptörlere etki etmektedir ve direk veya indirek periferik rezistansı düşürür (Tablo 19). Vazodilatasyon özellikle splanknik, renal, koroner ve serebral damar yataklarında meydana gelmektedir. Bu dozlarda renal kan akımının düzelmesine sebep olabilir; renal hipoperfüzyon ve yetersizlikte glomerüler filtrasyon ve sodyum ekskresyon hızları ile diüretiklere renal cevabı artırır.
- Daha yüksek dozlar (>2 micg/kg/dk. İv): Beta-adrenerjik reseptörleri direk ve indirek olarak stimüle eder. Bunun sonucunda miyokardın kontraktilitesi artar, kalp debisi ise yükselir. >5 micg/kg/dk doz-

larda dopamin alfa-adrenerjik reseptörleri de etkiler ve böylece; hipotansif hastalarda istenen etki periferik vasküler rezistans artarak, kan basıncı yükselir, ancak kalp yetersizliği hastalarında bu etki zararlı olabilir. SV afterloadu, pulmoner arter basıncı ve rezistansı yükselebilir.

Dobutamin

Beta-1 ve Beta-2 reseptörleri, 3:1 oranında stimüle ederek etki eden pozitif inotropik bir ilaçtır.

Klinik etkisi doza-bağımlıdır. Klinik faydası, pozitif inotropik ve kronotropik etkileri ile artan kalp debisi ve buna sekonder varolan sistemik hipoperfüzyonun adaptasyon mekanizmalarının gerilemesidir (örneğin; KY hastalarında, vasküler rezistansı düşürür sempatik tonusu azaltır). Faydası hastadan hastaya değişmektedir.

Düşük dozlarda dobutamin hafif arteriyel vazodilatasyona sebep olur, sonucunda; atım hacmi artar, afterload düşer. Yüksek dozlarda dobutamin vazokonstriksiyona sebep olur. Kalp hızı ise dobutaminle diğer katekolaminlere daha az yükselir, ancak AF’li hastalarda kalp hızı, AV geçişin hızlanması sonucu istenmeyen düzeylere çıkabilir. Sistemik arteriyel basınç hafifçe yükselmiştir, stabil kalabilir veya düşebilir (hastanın volum durumu ve ilacın dozuna bağlı). Benzer şekilde pulmoner arter basıncı ve PKUB de sıklıkla düşer, ancak

bazı KY hastalarında stabil, hatta yükselmiş kalabilir. KY hastalarında, dobutamin infüzyonu sırasında hemodinamiklerin düzeliş, kalp debisinin artmasına bağlı olarak böbrek kan akımı artar ve diürez düzelir.

- **Pratik kullanım:** Dopamin, AKY ve hipotansiyonda inotrop olarak kullanılabilir (İV. $>2 \text{ mcgr/kg/dk}$). Renal kan akımı ve diürezi düzeltmek için düşük dozlarda infüzyon kullanılabilir ($\leq 2-3 \text{ mcgr/kg/dk}$).
- *Dekonpanse KY ile hipotansiyon ve düşük idrar atımında şayet Dobutamin ile cevap alınamıyorsa, tedavi sonlandırılmalıdır.*
- ADKY'de İntravenöz dopamin infüzyonu verilebilir, fayda ve etkinlikleri hakkında çok az kanıt ve görüş bulunmaktadır.
- Dobutamin, kalp debisini artırmak için kullanılır. Başlangıçtaki infüzyon hızı sıklıkla yükleme yapılmaksızın $2-3 \text{ mcgr/kg/dk}$ 'dır, sonra hastanın semptomlarına göre ve diüretik cevabına veya hemodinamik monitorizasyona göre, dozu progressif olarak değiştirilir.

Hemodinamik etkileri dozu ile orantılıdır; dozu 20 mcgr/kg/dk 'ya çıkarılabilir. İnfüzyon kesildikten sonra ilacın atılımı hızlıdır, bu özelliğinden dolayı dobutamin pratikte kullanım için çok elverişlidir. Metoprolol alanlarda, inotropik etkiyi yeniden sağlamak için Dobutamin en fazla 15 mcgr/kg/dk doza çıkılmalıdır. Karvedilol olanlarda dobutaminin etkisi farklıdır; dobutaminin infüzyon dozu yükseltilirken ($15-20 \text{ mcgr/kg/dk}$), pulmoner vasküler rezistansın artmasına sebep olabilir.

Uzamış ($>24-48$ saat) uzamış dobutamin infüzyonu sırasında ilacın hemodinamik etkilerinin kısmen kaybolması, tolerans gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. İlaç kesmek güçleşir; hipotansiyon, konjesyon veya renal yetersizlik tekrarlayabilir.

Bu sorun, dobutaminin çok yavaş ve progressif doz azaltımı ile çözülebilir (örneğin günde 2 mcgr/kg/dk doz azaltmak) veya bu sırada, gelişecek hipotansiyon ve renal yetersizliğini önlemek için diğer oral vazodilatörlerin dozları tekrar düzenlenmelidir (nitratlar, ACEİ'ler, diüretikler gibi).

Dobutamin infüzyonu sırasında heriki ventrikül ve atriyumdan kaynaklanan aritmi oluşma sıklığı artmıştır.

- Bu nedenle intravenöz diüretik kullanımına bağlı potasyum kaybı yakından takip edilip hızla düzeltilmelidir. Taşikardi varlığı ilacın kullanımını kısıtlayan bir faktördür. Dobutamin infüzyonu koroner arter hastalarında göğüs ağrısını tetikleyebilir. Hiperne miyokardi bulunan hastalarda kısa dönemde kontraktileti artırır, ancak bunun bedeli; perfüzyonu zaten azalmış bu bölgede miyosit nekrozunu te-

tikler ve özellikle bu bölgenin revaskülarizasyonundan sonra miyokardiyal iyileşmeyi (fonksiyonel ve histopatolojik) olumsuz etkileyebilir.

Günümüzde dobutamin inkasyonu olan hastalar:

- Periferik hipoperfüzyon (hipotansiyon, azalmış renal fonksiyon) ile konjesyon ve pulmoner ödem olsun olmasın, optimal dozlarda diüretikler ve vazodilatörlere dirençli, olan hastalarda indikedir.
- *Bu durumda dobutamin infüzyonu verilmesi faydalı ve etkili olabilir.*

Fosfodiesteraz İnhibitörleri (FDEİ)

Tip- III FDEİ'ler, siklik- AMP'nin (cAMP) AMP'ye yıkılmasını bloke eder (bakınız Bölüm 1.2). Klinik pratikte Enoximon ve Milrinon kullanılmaktadır. İleri evredeki hastalarda anlamlı inotropik, lusitropik ve kalp debisi ile atım hacmini artıran, birlikte pulmoner arter basıncını, PKUB'yi ve pulmoner vasküler rezistansı düşüren periferik dilatör etkileri bulunmaktadır. Hemodinamik profili vazodilatörler ile ino-dilatörler arasındadır (nitroprussid- dobutamin). Distal beta- adrenerjik reseptörlere olan etkilerinden dolayı, Bb tedavi ile birlikte kullanıldıklarında etkileri devam etmektedir.

İndikasyonu:

Optimal diüretik ve vazodilatör tedaviye dirençli konjesyonu olan, olmayan sistemik hipoperfüzyonlu hastalarda sistolik kan basıncını korumak için uygulanır.

- Bu indikasyonda, FDEİ'lerin fayda ve etkilerini gösteren çok az kanıt ve görüş bulunmaktadır. Dolayısı ile tedavide kullanılmayabilirler.

Ancak Beta blokerler ile birlikte veya dobutamine yeterli cevap alınmayan hastalarda dobutamin yerine tercih edilebilirler (bu durumlarda faydalı ve etkileri olabilir).

Levosimendan

Etkisinin iki ana mekanizması bulunmaktadır: (1) Pozitif inotropik etkiden sorumlu proteinlerin kalsiyum sensitizasyonu, (2) periferik vazodilatasyondan sorumlu olan vasküler duvardaki düz kaslarda potasyum kanallarının açılması. FDEİ etkileri de olabilir.

Levosimendanın kalsiyum konsantrasyonuna bağımlı kalsiyum sensitizeri etkili metaboliti de vardır (yarılanma süresi yaklaşık 80 saat).

İndikasyonu:

Şiddetli hipotansiyonu olmayan ve kardiyak sistolik disfonksiyona sekonder gelişen semptomatik düşük debili sol kalp yetersizliği.

- *Bu indikasyonda Levosimendan infüzyonu faydalı ve etkili olabilir.*

Uygulama ve Dozu:

Levosimendan devamlı infüzyon şeklinde verilmektedir, dozu: 0.05- 0.1 mcg/kg/dk. Devamlı infüzyonun öncesinde yükleme dozu: 10 dakikada, 12-24 mcg/kg uygulanmaktadır. Hemodinamik etkileri doza bağımlı olup infüzyon dozu artırılarak titre edilmelidir. Maksimum infüzyon hızı: 0.2 mcg/kg/dk. Hemodinamik veriler sabit edilene kadar, genellikle 6-24 saat tedavi sürdürülür; ancak infüzyon sonlandırıldıktan sonra hemodinamik etkileri >48 saat daha devam eder.

SV sistolik disfonksiyonuna bağlı AKY'de Levosimendan doza bağımlı olarak atım hacmi ve kalp debisini artırır; PKUB'yi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistansları düşürür. Hafifce, kalp hızında yükselme, kan basıncında ise düşme görülebilir. Dispne ve yorgunluk semptomlarında olumlu düzelme saptanmıştır.

Dobutamin önemli farkı; hemodinamik cevabın infüzyon kesildikten sonra da sürmesidir, birlikte Beta-bloker tedavi verilmesine rağmen faydasının dobutaminde daha büyük olması önemli bir avantajdır.

- Yüksek dozda Levosimendan infüzyonlarında taşikardi ve hipotansiyon bildirilmiştir.
- Günümüzde sistolik kan basıncı <85 mmHg olan hastalarda levosimendan tavsiye edilmemektedir. Sempatomimetik inotropiklerin aksine malin aritmilerin sıklığında artışa sebep olmaz.

Nörohümorale aktivasyon ve vazodilatasyona sekonder gelişen hematokrit, hemoglobin ve potasyum düzeylerinde düşme görülebilir, bu etki doza bağımlı görünmektedir.

- **ESC-tavsiyesi:** Levosimendanın 10 dakikada bolus dozu (3-12 mcg/kg) olarak, ardından da sürekli infüzyonla (24 saat boyunca 0.05-0.2 mcg/kg/dk) uygulanabilir. Stabilitate doğrulandıktan sonra infüzyon dozu artırılabilir. SKB <100 mmHg hastalarda hipotansiyonu önlemek için bolus uygulanmaksızın başlanmalıdır (Tablo 19).

Kardiyojenik Şokta Vazopressör Tedavi

Kardiyak debinin, sıvı yüklemesi ve inotropik tedavi ile düzeltilmesine rağmen yeterli arteriyel ve organ perfüzyonu sağlanamıyorsa vazopressörler gerekebilir. Yaşamı tehdit eden şiddetli hipotansiyonda da vazopressörler uygulanabilir.

Kardiyojenik şoka yüksek vasküler rezistans eşlik ediyorsa, bu durumda vazopressörler geçici olarak dikkatle kullanılmalıdır; çünkü afterloadu artırarak; kardiyak kontraktıl rezervi iflas ettirerek sistemik organ hipoperfüzyonunu şiddetlendirebilir.

ESC-tavsiyesi: Vazopressörler (epinefrin) birinci sıra tedavi seçeneği olarak tavsiye edilmemektedir ve bu ilaçların, yalnızca kardiyojenik şokta inotropik ilaç tedavisiyle SKB'nin 90 mmHg'nın üzerine çıkarılamadığı ve kalp debisinin artmasına rağmen yeterli organ perfüzyonu sağlanamayan hastalarda kullanım indikasyonu vardır. AKY komplikasyonu olarak sepsis bulunan hastalarda vazopressör kullanımı gerekli olabilir. Kardiyojenik şokta norepinefrin inotropik ilaçlardan herhangi birisi ile birlikte kullanılabilir. Epinefrinin inotropik ve vazopressör olarak KS'de kullanımı tavsiye edilmemektedir (kardiyak arrestte kurtarma tedavisi hariç).

Epinefrin: Bir katekolamin olup beta-1, beta-2 ve alfa reseptörlere affinitesi yüksektir (Bölüm-1.2).

- Epinefrin, dobutamine refrakterlik bulunan düşük kan basıncında genellikle, kullanılan infüzyon dozu: 0.05-0.5 mcg/kg/dk. Kullanıldığı durumlarda intraarteriyel kan basıncı ve Swan-Ganz kateteri ile PKUB (pulmoner kapiller uç basıncı) yakından izlenmelidir.

TABLO 19. Akut kalp yetersizliğinde pozitif inotropik ilaçların doz uygulamaları

	Bolus	İnfüzyon Hızı
Dobutamin	Yok	2-20 µg/kg/dak (β+)
Dopamin	Yok	<3 µg/kg/dak: renal etki (δ+) 3-5 µg/kg/dak: inotropik (β+) >5 µg/kg/dak (β+) vazopresör (α+)
Milrinon	10-20 dakikada 25-75 µg/kg	0.375-0.75 µg/kg/dak
Enoksimon	0.25-0.75 mg/kg	1.25-7.5 µg/kg/dak
Levosimendan*	10 dakikada (isteğe bağlı) 12 µg/kg**	0.1 µg/kg/dak, 0.05 µg/kg/dak'ya indirilebilir ya da 0.2 µg/kg/dak'ya çıkarılabilir
Norepinefrin	Yok	0.2-1.0 µg/kg/dak
Epinefrin	Bolus: resüsitasyon sırasında i.v. 1 mg verilebilir, her 3-5 dakikada bir tekrarlanmalıdır	

*Bu ilacın vazodilatör özellikleri de vardır.

**Hipotansif hastalarda (SKB <100 mmHg) tedavinin bolus uygulanmaksızın başlatılması tavsiye edilmektedir.

(European Heart Journal 2008;29:1388-2442)

Norepinefrin: Alfa- resptör afinitesi çok yüksek olan bir katekolamindir. Genellikle, sistemik vasküler rezistansı yükseltmek için kullanılır. Kalp hızında epinefrine göre daha az yükselmeye sebep olur (Bölüm-1.2).

- Dozu klinik duruma göre seçilmektedir, septic şoktaki gibi azalmış vasküler rezistans ile birlikte düşük kan basıncında dozu: 0.2-1 mcg/kg/dk. Hemodinamiği düzeltmek için norepinefrin genellikle dobutamin ile kombine edilmektedir; norepinefrin sistemik doku perfüzyonunu bozabilir.

Kardiyak Glikozidler

Miyokardiyal N^+/K^+ ATP'azı inhibe edip, Ca^{++}/Na^+ değişimini artırarak pozitif inotropik etki meydana getirmektedir. Kalp yetersizliğinde, Beta-adrenerjik stimülasyondan sonra pozitif inotropik etki azalmıştır, buna karşılık yetersizlikteki hastada glikozidlere karşı pozitif inotropik cevap değişmemiştir. Kronik kalp yetersizliğinde glikozidler semptomları azaltmış, klinik durumu ise düzeltmiştir, yaşam beklentisini artırmadan hastaneye yatış sıklığını azaltmıştır. AKY'de glikozidler kalp debisinde hafif artış, SV dolum basıncında düşüş meydana getirmektedir. Akut dekompanseasyon epizodlarının takip döneminde (dekompanseasyon sonrası, takip-te) ağır kalp yetersizliği hastalarında, kardiyak glikozidler etkilidir; akut dekompanseasyonların tekrarlamasını önlemiştir (Bölüm-1.2).

- *Bu faydalı etkilerin öngörenleri:* ADKY epizodu sırasında; üçüncü kalp sesi, yaygın SV dilatasyonu, ve şişmiş juguler venler. Ancak AMİ sonrası gelişen kalp yetersizliğinde glikozid kullanımı yan etkileri artırır (fatal taşiaritmiler ve bradiaritmiler), ayrıca AMİ sonrasında glikozid verilenlerde kreatin kinaz yükselişi daha fazla olmuştur. Mİ sonrası gelişen AKY'de kullanılan dijital glikozidler, fatal pro-aritmilerin öngöreni bulunmuştur.
- *Özellikle AMİ sonrası gelişen AKY'de dijital ile inotropik destek sağlanması tavsiye edilmemektedir.*

AKY'de kardiyak glikozid indikasyonu: Taşikardinin sebep olduğu KY (ventrikül hızı Beta-blokerler ile kontrol edilemeyen atriyal fibrilasyon gibi). AKY sırasında kalp hızının sıkıca kontrol altına alınması kalp yetersizliği semptomlarını kontrol edebilir.

- **ESC-tavsiyesi:** Hızlı AF'de ventrikül hızının yavaşlatılmasında yararlı olabilir.

Kardiyak glikozid kullanımının kontrindikasyonları: Bradikardi, ikinci ve üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, karotis sinüs sendromu, Wolf- Parkinson- White sendromu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiopati, hipokalemi, hiperkalsemi.

Kronik KY'nin Akut Dekompansasyonunda Bb ve ACEİ/ARB Tedavisi

ESC-tavsiyesi: Akut dekompanseasyon gelişen KY hastalarında Bb dozunun geçici olarak azaltılması ya da kesilmesi gerekebilir, ancak hastada düşük debi bulguları ve buna bağlı klinik dengesizlik olmaması koşuluyla, olguların çoğunda tedavinin kesilmemesinde yarar vardır. AKY ile başvuran hastalarda ACEİ ya da ARB ile stabilize edilemiyorsa Bb düşünülmelidir ve tercihen taburcu edilmeden başlanmalıdır.

AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİNDE TEŞHİS VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

2009 AHA: KY kılavuzu Tavsiyeleri ile birlikte

(JACC 2009;53: e1-e90)

ADKY Tanımı ve Sebepleri

Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) tipik olarak dispne ve yorgunluk şikayetleri bulunan heterojen bir hastalık grubudur. Dekompansasyonun akut tetikleyicilerinin saptanması, ayrıca kalp dolum basınçları ile debinin noninvazif olarak karakteristiklerinin araştırılması ADKY'de teşhis ve tedavi yaklaşımının eksenini ve merkezidir.

Konjestif kalp yetersizliğinin şiddetlenmesine bağlı olarak meydana gelen nefes darlığı deneyimli doktorlar tarafından kolayca tanınmaktadır (akut dekompanse kalp yetersizliği olarak bilinmektedir). Buna rağmen bu hastalarda tedavi yaklaşımı istenilen düzeyde olmayıp sınırlıdır.

Konjestif kalp yetersizliğinin şiddetlenmesine bağlı olarak hastaneye kabulden sonraki 60 günde mortalitesi %8- 20 civarındadır.

ADKY tanımı pratikte yaygın olarak: "*Yeni veya alttaki SV fonksiyonlarının kötüleşmesine uyan ve hastanın hastaneye kabul edilmesi veya beklenmeyen medikal bakıma girmesine sebep olan dispne, yorgunluk veya ödem gibi semptom ve bulguların kötüleşmesi*" için kullanılmaktadır.

Akut kalp yetersizliği; geçmiş hikayesinde kalp yetersizliği bulunmayan ve önceden SV fonksiyonları normal hastalarda ADKY nadir görülmektedir (özellikle birlikte akut koroner sendrom bulunmayan hastalar). Özellikle ADKY, önceden miyokardiyal disfonksiyonu saptanmış hastalarda (sistolik veya diyastolik), rölatif olarak stabil bir dönemden sonra semptom ve bulguların şiddetlenmesi daha sık görülmektedir.

TABLO 20. Hemodinamik konjesyona karşı klinik konjesyon

- ▶ **Hemodinamik Konjesyon:** Volum yüklenmesi sonucunda yükselmiş SV dolum basıncından söz etmektedir.
- ▶ **Klinik Konjesyon:** Artmış SV dolum basıncının sebep olduğu semptom ve bulgulardan söz etmektedir.
- ▶ **Klinik Konjesyon bulguları:** İhtiva ettiği kardiyopulmoner konjesyon (solunum sıkıntısı, üçüncü kalp sesi ve raller, göğüs radyogramı bulguları) ve sistemik konjesyon bulguları (juguler venöz dolgunluk, periferik ödem) ile düşünülebilir.
- ▶ Hemodinamik konjesyon kardiyopulmoner konjesyondan günler önce meydana gelebilir.
 - **Preklinik durumda;** hemodinamik konjesyon klinik manifestasyonsuz bulunabilir.
 - Preklinik hemodinamik konjesyonda yapılan tedavi girişimleri klinik konjesyonun gelişimini (kalp yetersizliğine progresyonu) önleyebilir.
- ▶ Devamlı hemodinamik konjesyonda klinik konjesyonun çözülmesi olabilir.

(The American Journal of Medicine 2006;119(12A):S3- S10)

- ADKY oldukça değişik sebeplere bağlı, heterojen bir grup bozuklukta meydana gelmektedir. ADKY'de kullanılan tanımlamalar **Tablo 20'**te sunulmuştur. ADKY hastalarının büyük bölümünde yükselmiş dolum basınçları bulunur, ancak bu hastalarda konjesyon sıklıkla sessizdir, ancak hastaneye yatmasını gerektiren durum gelişince tanınabilmektedir. Bu fenomene SV dolum basınçlarının yükselmesi ile "hemodinamik konjesyon" denilmektedir, klinik konjesyonun tersine daha sonra olmaktadır, kanıtları; dispne ve ortopne, pulmoner raller, periferik ödem ve juguler venöz dolgunluk.
- Konjestif kalp yetersizliği şiddetlenenlerin %50'sinin SV sistolik fonksiyonları korunmuştur (SVEF>%50). Altta yatan kronik diyastolik disfonksiyonun optimal volum cevabı dardır (optimum atım hacmi için gerekli SV diyastolik dolum volumu ile konjesyone sebep olan diastolik dolum volumu arasındaki fark), çünkü SV diyastolik relaksasyonu azalmış ve voluma göre değişmemektedir. ayrıca diyastolik disfonksiyonu hedefleyen çok az etkin tedavi imkanı vardır. Bu durumdaki hastalarda ADKY bulunması klinisyenleri oldukça uğraştırmaktadır.

Teşhis

ADKY'nin hızla teşhis edilmesi, uygun ve etkili tedavinin başlanması için gereklidir, teşhisin gecikmesi veya yetersiz olması bu hastaların mekanik solunum desteği ihtiyacının artmasına sebep olmuş, hastaneden kalış süresini uzatarak tedavi masrafları ise artmıştır. ADKY'nin semptom ve bulguları sık görülen diğer me-

dikal durumlarınkine karışabilir, onların üstüne eklenebilir (özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı). Heterojen kökenine bağlı olarak ADKY teşhisi için mükemmel olan tek bir semptom yoktur. Bunun yerine mevcut durumla ilişkilendirilmiş oldukça geniş spektrumlu bir dizi semptom ve bulguları bulunmaktadır (Aşağıdaki **Tablo 21'**de sunulmuştur).

- **AHA-2009 tavsiyesi:** KY teşhisi, hikaye ve fizik muayenesi ile elde edilen bulgu ve semptomları ve kullanılan anahtar tanı testleri sonuçlarını temel almalıdır. BNP/proBNP düzeyleri, dispne bulunuyor ve dispnenin etyolojisi net değilse KY teşhisine yardımcı eder. KY ile hastane yatışını presipite eden akut koroner sendromlar hızla tedavi edilmelidir.
- Natriüretik peptidler risk tabakalandırılmasında faydalı olabilir.
- Anstabilite veya kontrindikasyonları bulunmuyorsa, KY'nin kötüleşmesi ile hastaneye yatırılan SVEF'si düşük hastalarda ACEİ, ARB, Bb'ler ilaçların kullanımına devam edilir.
- KY ile hastaneye yatırılan SVEF'si düşük hastalarda önceden bu ilaçlar ile tedavi almayanlara ACEİ veya ARB ve Bb başlanmalı.
- Volum durumu optimalleşince ve İV diüretikler, vazodilatörler ve inotropik ajanlar kesilince Bb'ler başlanmalı.

Akut kalp yetersizliğinin genel presipite eden faktörleri tanınmalı ve not edilmesi gelecekteki tedaviyi yönlendirmesi açısından önemlidir (iskemi, ağır hipertansiyon, aritmiler, enfeksiyonlar, pulmoner emboli, böbrek yetersizliği, medikal tedavi ve diyet uyumsuzluğu).

Birlikte bulunan semptomlardan egzersiz dispnesi, en duyarlı semptomdur, paroksizmal nokturnal dispne ise en spesifik semptomdur.

Fizik muayenede yükselmiş juguler venöz basınç (JVB), ADKY tanınması için en iyi indikatördür (gösterge), ancak JVB doktorlar tarafından genellikle önemsenmemekte ve yanlış ölçülmektedir.

Teşhis ve Tedaviye Yardımcı Testler

Tablo 22'da sunulduğu gibi; göğüs radyogramında pulmoner konjesyon ve interstiyel ödemin bulunması ADKY olasılığını 12 kat artırmaktadır. B-tip Natriüretik Peptid (BNP) ve N-terminal proNP düzeyinin düşük bulunması ise mevcut durumun ekarte edilmesine yardımcıdır; nefes darlığı ile gelen hastalarda BNP'nin sınır değeri 100 pg/mL olup bunun sensivite ve spesifitesi yüksektir (sırası ile %90, %76), pozitif ve negatif öngörülülüğü de %79, %89 olup, kardiyologlar tarafından konan son teşhise (altın standart) yakındır. Stabil, kompanse olmuş SV disfonksiyonunda hastalarda ise yükselmiş BNP düzeyini izah etmek ise güçtür; sıklıkla kronik yükselmiş peptid düzeyidir. N-terminal proNP,

TABLO 21. Hastalarda ADKY'yi şüphelendiren bulgular

- ▶ **Yükselmiş Kan Basıncı:** Olguların yaklaşık yarısından fazlasında klinik tablo böyledir; sıklıkla KY tedricen başlamaktadır. Sistemik konjesyona göre klinik ve radyografik pulmoner konjesyon daha üstündür; sistemik dolaşımdan hızla pulmoner dolaşıma doğru sıvı kaymıştır; hastanın SV EF'si korunmuş olabilir.
- ▶ **Normal Sistolik Kan Basıncı:** Olguların %40'dan fazlası bu tablodadır. Günler ve haftalar içerisinde tedricen meydana gelir ve anlamlı sistemik konjesyon ile birliktedir. Yükselmiş dolum basıncına rağmen radyografik pulmoner konjesyon minimal olabilir; sebebi kronik yüksek sol atriyum basıncına adapte olmuş pulmoner damar/lenfatik dolaşımdır.
- ▶ **Düşük Sistolik Kan Basıncı (<90 mmHg):** Yaklaşık %10 sıklıkta görülmektedir. Sıklıkla düşük kardiyak debi ile sistemik organ hipoperfüzyon bulguları birliktedir. Bu hastalarda ilerlemiş, son-evre kalp yetersizliği vardır.
- ▶ **Kardiyojenik Şok:** Nadir olup (<%1), aniden başlamaktadır. Primer olarak AMİ veya fulminan miyokarditin komplikasyonudur.
- ▶ **Pulmoner Ödem:** Hızla veya tedricen başlamaktadır. Klinik bulguları: Şiddetli dispne, taşipne, taşikardi ve hipoksemi, hemen havayolu girişimine ihtiyaç göstermektedir. Radyografik bulgular: ≤ %80 hastada; sıklıkla klinik tablo pulmoner ödem ile ilişkilendirilememiştir.
- ▶ **"Birdenbire Parlayan" Pulmoner Ödem:** Aniden başlamaktadır. Ağır hipertansiyon tarafından presipite edilmektedir; düzeltilmezse solunum yetersizliği ve ölümlü sonuçlanmaktadır. Hastalar vazodilatör ve diüretiklerle kolayca tedavi edilmektedir. Kan basıncı normalleştikten sonra rutin tedavi tekrar düzenlenmelidir; hasta 24 saatte hastaneden çıkarılabilmektedir.
- ▶ **İzole Sağ Kalp Yetersizliği:** Hızla veya tedricen oluşmaktadır. İyi karakterize edilememektedir; akut kor pulmonale, sağ ventrikül infarktı başlıca sebepleridir.
- ▶ **Akut Koroner Sendrom:** Hızla veya tedricen gelişmektedir. Başlangıçtaki antiiskemik tedaviden veya iskemi geçtikten sonra hastada bulunan KY'nin semptom ve bulguları çözülmektedir.
- ▶ **Kardiyak Cerrahi Sonrası KY:** Hızla veya tedricen başlamaktadır. Hastaların önceden SV disfonksiyonu bulunabilir veya bulunmayabilir; sıklıkla cerrahiden hemen sonra diyastolik disfonksiyonun kötüleşmesi ve volum yüklenmesi ile ilgilidir.

(The American Journal of Medicine 2006;119(12A):S3- S10)

BNP'ye göre mutlak değeri yaklaşık 6 kat daha yüksektir.

- **ESC-2008 sınır değerleri; BNP:** <100, 100-400 ve >400, **proBNP:** <200, 400-200, >2000. sırası ile KY teşhisi için: Olasılığı düşük, tanıda belirsizlik ve kronik KY olasılığı yüksek olarak değerlendirilmiştir.

TABLO 22. ADKY'de teşhis ve tedaviye yardımcı testler

- Göğüs radyogramı.
- Elektrokardiyografi.
- B-tip Natiüretik Peptid ve N- Terminal B- tip Natiüretik Peptid (proBNP) düzeyinin ölçümleri.
- Diğer laboratuvar testleri (tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin, ürik asit), elektrolit, glükoz, transaminaz düzeylerinin ölçülmesi).
- Protrombin zamanı, Trombin düzeyi, D- dimer düzeyi.
- Arteriyel kan gazları.
- Tiroid fonksiyonu.
- İdrar analizi.
- Transtorasik ekokardiyografi.
- Santral venöz yol veya pulmoner arter kateteri.

(CMAJ 2007;176(6):797-805)

ADKY teşhisi için transtorasik ekokardiyografi gerekli bir tanı yöntemidir; SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları, valvüler fonksiyonlar). Elektrokardiyografi, tam kan sayımı ile temel metabolik panel (özellikle tiroid fonksiyon testleri) ADKY teşhisinden şüphelenilen hastalarda bakılmalıdır. Özellikle şoktaki hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu kalbin hemodinamikleri için önemli bulgular sağlamaktadır.

TEDAVİ

Son 30 yılda ADKY tedavisinde ve mortalitesinde anlamlı değişiklik olmamıştır.

Hastaneye yatırılan hastaların mortalitesi 1950-69 yıllarında 30 günde %12, 1 yılda ise %28 iken 1990-99 yıllarında sırası ile %11 ve %28 bildirilmiştir (N Engl J Med 2002;347:1397- 402).

ADKY Tedavi Yaklaşımının Amacı

Acilen semptomların düzeltilmesi ve hemodinamik durumun stabilize edilmesi amaçlanmalıdır (**Bölüm-1.2**). Sadece hemodinamik parametrelerin düzeltilmesi yansıtır, birlikte semptomların da iyileşmesi de gerekir (dispne, yorgunluk). Bu kısa dönem faydaların uzun-dönem prognoza da olumlu katkıları olacaktır (miyokardiyal hasarın önlenmesi ve kısıtlanması).

Hemodinamikler, diürez ve nöroendokrin parametrelerin düzeltilmesi.

TABLO 23. ADKY’de kullanılan ilaçlar (İV infüzyon şeklinde verilen)

- ▶ **Dobutamin:** Beta- adrenerekjik uyarandır (Beta-1 >Beta-2 >Alfa). Güçlü inotropik özelliğe sahiptir, beta-2 uyarıcı etkisi hipotansiyona sebep olabilir. **3- 15 mic/kg/dk.** dozlarda pozitif inotropik etki ve vazodilatasyon.
- ▶ **Dopamin:** Katekolamine benzer bir ilaçtır, fizyolojik olarak hem norepinefrinin habercisi olup, hemde kalpteki sinir uçları depolarından norepinefrinin salımını sağlamaktadır. Periferde ise dopaminerjik DA2- reseptörlerini aktive ederek norepinefrin salımını inhibe etmektedir; periferik vazodilatasyon. Dopamin alfa-, beta- adrenerekjik cevapları stimüle etmekte ve dopamin reseptörleri ile vazodilatasyona sebep olmaktadır. Ağır KKY veya şokta dopamin renal, mezenterik ve serebral yatakların kan akımını spesifik olarak artırmaktadır; Renal doz: **1-3 mic/kg/dk.** dozlarda renal vazodilatasyon ve natriürez.
Doz: **3- 10 mic/kg/dk.** Pozitif inotropik etki ve sistemik vazodilatasyon meydana getirir.
Doz: **>10 mic/kg/dk.** Sistemik vazokonstriksiyon meydana getirir.
- ▶ **Nitrogliserin:** **1-50 mic/dk.** Venöz vazodilatasyon oluşturur.
- ▶ **Nitrogliserin:** **>50 mic/dk.** Arteriyel vazodilatasyon oluşturur.
- ▶ **Nitroprussid:** **0.3-2 mic/kg/dk.** Sistemik vazodilatasyon oluşturur.
- ▶ **Furosemid:** Konjestif kalp yetersizliğinde 20-80 mg İV, dozu oral veya İV 250- 2000 mg’ya kadar çıkarılabilir. Diürez 10- 20 dakikada başlamakta olup 1.5 saatte zirve düzeyine ulaşmaktadır, toplam etki süresi 4-5 saattir.
80 mg İV bolus; 4 saatlik idrar <2 Lt ise: **"diüretik rezistansı"**. Dozu ve infüzyon hızı aşağıdaki gibi artırılır.
Furosemid dozu: 100 mg İV-bolus; (+) 40 mg/saat devamlı infüzyon. Her 12 saatte dozu, idrar çıkışı en az 100 mL/saat olana kadar iki katına çıkarılmalı (maksimum: 169 mg/saat).
- ▶ **Hidroklorotiyazid:** KKY’de 25-100 mg tercih edilmektedir, etki süresi 16- 24 saattir.
- ▶ **Levosimendan:** Kontraktiliteyi artırarak dolum basınçlarını düşürür (kalsiyum duyarlılığını artırarak), ayrıca periferik vazodilatör etkiye de sahiptir (potasyuma duyarlı kanallar ile). **Yükleme dozu; 24 mic/kg/10 dakika; (+) 0.1 mic/kg/dk devamlı infüzyon.**

Mortalitenin düşürülmesi ve sağ kalımın artıp, uzatılmasının temelinde; uygulanacak tedavi ile sistemik doku perfüzyonun sağlanması ve korunması yatmaktadır. Akut dekompanasyon akut ve kronik dönemde üzerinde durulması gereken diğer önemli tedavi parametresidir. Özellikle akut dekompanasyonda çoklu tedavi girişimi uygulandığında hastanın hastane mortalitesi etkili olarak düşürülebilir, sağ kalım şansı artırılabilir.

Diğer objektif tedavi, KY’nin klinik bulgularının azaltılmasıdır. Konjestif ve oligürik AKY hastalarında Vücut ağırlığının azaltılması ve/veya diürezin artırılması, tedavinin faydalı etkileridir. Oksijen saturasyonu, böbrek ve/veya serum elektrolitleri ve karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi tedavinin anlamlı amaçlarıdır.

- Plazma BNP konsantrasyonu hemodinamik iyileşmeyi yansıtır ve düşmüş düzeyi faydalıdır.
- Tedavinin prognoza faydalı etkileri İV vazoaktif tedavinin, hastanede yatış süresinin kısalması ve yeniden yatış oranının azalmasını da içermektedir.

ADKY’de kullanılan başlıca intravenöz tedavileri ve tedavi indikasyonları **Tablo 23** ve **Tablo 24’**de sunulmuştur. ADKY’de akut medikal tedavide intravenöz yol tercih edilmelidir, ilaçlara yüksek biyoyararlılık ve etkinlik ve güvenlik açısından daha iyi kontrol sağlar.

- **2009-AHA tavsiyeleri:** Hipoksemi ile ilgili semptomları azaltmak için oksijen verilmeli.

Dekompanasyon ve hipoperfüzyon ile ilişkili azalmış idrar çıkışı ve şokun diğer göstergeleri bulunan hastalarda hızla girişim yapılmalı.

- Hipotansiyon ile ilişkili hipoperfüzyon ve yükselmiş kalp dolum basınçlarının kanıtları olan hastalarda,

sistemik perfüzyonu ve son-organ performansını sürdürmek için İnotropik veya vazopressör ajanlar verilmeli.

- Solunum sıkıntısı ile bozulmuş perfüzyonda, intrakardiyak dolum basınçları klinik değerlendirme ile belirlenemiyenlerde, tedaviyi yönlendirmek için invazif hemodinamik kullanılmalı.

Kulp- Diüretikleri

Diüretikler idrarı meydana getiren renal patofizyolojik mekanizmaları değiştirerek sodyum eksresyonu ile idrar akımını artırır. Diüretik tedavisi, semptomatik konjestif kalp yetersizliği tedavisinde ilk seçenektir, günümüzde sıklıkla ACEİ’ler ile kombine edilmektedirler.

- Konjestif kalp yetersizliğinde Kulp- diüretiklerinin tercih edilme sebepleri: (1) aynı derece natriürezde sıvı klirensi diğer diüretiklere göre daha üstündür. (2) ağır kalp yetersizliğinde renal fonksiyonlar bozulsada dahi kulp- diüretikleri etkilidirler. (3) Diüretik cevabı, dozu artırıldıkça yükselir.

Henüz daha hafif KY’de, başlangıç tedavisinde tiyazidler özellikle altta hipertansiyon bulunuyorsa tercih edilebilir.

Üç major diüretik grubu bulunmaktadır: Kulp- diüretikleri, tiyazidler ve potasyum tutucu diüretikler. Her tip diüretik nefronun farklı bölgelerinde etki yapmaktadır. Diüretik refrakterliğinde tercih edilen **"Ardıl nefron blokajı"**; üç diüretiğin farklı nefron bölgelerine etki ederek meydana getirdikleri diüretik etkidir (bakınız Bölüm 1.2).

TABLO 24. ADKY'de tedavi parametreleri ve indikasyonları

► **PULMONER KONJESYON:**

- **Diüretikler** - Endikasyonları:
Sıvı retansiyonu, dispneyi azaltmak için (S- I, B).
- **Vazodilatörler** - İndikasyonları:
Dispneyi azaltmak için,
Pulmoner konjesyon (S- I, B; Nitrogliserin).
Hipertansiyon (S- I, C; Nitroprussid).

► **MEKANİK VENTİLASYON:**

- **CPAP/NIPPV** - İndikasyonları:
Akut pulmoner ödem ve hipoksemi (S- IIa, A).
Entübasyon ihtiyacını azaltmak için.
- **Entübasyon ile Mekanik Ventilasyon** - İndikasyonları:
Medikal tedavi ve CPAP'a cevapsızlık (S- IIa, C).
Post kardiyak Arrest.

► **HİPOTANSİYON/DÜŞÜK DEBİ:**

- **Dopamin** - İndikasyonu:
Hipotansiyon (S- IIb, C).
Periferik hipoperfüzyon.
- **Dobutamin** - İndikasyonu:
Hipotansiyon (S- IIa, C). (SKB <85 mmHg hariç)
Periferik hipoperfüzyon.
- **Levosimendan** - İndikasyonu:
Ciddi hipotansiyonu olmayan, semptomatik düşük kalp debisi (S- IIa, B).
- **Norepinefrin** - İndikasyonu:
Dobutamine ve dopamine refrakter şiddetli hipotansiyon.
- **Kardiyak Glikozidler** - İndikasyonu:
Taşikardinin sebep olduğu kalp yetersizliği.

► **MEKANİK DESTEK CİHAZLARI:**

- **İABP** - İndikasyonu:
Reversibl sebebi olan Şok (S- I, B).
- **Ventriküler Yardımcı Cihaz** - İndikasyonu:
Medikal tedaviye cevap vermeyen reversibl sebebi olan Kalp Yetersizliği (S- IIa, B).
- **Ultrafiltrasyon veya Diyaliz** - İndikasyonu:
Aşırı sıvı retansiyonu olan seçilmiş hastalar (S- IIb, B).

İndikasyon Tavsiyelerinin Sınıflaması (S-) ve Kanıt Düzeyleri:

Sınıf- I (S- I): Genel olarak kanıtlar veya/ fikir birliği ile uygulanacak girişim veya tedavi faydalı etkili ve gereklidir (Fayda >>> Risk).

Sınıf- II (S- II): Tedavi ve girişimin etkinliği ve faydası için farklı ve tartışılabilir fikirler bulunmaktadır. **S- IIa:** Kanıtlar ve görüşler fayda/etkinlik lehinedir (Fayda >> Risk).

S- IIb: Etkinlik veya/ fayda kanıtlar ve görüşlerle daha az desteklenmektedir (Fayda >> Risk).

Kanıt düzeyleri, A: Veriler birçok klinik randomize çalışma veya meta-analizlerden sağlanmıştır. **B:** Veriler tek randomize çalışma veya non-randomize çalışmalardan elde edilmiştir. **C:** Uzmanların fikirbirliğine vardığı görüşleri.

(ESC Acute HF Guidelines, EHJ 2005;26: 384)

Potasyum tutucular luminal yüzeye taşınmalıdır; bu süreç renal yetersizlikte oluşan organik asitler tarafından bloke edilebilir, bu nedenle gittikçe artan dozlara ihtiyaç vardır, renal fonksiyonları azalanlarda tiyazid etkisi kaybolur.

Volum yüklenmesi, ADKY epizodlarının çoğunun patofizyolojisinin merkezindedir. Yükselmiş dolum basıncıları sonuç olarak kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının birçoğunun sorumlusudur. Özellikle Akut KY'nin başlangıcında kritik bakımın hedefi konjesyonu azaltmaktır. ADKY'deki hastaların çoğunda PKUB, 25 mmHg'den daha yüksek bulunmuştur. Hastanede sol ve sağ kalbin dolum basınçları düşürülen hastaların semptomları tipik olarak azalmıştır. BNP düzeyi gelişe göre çıkışta düşen hastaların tekrar hastaneye yatışları da anlamlı oranda azalmıştır. ADKY'de konjesyonun kritik ve dramatik klinik yansımalarından dolayı doktorlar diüretiklere çok güvenmektedirler; bu hastaların %90'nına kulp- diüretiği (%70'ine ise monoterapi olarak) verilmiştir; ikinci sıradaki en sık kullanılan ilaç ise nitratlardır.

Kulp- diüretikler, diüretik tedavinin "mihenk" taşıdırlar, özellikle azalmış glomerüler filtrasyon hızında diğer diüretiklere göre anlamlı olarak daha güçlü natriüretiktirler.

• *Uzman görüşüne göre; yüksek-doza İV furosemid kullanılması gerektiği durumlarda (80-200 mg gibi), devamlı furosemid infüzyonu bolusdan daha etkili olabilir, tek bolus tercih edilmelidir.*

• *Volum yüklenmesi ve kan basıncı yeterli düzeyde olan (SKB>85 mmHg) ADKY hastalarında İV furosemid verilmelidir; şayet dozu 80 mg'ın üzerindeyse devamlı infüzyon şeklinde kullanılmalıdır.*

Bununla birlikte, kulp-diüretikleri vazodilatör veya venodilatör tedaviler ile sıklıkla kombine kullanılmaktadır; aşırı diürez ve hipotansiyona bağlı renal disfonksiyonu önlemek için hasta yakından takip edilmelidir.

Non-Kulp diüretikleri kulp- diüretiklerinin tamamlayıcısıdır; örneğin metolozone natriürezisi artırmakta, hipokloromik asidozu düzeltmektedir, spironolakton ise potasyum kaybını durdurmaktadır.

Diüretik tedavi, aşırı volem yüklenmesi bulguları olan ADKY'nin tedavisinde en önemli role sahiptir. Ancak agresif kulp- diüretiği kullanımı ADKY prognozunu kötüleşmesine sebep olabilir, tipik olarak renal perfüzyonu ve glomerüler filtrasyonu azaltarak böbrek disfonksiyonunun ilerlemesine sebep olur. Bunlar ayrıca nörohümorale aktivasyonu kötüleştirerek RAAS sistemi de aktive eder (neticede A-II ve aldosteron salımı ile tuz ve su reabsorbsiyonuna sebep olur); ağır konjestif kalp yetersizliğinde İV bolus furosemid uygulamasından bir saat sonra arterolar vazokonstriktör etki meydana gelebilir. Kulp- diüretikleri, başta hipokalemi olmak üzere elektrolit bozukluğunu artırabilirler (özellikle tiyazid kombinasyonu ile).

- **2009-AHA tavsiyeleri:** Kulp-diüretikleri, KY ve anlamlı sıvı yükü olan hastalarda bu tedaviye acil-bölümde veya ayaktan-hasta kliniğinde başlanmalıdır.
- Tedavinin izlenmesi; sıvı alımı/ çıkışı ölçümü, vital bulgular, vücut ağırlığı ve sistemik konjesyon ve perfüzyonun bulguları ile yapılmalı.

- İV diüretik kullanımı sırasında ve KY ilaçları titre edilirken hergün elektrolitler, üre ve kreatinin kontrol edilmeli.
- Diürez yeterli değilse diüretik tedavi şiddetlendirilmeli (daha yüksek dozda diüretik kullanmak veya ikinci bir diüretik eklenmesi veya sürekli İV diüretik infüzyonu kullanmak).
- Hastalarda İV'den oral diüretiklere geçmek, dikkat bedilmesi gerekenler: (1) Dozunun ayarlanması, (2) elektrolitlerin izlenmesi, (3) sırtüstü yatar ve ayakta kan basıncı, elektrolitler ve KY'nin semptom/bulguları değerlendirilmeli.

Ultrafiltrasyon

ADKY hastalarında, en fazla umut bağlanan yeni tedavi seçeneğidir (bakınız Bölüm 1.2). Periferik veno-venöz ultrafiltrasyon ile İV diüretik tedaviye göre daha fazla sıvı atılmasına sebep olmuş, BNP düzeyinde ise daha fazla düşüş sağlanmıştır. Ultrafiltrasyon ile İlk 48 saatte diüretik tedaviye göre vücut ağırlığında azalma daha etkili olmuş, hastanın vazoaktif ilaç ihtiyacı ve hastaneye tekrar yatışı azalmıştır.

ADKY Tedavi Seçenekleri ve Pratik Tavsiyeler

Furosemid: Etki mekanizmaları; diürez ve preloadu düşürmek. Volum yüklenmesi ile sol veya sağ ventrikül dolum basınçları yükselmiş hastalarda kullanılmalıdır.

- **Dozu;** İV infüzyon dozu sıklıkla hastanın genellikle evde kullandığı dozun iki katıdır, idrar çıkışına göre dozu ayarlanmalıdır, ağır konjesyon veya diüretik rezistansı durumlarında gerekiyorsa devamlı furosemid infüzyonuna geçilmelidir (5-40 mg/saat). Konjesyonlu "nemli ve sıcak" ADKY hastalarında diüretikler tedavinin temelidir (**Tablo 23**).

Ultrafiltrasyon: İşlemin mekanizması; vucuttaki serbest suyu atmak için veno-venöz filtredir. Volum yüklenmesini tedavi etmek için kulp-diüretiklerine alternatiftir.

- **AHA tavsiyesi:** Medikal tedaviye cevap vermeyen refrakter konjesyonda ultrafiltrasyon düşünülmelidir (Sınıf IIa indikasyon).

Uygulaması: Ultrafiltrasyon/hemofiltrasyon sistemi; sıvının alınma (çekilme) hızı; klinik değerlendirmeye, yeterli kan basıncı ve sistemin kapasitesine göre göre planlanmalıdır.

Nitrogliserin: venodilatasyon ile preloadu düşürmekte koroner vazodilatör etkisi ile kan basıncı ve koroner iskemiyi azaltmaktadır.

- **İndikasyonu:** Kan basıncı optimal olan, kardiyak iskemili, volum yüklenmesi ve semptomlu konjesyonu bulunan hastalar. Kan basıncı normal olan ADKY'de pratikte beklenenden daha az kullanılır.

- **Dozu:** önce, sublingual nitrogliserinden 1-2 sprey (0.3-0.8 mg), her 3-5 dakikada, daha sonra devamlı İV infüzyona geçmeyi düşünmeli; kan basıncı kontrolünde her 3-5 dakikada infüzyon dozu 5-20 micg/dk artırılmalı.

Nitroprussid: Arteriyoller vazodilatasyon ile adterload'u düşürmektedir.

- **İndikasyonu;** şiddetli hipertansiyon veya normal kan basıncı mitral kapak regürjitasyonlu akut KY'de. Devamlı İV infüzyon önce 0.3 micg/kg/dk. başlanmalı. Kan basıncına göre dozu titre edilip ayarlanmalı (maksimum doz: 10 micg/kg/dk). ADKY hastalarının birçoğuna nitroprussid yerine nitrogliserin kullanılmaktadır.

Pozitif basınçlı ventilasyon: Pozitif intratorasik basınç preload'u düşürür.

- **İndikasyonu;** volum yüklenmesi ile birlikte dispne ve hipoksemide. Uygulama; devamlı pozitif hava-yolu basıncı (CPAP) 5-20 cm H₂O basıncında. ADKY ve akut solunum sıkıntısında kısa süre kullanılması düşünülmelidir (saatler).

Morfin: Venodilatör olup preload'u düşürmektedir. Dozu; İV, bolus 2-4 mg. Etkinliğini gösteren kanıt yoktur. ADKY'ni ikinci- sıradaki tedavi seçeneğidir.

İno-dilatörler: Dobutamin, Levosimendan; inotrop, kronotrop, sistemik, pulmoner vazodilatör etkiye sahiptir; yukarıdaki tedaviye cevap vermeyen renal fonksiyonları bozulmuş akut KY'de kullanılmakta (**Tablo 23**). Dobutamin, dozu; 2-20 micg/kg/dk İV. Kalp debisi ileriderece bozulmuş hastalarda kısa süre kullanılmalı; uzun dönemde aritmi ve ölüm riskini artırabilir.

Vazopressör-İnotroplar: Dopamin, norepinefrin. İnotropik, kronotropik, vazokonstriktör.

- **İndikasyonu;** düşük kan basıncı ile birlikte şokta, düşük dozda dopamin kardiyo-renal sendromda indik edilir. Dopamin; 1-50 micg/kg/dk. İV. Norepinefrin; 0.01-0.4 micg/kg/dk. İV (**Tablo 19**). Tek başına kalp yetersizliği ile artmış sistemik vasküler rezistans yasaklanmalıdır.

Fakat ADKY'de sistemik direnç düşük ise kullanılabilir (sepsiste sistemik inflamatuvar cevabın aktivasyonu veya total dolaşım kollapsı gibi durumlarda).

AHA Tavsiyesi:

- *Konjesyonu olan/olmayan ağır sistolik disfonksiyon ve düşük kalp debisi kanıtları bulunan, kan basıncı düşük hastalara perfüzyonu ve son organ performansını idame ettirmek için inotropik ilaçların verilmesi düşünülmür (Sınıf IIb indikasyon).*
- *Akut KY'de normotensif hastalarda düşük organ perfüzyonunun bulguları olmayanlara iv. inotroplar tavsiye edilmez (Sınıf III indikasyon).*

AKUT KY: NÖROHORMONAL-RENAL MEKANİZMALAR VE TEDAVİSİ

AKUT KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMU (AKYS)

AKYS, hastaneye yatışı ve mortaliteyi öngörmektedir. Düşük riskli hastalar da etkin olarak tedavi edilmeli ve hastaneden erken çıkarılmalıdır. Yüksek risklilerde ise yoğun ve özelleştirilmiş bakım faydalı olabilir.

Bu tabloda hastalığın tabakalandırması, nörohormonal aktivasyonun derecesi ve SV disfonksiyonunun ciddiyetine dayanmaktadır. Hastalığın merkezinde rol oynayan hemodinamik patern (pulmoner kapiller basınç ve sağ ventrikül fonksiyonu) klinik parametrelere göre rölatif olarak daha önemlidir. Pulmoner arter kateteri, tedavinin monitorizasyonu ve uygun tedavi cevabına hızla karar verilebilmesi, ve daha ötesi yardımcı ventriküler cihaz veya replasman tedavilerinin doğru indikasyonu için önemlidir.

- AKYS'de (Akut KY sendromu) hastalığın seyri ve prognozunda çok önemli üç ana indikatör vardır. Bunlar: (1) Miyokardiyal hasar (troponin ile ölçülmekte), (2) renal disfonksiyon (renal kreatinin ve BUN'da artma, serum sodyum düzeyinde düşme) ve (3) hemodinamik konjesyon (pulmoner kapiller uç basınç veya NT-proBNP ile ölçülmekte). Bu üç hedef uzun- dönem prognozda daha önemlidir ve ayrıca tedavinin hedefleridir.

Günümüz tedavileri semptomları düzeltirken (diüretikler) renal fonksiyonu kötüleştirmektedir, benzer şekilde pozitif inotropiklerde hemodinamikleri düzeltirken (kardiyak indekste artma), miyokardiyal hasara yol açmaktadır.

AKYS hastalarının yarısında akut koroner olay olmasına rağmen gelişte kardiyak troponin düzeyi yükselmiştir (bakınız Bölüm-1.3). Troponin düzeyi yükselmemişlere göre bunların hastaneden çıkıştan 60 gün sonraki mortalitesi 2- kat, bu dönemde tekrar yatış oranı 3- kat artmıştır.

- AKYS ile yatırılan hastalarda renal disfonksiyonun ciddiyeti hastane ve hastane- sonrası mortalitede önemli prognostik bilgiler sağlamaktadır; şiddetlenmiş renal disfonksiyon (**tanımı:** serum kreatinin konsantrasyonunun $\geq 25\%$ artması, ≥ 2 mg/dL'ye kadar), yoğun tedaviye giden hastaların en az %20-30'da meydana gelmektedir. Renal fonksiyonun kötüleşmesinin gelişmesi artmış ölüm riski, daha uzun hastane yatışı ile anlamlı olarak ilişkilidir. Bozulmuş

renal fonksiyon hastaneye yattıktan sonra taburcu edilen hastalarda tekrar yatış olasılığını artırmıştır.

AKYS ve sistolik disfonksiyon ile hastaneye yatırılanların yaklaşık %20'sinde hiponatremi bulunmuştur (sodyum <126 mEq/L), bu hastaların hastane içi ve hastaneden çıktıktan sonraki mortaliteleri yüksektir, tekrar yatış ile kombine edilmiş mortalite oranları ise %30 yükselmiştir.

Kısacası, AKYS'de hastaneye yatışların büyük bölümü düşük kalp debisi yerine klinik konjesyona bağlıdır. Hastalarda semptomlar ve bulgular oluşmadan günler ve haftalar önce hemodinamik konjesyon gelişir.

Konjesyon, SV duvar stresini artırmakta ve böylece norohormonal aktivasyona katkı sağlar. Konjesyon SV remodelingine sebep olabilir, bu suretle KY'nin progresyonuna yardımcı olur. AKYS hastasında pulmoner konjesyon, prognostik büyük öneme sahiptir; mortalite ve morbiditenin herikisinde önemli öngörenidir. Sonuçta konjesyon, AKYS hastasının değerlendirilme ve tedavisinin temel hedefidir.

AKUT KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMUNDA VOLUM YÜKLENMESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

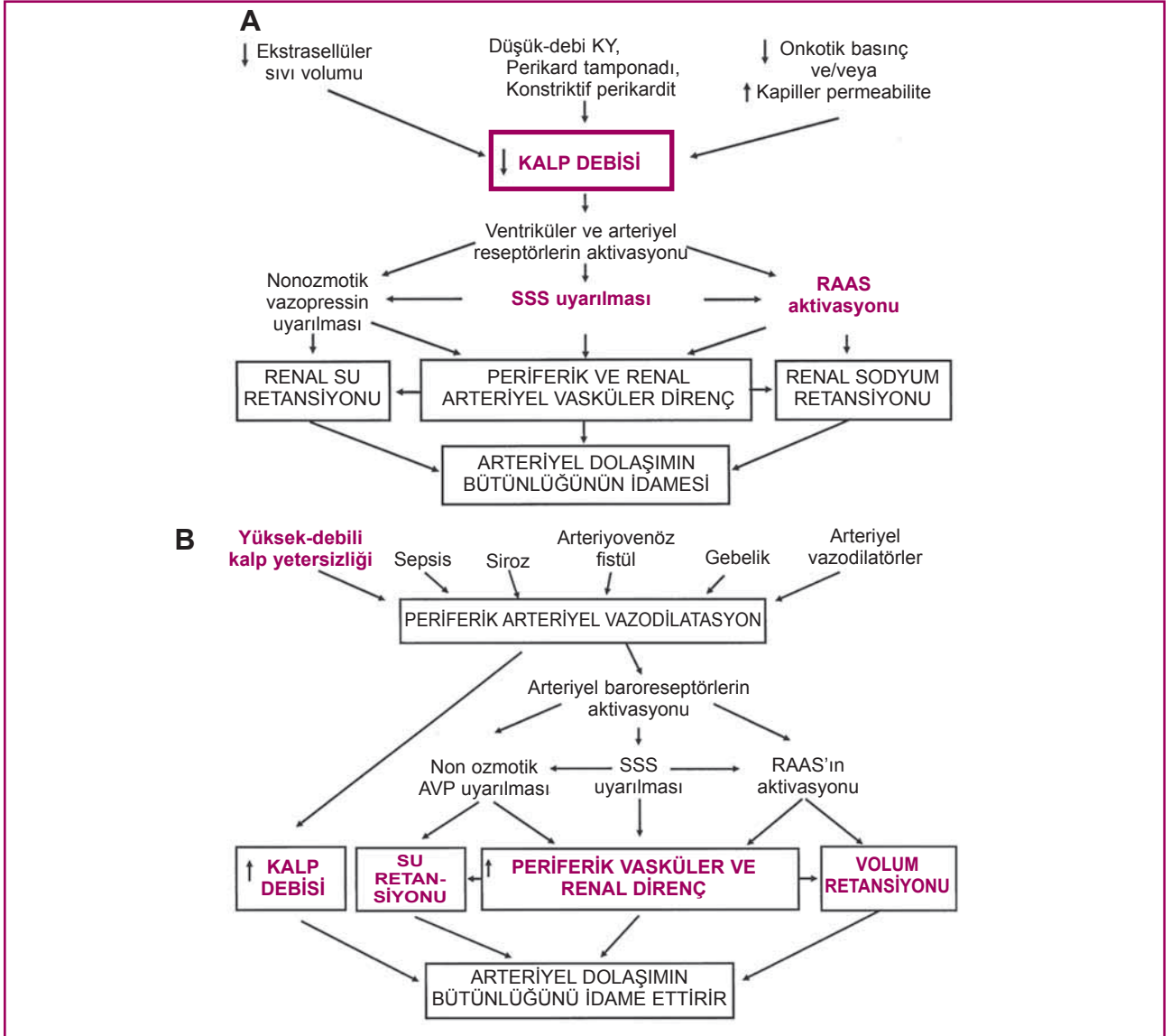
Akut KY'de Renal Sodyum ve Su Retansiyonunun Patofizyolojisi

Akut KY hastasında, renal su ve sodyum retansiyonu volum yüklenmesi meydana getirerek total kan volümünün artmasına sebep olmaktadır.

Normal kişilerde, yükselmiş total kan volumu, renal sodyum ve su ekskresyonunda artma ile birliktedir. AKY'de ise, total kan volumundan bağımsız, arteriyel dolaşımın bütünlüğünden dolayı tersi olmaktadır; renal sodyum ve su ekskresyonunun primer belirleyicisi etkili arteriyel dolaşımdır (sistemik perfüzyon, kalp debisi).

Hesaplanmış total kan volumunun sadece %15'i arteriyel dolaşım tarafındadır, böylece; total kan volumu primer olarak venöz dolaşım volumunun genişlemesi ile artmaktadır. Kalp debisinin düşmesi arteriyel dolaşımın az oluşuna sebep olmaktadır (**Şekil 18**). AKY'de oluşan sodyum ve su retansiyonu birçok mediyatörü harekete geçirmektedir. Normal kişilerin saksine, AKY'li hastalar aldosteronun renal sodyum tutucu etkisinden yeteri kadar kaçamazlar, ayrıca bunlarda natiüretik peptidlere karşı renal direnç gelişmektedir.

Proksimal tubuluslarda artmış sodyum reabsorbsiyonu sonucunda aldosteron ve natiüretik peptidlerin etki yeri olan toplayıcı kanallara ulaşan sodyum miktarı azalır (AKY hastalarında arteriyel az oluş ve nörohumoral aktivasyona sekonder gelişen renal sonuçlar). AKY hastalarında, azalmış distal sodyum sunumu, aldosteronun sodyum tutucu etkisinden kaçışın bozul-



ŞEKİL 18. (A) Düşük kalp debisine sekonder arteriyel az doluma cevap nörohumoral aktivasyon. (B) Periferik arteriyel vazodilatasyona sekonder rölatif arteriyel az-doluma Nörohumoral aktivasyon cevabı (The American Journal of Medicine 2006;119:s11-s16).

masına ve natiüretik atriyal ve ventriküler peptidlere karşı direnç gelişmesine katkıda bulunur (bakınız Bölüm 1.4).

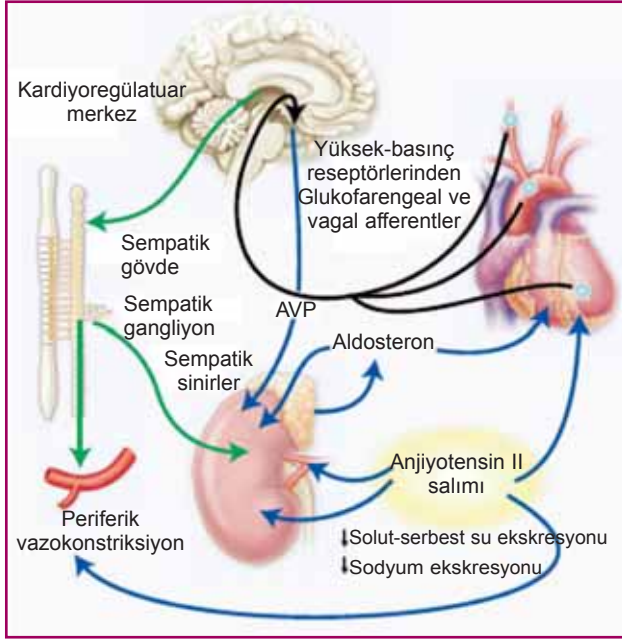
Arteriyel az doluş sırasında, arteriyel baroreseptör dolgunluğunun azalması, SSS'de artmış adrenerjik boşalma ile ilişkilendirilmiştir; sonucu artmış RAAS aktivasyonudur (Şekil 19). Adrenerjik stimülasyon ve hem de proksimal tubulus endotelinde A-II'nin aktive ettiği reseptörlerin artması sodyum reabsorpsiyonunu artırır ve toplayıcı kanallara sodyum sunumunu azaltır. A-II ve aldosteron düzeylerinde yükselme kardiyak remodeling ve fibrozu da artırır.

KY'de nörohumoral aktivasyonun diğer sonuçları; baroreseptörlerin- yönettiği AVP'nin (Arginin Vazopressin) non-ozmotik salımıdır (bakınız Bölüm 1.4).

Non- ozmotik AVP stimülasyonu, AVP'nin ozmotik düzenlemesinden daha önemlidir ve AKY'de hiponatremiye sebep olan major faktördür. Toplayıcı kanallardaki vazopressin "V2" reseptörlerinin ("akuaporin-2" su kanallarının yönettiği antidiürez) aktivasyonuna ilave olarak, vasküler düz kas hücreleri üzerindeki vasküler "V1a" reseptörlerin de non-ozmotik AVP salımı ile aktive olur (Şekil 20).

Kalp Yetersizliğinin Fizyopatolojisi

Mİ, primer miyokard hastalıkları, veya basınç yüklenmesi gibi değişik mekanizmalar kalp yetersizliği ile sonuçlanan SV remodelingi ile bozulmuş miyokardiyal kontraksiyon ve/veya relaksasyon meydana getirebilir (bakınız Bölüm 1.4). Darlığı olan koroner arter hastalığı



ŞEKİL 19. SV, sinus karotid ve aort kemerinde boşaltıcı (unloading) yüksek-basınç baro-reseptörleri (mavi çemberler); afferent sinyaller meydana getirir (siyah oklar), bunlar beyinde düzenleyici merkezleri uyarırlar, sonucunda SSS'nin afferent yolları aktive olur (yeşil oklar). SSS arteriyel az doluman nörohumoral vazokonstriktör cevabının primer tamamlayıcısı görünmektedir.

Renal-SSS aktivasyonu renin salımını uyarır, böylece birlikte RAAS'ı aktive eder. Hipotalamusta supraoptik ve paraventrikülerin sempatik uyarılması, AVP'nin nonozmotik sentezi ve salımı ile sonuçlanır. Sempatik aktivasyon aynı zamanda anjiyotensin-II gibi periferik ve renal vazokonstriksiyona sebep olur, bebrek üstü bezinden Anjiyotensin-II, Aldosteron salımını uyarır ve kardiyomiyositlerin remodeliniğine el olarak tubular sodyum reabsorbsiyonunu artırır.

Aldosteron kardiyak fibrozu artırır ve toplayıcı kanallarda sodyum reabsorbsiyonunu ve potasyum ve hidrojen iyonlarının ekskresyonunu artırır. Mavi çizgiler dolaşan hormonları gösterir (The American Journal of Medicine 2006;119:911-6).

(KAH) SV disfonksiyonu ve sonuçta KY'nin major kaynağıdır.

KAH, KY'nin >70'inin sebebidir. Birçok olguda AMİ miyosit hasarı ve bunun sebep olduğu SV disfonksiyonu, kardiyak remodeling, fibroz ve normal miyokard kontraksiyonunun engellenmesinden sorumludur. Kalıtsal ve kazanılmış kardiyomiyopatiler de kalp fonksiyonlarını bozarak KY'nin klinik manifestasyonlarını meydana getirirler.

KY hastalarının ≤ %50'sinde sistolik fonksiyon korunmuştur; bu hastaların diastolik disfonksiyonu da bulunur, bunun başlıca sebepleri: Hipertansiyon, diyet bettir.

Yükselmiş dolun basıncı, düşmüş kalp debisi, aşırı vazokonstriksiyon ve bozulmuş natriürez ve diürez volum yüklenmesi ile sonuçlanan sürecin KY'nin uzun

dönemde tesis etmiş patofizyolojik parametreleridir. Bozulmuş kalp debisi ve nörohumoral aktivasyonun katkısı ile normal volumun idame ettirilememesi, volum yüklenmesi ve miyokardiyal disfonksiyonu şiddetlendirmektedir.

AKY'de Nörohumoral Aktivasyon ve Volum

KY'de, kardiyorenal, hemodinamik ve nörohumoral mekanizmalar; hastalığın ağırsif ve en sonunda hastalığın güçsüzleştirici, kötüleştirici doğası kabul edilmektedir. Yükselmiş volum ve basıncın neden olduğu kardiyorenal ve hemodinamik bozuklukların AKY'ye katkıda bulunduğu kabul edilmektedir.

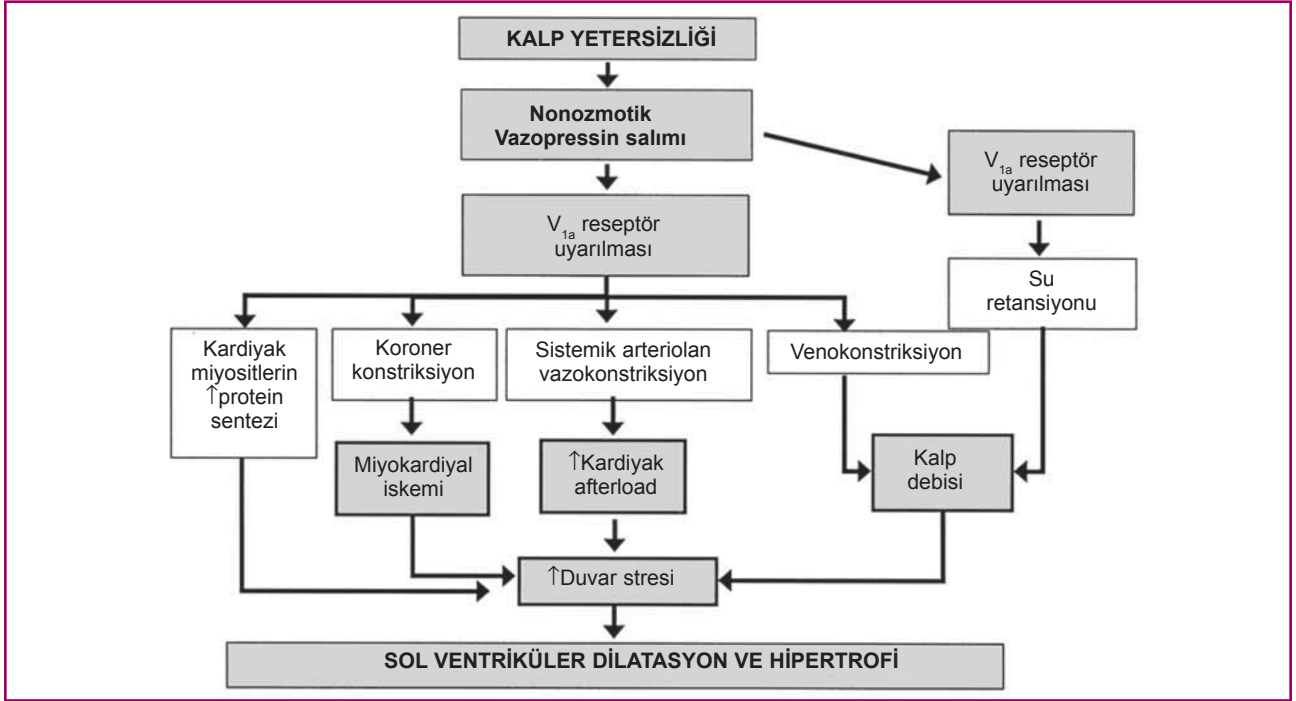
Altta yatan nörohumoral süreç ve kaskadlar, volum durumunu düzeltmek için kullanılan diüretiklere ve hemodinamikleri düzeltmek için vazodilatörlere rağmen, en sonunda KY oluşturan hastalığın nörohumoral kaçınılmaz fizyopatolojik sürecinden sorumludur (Bölüm 1.4).

AKY'de azalmış kalp debisine fizyolojik cevap olarak hormonal RAAS ve SSS sistemleri aktive olmaktadır. RAAS'a cevap olarak SV disfonksiyonlu hastaların sol ventrikülünden aldosteron ve ACE'nin ikisinde salınmaktadır (özellikle hasarlı dokuda ACE artırılarak düzenlenir). Nörohumoral aktivasyon direk olarak periferik vasküler rezistans ve afterloadu artırır. Nörohumoral aktivasyon ile preloadu yükselterek AKY'nin volum değişikliklerini şiddetlendirir; sodyum, potasyum, ve sıvı retansiyonu artır.

Nörohumoral aktivasyon, taşikardiyo-miyopati ve sebepleri değişik çeşitli taşikardileri de meydana getirir.

Taşikardinin başlaması sıklıkla zararlı bir fizyopatoloji çemberi yaratır: Anormal miyokardiyal kalsiyum siklusu ve kısalmış diyastolik dolun zamanının sebep olduğu şiddetlenmiş volum yüklenmesi, nörohumoral aktivasyon ve miyokardiyal disfonksiyonu meydana getirir. Nörohumoral aktivasyon, direk olarak kardiyak remodeling ve miyokardiyal hastalık sürecine etki ederek miyokardiyal disfonksiyona katkıda bulunur. Anjiyotensin- II, miyosit hipertrofisi ve fibrozunu stimüle ederek miyokardiyal remodelingi direk olarak etkiler; kontraktıl fonksiyonun daha fazla bozulmasına sebep olmakta, bu mekanizma, tehlikeli siklusu tetikler: Nörohumoral aktivasyon, remodeling, ve hastalığın progresyonu. KY'nin hastalık durumu ve yaşam beklentisi nörohumoral aktivasyonu bloke eden ilaçların (ACEİ ve Beta- blokerler) uzun süre kullanılması ile düzeltilmiştir.

- Nörohumoral mekanizmaların volum yüklenmesi ve miyokardiyal remodeling (hipertrofi ve fibroz) üzerindeki etkilerine, karşı- düzenleyici cevap; natriüretik peptidlerin aktivasyonudur.
- Natriüretik peptidler: Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin-tipi natriüretik peptid (BNP).



ŞEKİL 20. V1 ve V2 reseptörleri üzerinde vazopressinin etkileri; preload ve afterload'u artırarak ve miyokardiyal iskemi ve remodelinge sebep olarak kardiyak fonksiyonu kötüleştirebilir (The American Journal of Medicine 2006;119(12A):S11-S16).

Bunların etkisi; vasküler düz kas hücrelerini gevşeterek kan basıncını ve ventriküler preloadu düşürmektir. Bu peptidler vazodilatasyon, natriürez ve diürezi artırmaktadır, sonuçta nörohormonal aktivasyonun sebep olduğu volem yüklenmesi düzelir.

BNP infüzyonu ile KY'de SSS inhibisyonunu işaret eden norepinefrin boşalımı azalmış, renal sempatik aktivite yeniden düzenlenmiştir.

Fizyolojik düzeylerde, natriüretik peptidlerin bu faydalı etkileri, KY'nin progresyonu ile nörohormonal aktivasyonun devam ettirilmesi sonucunda hızla bastırılır. Bu durum natriüretik peptidlere rezistans gelişmesi ve KY'nin progresyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Natriüretik peptidlerin klirensi böbreğin ihtiva ettiği birkaç mekanizma sonucunda olmaktadır, bunlar: Nötral endoperoksidazlar ile parçalanma, NPR- C klirens- reseptörlerine bağlanma, vglomerüler filtrasyon ile klirensi. Natriüretik peptidin etki ettiği toplayıcı- kanallara distal sıvı sunumunun azalması natriüretik peptid rezistansı ile ilgili görünmektedir. Diğer olasılıklar; NPR- A reseptör down- regülasyonu (azaltarak-düzenleme), NPR- C (Natriüretik peptid-C) reseptörleri tarafından artırılmış klirensi, nötral-endopeptidazlar ile artmış parçalanması, fosfodiesterazların (çoklu ilaç direncinden sorumlu) up-regülasyonu sonucunda (artırarak düzenleme) BNP'nin değişmiş şekli ile KY'de azalmış

biyolojik aktivitesi. Dışardan BNP verilmesi de rölatif direnç gelişmesine sebep olmaktadır.

Pulmoner AKY sendromunda Pulmoner Kapiller Uç Basıncı (PKUB) ve Volem Yüklenmesi: PKUB, KY hastasının semptomları, volem durumu ve kardiyovasküler riski ile direkt olarak uyumaktadır.

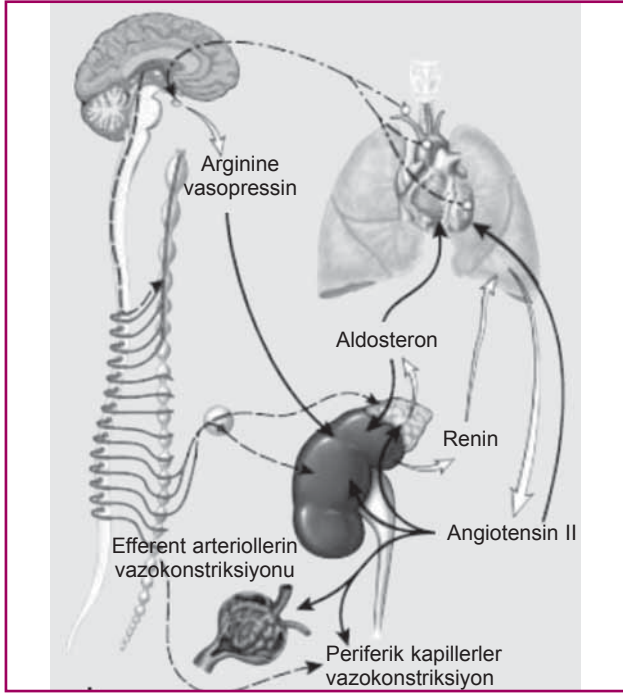
AKY sendromunda (AKYS) sistolik veya diyastolik fonksiyonun azalması ve kardiyak debinin düşmesi ve SV dolum basınçlarının yükselmesine bağlı sistemik vasküler direnç akut artar. AKYS'nin bu etkileri klinikte manifestasyonlar ile ortaya çıkar; akciğerlere intravasküler sıvının salınması ve dispne gibi KY konjesyonunun belirgin klinik semptomları.

PKUB, volemün izlenmesinde doğru ve değerli bir yöntemdir.

KALP YETERSİZLİĞİNDE SU-TUZ RETANSİYONU VE DİÜRETİK TEDAVİSİ

Kalp yetersizliğinin patofizyolojisine birbiri ile etkileşen birçok nörohumoral ve hücrel sistemler karışmaktadır (Şekil 21).

Patobiyolojik olarak önemli değişiklikler: Sempatik sinir sistemi (SSS), Renin- anjiyotensin- aldosteron sistemi (RAAS), vazopressin- ekseni ve endojen vazodila-



ŞEKİL 21. SSS'nin efferent yolu KY'de aktive olur. SSS aktivitesi periferik ve renal vazokonstriksiyona, sodyum ve su retansiyonuna katkı sağlar. Böbrek SSS'nin aktivasyonu anjiyotensin-II salımına yol açar, RAAS'ı uyarır. Sempatik uyarılma ekseninde vazopressin salımını harekete geçirir ve su retansiyonu ile hiponatremiye neden olur. Anjiyotensin-II güçlü vazokonstriktör gibi hareket ederek, böbrek üstü bezinde Aldosteron salımını uyarır ve sodyum retansiyonunu artırır. Aldosteron toplayıcı kanallardan sodyum reabsorpsiyonunu artırır (Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73:s2-s7).

tör/diüretik yollar. Bu karışıklık mekanizmaların renal ve tubuler düzeyde etkilerine yansımaktadır, buna bağlı olarak aşırı su ve tuz retansiyonu meydana getirirler.

KY'de tipik olarak oluşan nörohumoral olayların karışımı yatakbaşı belirsizliği meydana getirir; çünkü KY'de hiçbir nörohumoral yol tekbaşına rutin olarak dominant faktör değildir. Bu nedenle, farklı mekanizma üzerinden etki eden farklı sınıfta tedaviler neticede su ve tuz dengesini direk veya indirek olarak etkiler. Örneğin: Beta-adrenerjik reseptör antagonizmi, ACE inhibisyonu ve/veya aldosteron reseptör antagonizmi, natriüretik peptidler gibi.

Arteriyel Az Dolum

Kalp debisi ve periferik vasküler direnç ile idame ettirilen arteriyel dolaşımın durumu; KY'de sodyum ve tuz tutulumunun en önemli belirleyicisidir. Özellikle kardiyak debinin primer olarak düşmesi veya periferik vazodilatasyonun ikiside, arteriyel az doluma neden olur, bu durum nörohumoral refleksleri aktive ederek su ve tuz retansiyonunu provoke eder.

Bu birbirine bağlanmış olay ve gelişmeler, KY hastalarında plazma ve kan volumunun neden arttığını düşük veya yüksek kalp debisi ile ilişkisi olsun olmasın açıklamaktadır, kalp debisinin aksi olana (yükselene kadar) böbrek normal oldukça ısrarla su ve tuzu tutar.

KY'de artmış ekstrasellüler sıvı volumüne rağmen normal böbrek su ve tuz tutmaya devam etmektedir, bunun anlamı; volum düzenleyici sistemin sinyaline "yetersiz" cevabıdır. Sebebi; vasküler sistemdeki bazı algılayıcıların az uyarılması (vasküler az doluma bağlı) veya vücut sıvısını saptayan bazı süreçlerin yükselmiş dolaşım volumunu yeterli ve etkin algılayamamasıdır. Vasküler az dolum SV, aort kemeri, karotis sinüsü, ve afferent arteriyollerdeki baroreseptörler tarafından algılanmaktadır. Arteriyel az dolumun gelişimi sırasında bu reseptörlerin azalmış aktivasyonu kompensatuar nörohumoral cevaplar meydana getirir: SSS stimülasyonu, RAAS aktivasyonu ve vazopressinin nonozmotik salımı. Bu kompensatuar cevaplar periferik ve renal direnci artırarak ve su ve tuz retansiyonunu teşvik ederek dolaşımın bütünlüğünü korumaktadır.

GFR'nin Önemi

Su ve tuz ekskresyonunda, renal fonksiyonların düzeyi önemli bir belirleyicidir.

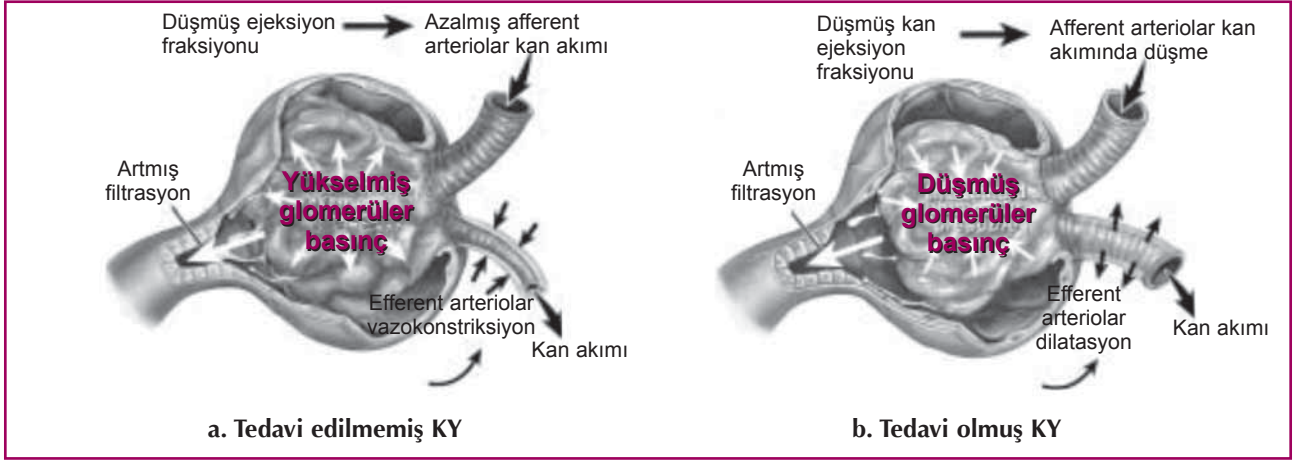
Sodyum ve su retansiyonunun temelinde, bu manifestasyon KY ilk ortaya çıktığında GFR'den başka elementler ile ilişkilidir. Ancak KY'nin progresyonu veya renal fonksiyon düzeyinde etkili ilaçların kullanımı ile ilişkili olarak zamanla GFR tedricen düşer, sodyum ve su tutulumu için daha kritik bir duruma gelir. Kreatinin değerleri, sıklıkla renal fonksiyon için iyi bir ölçü kabul edilmektedir.

- Olguların çoğunda "hakiki" renal fonksiyon, spesifik serum kreatinin değerinden elde edilen ve yaklaşık olarak hesaplanandan daha düşüktür.

Progressif renal hastalığı olan KY hastasında, genellikle diüretikler daha az etkilidir, süzölmüş sodyum yükü GFR'ye paralel düşmüştür.

Ayrıca, hemodinamik değişikliğin provoke ettiği geçici GFR değişiklikleri kulp- diüretiklerinin natriüretik cevabını azaltabilir. Örneğin: ACEİ tedavisi ile kan basıncının düşmesi, renal perfüzyon basıncını (ve GFR'yi) düşürür, bundan dolayı diüretik etkisi (diüretik infüzyonları bile) anlamlı derecede zayıflar, bundan sorumlu olası mekanizmalardan birisi: Bolus kulp-diüretiği tedavisinden sonra plazma kulp-diüretik konsantrasyonunda hızlı artışın tetiklediği RAAS'ın volumdan bağımsız aktivasyonudur.

- İlginç olarak, kulp- diüretikleri tarafından RAAS'ın aktivasyonu zararlı hemodinamik etkiler meydana getirebilir. Bu koşullar altında (diüretikle azalmış atım hacmi, etkin kan volumu, RAAS aktivasyonu ile artmış A-II ve norepinefrin düzeyi sonucunda);



ŞEKİL 22. Glomerül fonksiyonlarında anjiyotensin II'nin rolü: Tedavi edilmemiş hastalıkta, A-II salımı efferent arteriyolar konstriksiyona sebep olmaktadır. Glomerül yumağındaki kanı boşaltan arteriyolun (efferent) konstriksiyonu glomeruler basıncı yükseltir. Normal glomeruler filtrasyon hızını sağlar. ACEİ ve ARB ile tedavi edilen KY'de, azalmış afferent arteriyolar kan akımı ile efferent arteriyolar dilatasyon birlikte glomeruler basıncı düşürür (Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73:s2-s7).

kalp debisi, renal kan akımı ve GFR düşer; bu süreçte diüretiklerin tubuluslara ulaşımı azalır.

Renin- Anjiyotensin- Aldosteron Ekseni

Böbrek RAAS'ın tüm elementlerini ihtiva eder (Renin, ACE, doku kininaz-II, Aldosteron, AT₁, 2 reseptörleri gibi), bunlar Anjiyotensin- II (A-II) üretiminde fonksiyonel olarak birbirinden bağımsızdırlar. A-II'nin, kaynağı ne olursa olsun (otokrin veya parakrin), çoklu nefron segmentlerinde sodyum transportunda uyarıcı etkileri vardır. Bu etkinin yolu; proksimal tubulus ve kortikal toplayıcı kanallardaki plazma membranındaki anjiyotensin tip-1 reseptörlerine (AT₁R) bağlanarak olmaktadır. Sodyum transportunda AT₁R'lerin uyarıcı etkisinin aksine, AT₂R stimülasyonu ise artmış sodyum ekskresyonu ile bağlantılıdır.

KY'de AT-II fazlalığının ayrıca sodyum ve su tutulumunu etkileyen hemodinamik/hücrel etkileri vardır.

Bunlar; artmış afterload ile sistemik vazokonstriksiyon, efferent (postglomerular) arteriyolar vazokonstriksiyon, mesangial hücre kontraksiyonu, aldosteron ve endotelin konsantrasyonlarında artma, sodyum tutulumunda artma ve güçlü susuzluk uyarısıdır (KY'de tipik olan düşük serum osmolaritesine rağmen). A-II vazopressin ve aldosteron salımına da sebep olarak daha fazla su ve sodyum tutulumuna neden olur.

Lokal (organ içinde) RAAS aktivasyonu, bazen dolaşımda hormonal değişiklikler olmadan oluşan sodyum retansiyonunun açıklamasıdır.

Düşük-debili KY'de ACEİ veya ARB verilmesi renal fonksiyonu düzeltirken (sodyum ekskresyonuna da katkı sağlar), birlikte renal hemodinamiği kritik düzeyde olanlarda renal fonksiyonlarda bozulmaya sebep

olur (sodyum dengesi üzerine çok az etkisi vardır). Örneğin: Düşük-debili KY'nin tedavi edilmemiş şeklinde düşmüş EF ve ardından gelen azalmış afferent arteriyolar kan akımı lokalize A-II salımı için uyarıdır (Şekil 22a), bu uyarı, daha sonra spesifik olarak efferent arteriyolu (postglomerular) kasar. Efferent arteriyolar konstriksiyon ile glomerül içerisindeki hidrostatik basınç idame ettirilir (düşük akım durumuna göre korunmuş GFR).

ACEİ veya ARB verildiğinde, müteakiben A-II üretimi veya aktivitesi aniden düşer, sonucunda efferent arteriyollerde birdenbire dilatasyon oluşur (Şekil 22b) ve bu olay düşmüş kan basıncı ile kombine olunca, glomerül yumağındaki hemodinamik düzenleme (değişim) sonucunda hidrostatik basıncı ve glomeruler filtrasyon atılımı düşer.

- *GFR, sodyum ve su ekskresyonunun önemli "hakemi veya arabulucusudur".*

Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi

KY, özellikle kalp ve böbreklere yönlendirilmiş yükselmiş SSS aktivitesi ile karakterizedir. Bu nörohormonal aktivasyon başlangıçta sistemik kan basıncı ve vital organ perfüzyonunu idame ettirmeye yardımcıdır. Uzun dönemde "maladaptif"tir (kötü adaptasyon).

Artmış renal sempatik sinir aktivitesi; nefron boyunca renal tubular sodyum ve su absorpsiyonunu artırarak, idrarda sodyum ve su ekskresyonunu azaltır.

Renal vazokonstriksiyona bağlı olarak renal akım ve GFR azalır, Jukstaglomerular granular hücrelerden Renin salımının uyarılması ile RAAS saktivitesi artar. Sempatik aktivasyon, KY hastasında renal sodyum ve su tutulumunu teşvik eden birçok yardımcı mekanizmadan birisidir.

Kalp Yetersizliğinde Su Tutulumu

Su ekskresyonu; glomerul, proksimal tubulus, nefronun dilüsyon yapan segmenti ve distal tubulus ve toplayıcı kanallarda bir seri kordineli olaylar zinciri sonucunda olmaktadır.

Glomerul ve proksimal tubulus peşpeşe çalışarak, böbreğin dilüsyon yapan bölgesinde süreçlendirilen yerli izo-ozmotik ultrafiltratı sağlar.

Maksimal serbest su klirensi oluşturma kabiliyeti (idrar osmolaritesi yaklaşık 50 mOsm/kg), ultrafiltrat proksimal tubuluslardan geçerken başlar, bundan sonra gereken iki farklı eksenli sürecin fonksiyonudur: (1) Distal dilüe eden segmentlerin fonksiyonel olması, böylece sodyum ve klorid ultrafiltrattan çıkarılabilir. (2) Arginin- Vazopressin olarak da bilinen (AVP) ADH'nin (antidiüretik hormon) suprese edilmesi, distal dilüe edici bölgeler de serbest su üretilebilir (toplayıcı sistem tarafından sureabsorbe edilemez).

Bu faktörlerden bir veya daha fazlasının yetersizliği, dilüe olmuş idrarın oluşmasını engeller, progressif ekstrasellüler sıvı volumunda genişleme, hipo-osmolarite, ve dilüsyonel hiponatremiye neden olur.

- KY, maksimal dilüe olmuş idrarın ekskresyonu için gerekli olan mekanizmaların bazıları veya tümünün bozulmuş olmasına ve hiponatremiye yol açar.
- Bu dengesizlik, orta derecede KY'de çok az bulunur, zararlı bu mekanizmaların etkinliği düşük kalp debisi daha ağır hastalarda çok belirgindir.

- Ağır KY hastasında, dilüsyonel hiponatremi günde en az 1-2 L su alımı ile gelişebilir. Ciddi KY'de kalp debisindeki büyük düşüş hiponatreminin aniden gelişmesi için önemli bir mekanizmadır.

Kalp debisi düşünce renal kan akımı ve bunu takiben GFR takip eder (ikiside) düşer; distal nefronun dilüe edici distal segmentine su ve çözelti gelişi azalır, böbreğin dilüe olmuş idrar atımı bozulur. Aynı zamanda, dilüe eden bölgedeki su ve sodyumun daha fazlası proksimal tubulusta reabsorbe olur, sonucunda dilüe idrar üretimi daha fazla bozulur.

KY'de hormonal anormallikler, anormal su dengesinin önemli kolaylaştırıcılarıdır. RAAS, özellikle diüretik kullanıldığında KY'nin erken evresinde aktive olur. A- II, çoklu renal mekanizmalar ile su ve sodyum retansiyonunu kolaylaştırır (AVP, aldosteron salımı ve direk sodyum tutulumu ile). Bu mekanizmalar; efferent arteriyolar tonusu artırarak (filtrasyon fraksiyonunu yükselterek sodyum ve su absorpsiyonunu artırır) indirir, ve direk tubular etkiler sergiler. A- II, ayrıca beyinin susuzluk merkezini uyandır ve AVP salımına yol açar.

KY'de etkin arteriyel dolumun düşmesi baroreseptörlerin- yönettiği suprese olmuş AVP salımının bozulmasına, durmasına yardım eder.

Eksik AVP salımının kusurlu baroreseptör stimülasyonu hipoozmolar durumda onun inhibisyonunun en gel olduğundan, ağır KY'de dolaşımdaki AVP düzeyi yükselmiş olabilir. Bununla birlikte, AVP konsantrasyonu, KY hastalarında bir örnek yükselmiş değildir, hiponatremi bulunmasına rağmen, su tutan bu hormonun konsantrasyonu da plazmada hipo-osmolaritenin başlaması ile gerektiği gibi total suprese edilemez. Ancak bir grup KY hastasında su yüklenmesi sonucunda AVP uygun olarak azalmış olabilir.

Hiponatremide normalde yükselmiş AVP düzeyi, KY sendromu için karakteristik olan hiponatreminin temel faktörleri non-ozmotik mekanizmaları gösterir.

- *KY'de idrarın sodyum ve diüretik ekskresyon oranları arasındaki ilişki net değildir.*

KY'de Diüretiklere Refrakterlik

Normal kişilere göre idrarın sodyum ve diüretik ekskresyonu arasındaki ilişki KY hastalarında net değildir.

- Tipik olarak hafif-orta KY hastalarında, kulp- diüretiklerinin maksimal etkili dozlarında, saptanmış normalin 1/4-1/3'ü kadar cevap alınmaktadır. Daha ağır hastalıkta ise cevap daha da azdır.

- *KY'de kulp-diüretiklerine azalmış cevabın 3 sebebi:*

(1) KY proksimal tubulusta filtratın fazla absorpsiyonu ile karakterizedir.

- Bu fenomen, tubulusun kalın çıkan- bacağı ve distaline gelen filtratın çok azalmasına sebep olur, beklendiği gibi kulp veya tiyazid-tipi diüretikler burada etkilidir. Proksimal tubular filtratın reabsorpsiyonunu azaltan tedaviler nadiren de olsa diüretik cevaplılığını bir miktar yeniden sağlayabilir.

(2) Hastalık- durumuna spesifik etki. Henle- kulpu- nun kalın çıkan bacağına diüretik aktivitesi azaltılmıştır.

Muhtemel bir açıklaması, Henle- kulpunda $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ transporter aktivasyonunun değişmiş ekspresyonudur.

(3) Henlenin çıkan kalın bacağına filtre olmuş filtratın yükünü kontrol eden aktive olmuş mekanizmalar (aldosteron gibi); aksi durumunda; kalın çıkan bacadaki absorpsiyon kaçığı.

- Bu süreçlerin sonucunda oral veya İV yolla verilsin, tüm diüretiklere karşı refrakterlik gelişebilir. Furosemid ve metolazon gibi diüretiklerin absorpsiyonu öngörülemez, bunlar farklı tipte diüretik rezistansı ile ilişkilendirilmiştir; etkili diürez için gerekli plazma düzeyinin yetersizliği hızla kendini gösterir. Kulp- diüretiği Torsemid, hızla iyi absorbe olur, bu tip rezistan ile ilişkisi bulunmamıştır.

Diüretik Dozu Ayarlamasında Dikkat Edilecek Hususlar

İdrarla ilgili ilaçlar ve Kulp-diüretiklerinin natriüretik cevabını optimize etmek zaman almaktadır.

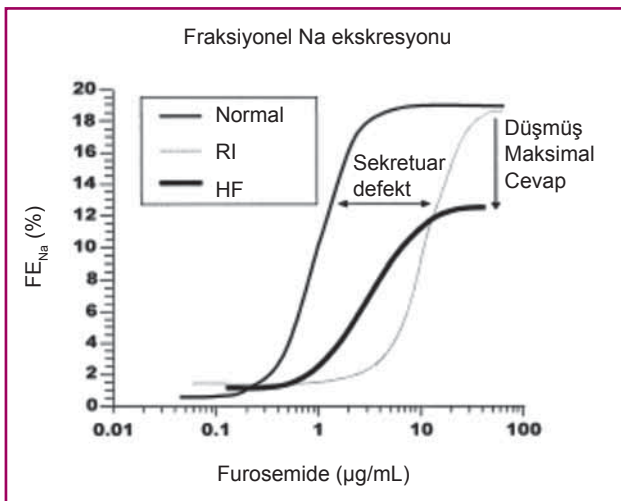
- İlacın sunumunun bu değeri (miktarı) “S” şeklindeki diüretik doz eğrisinin dik bölümünde bulunur; eşik konsantrasyonu (minimal etkili doz) ile plato konsantrasyonu (sunulan tubular diüretik değeri artışının ilave etki sağlamadığı dozun ötesi) arasında (Şekil 23).

Eşik değerini bulmak: KY’li hastalarda doz- cevap eğrisi tipik olarak aşağıya ve sağa doğru yer değiştirmiştir. Hastalığa- dayalı bu doz-cevabı kısıtlanması etkinin belirgin artmış eşiği ile ilişkilidir. Bu eşikte diüretik dozunun titre edilememesi KY tedavisinde sık görülen hatadır. Şayet bu sorun tanınamamışsa, yetersiz doz gün boyunca bilmeyerek tekrarlanır, her takip eden doz minimal öncekilerle alınan cevabı sürdürür.

- Daha tedbirli yaklaşım ise kulp- diüretik dozunu belirgin diüretik cevabı sağlanana kadar artırılarak titre edilmesidir. Doz ayarlama sıklığı (tekrarlanması), klinik ihtiyaca göre güvenle belirlenmeli.

Diüretik rotasyonu: Diüretik rezistansı olan hastalarda, sınıf içerisindeki kulp- diüretiklerinin rotasyonu yeterli cevabı sağlamanın bir başka anlamı olarak işaret edilmiştir. Furosemide refrakter olduğu düşünülen hastalarda Torsemid, Bumetanid veya Etakrinik asid verildiğinde, spontan diürezin olduğu tecrübe edilmiştir.

Bu fenomen kritik olarak test edilmemiştir. Bu şekilde diüretik rotasyonu yapıldığında, diüretik absorpsiyon oranı ve boyutu sınıf üyeleri arasında etkin değişim göstermiştir.



ŞEKİL 23. Börek yetersizliği (RI) ve kalp yetersizliğinin (HF) Furosemidin doz-cevap eğrisine etkisi. FE_{Na} = Fraksiyonel sodyum ekskresyonu. (The American Journal of Medicine 2006;119/22A: S26- S36).

- Alternatif olarak, intravenöz kulp-diüretikleri rotasyon yapıldığında düzeltilmiş hemodinamik durumun diüretik rezistansında sıklıkla diürezi yeniden sağladığı bildirilmiştir.
- *Diüretik- rezistansının üstesinden gelmek için, Kulp- diüretiklerinin rotasyonu önerilmektedir fakat test edilmemiş bir methodur*

Kronik Kulp-Diüretik Kullanımının Yapısal Etkileri

Yakın zamanda, dikkatler uzun-dönem diüretik tedavisini takiben distal tubuluslarda yer alan bir seri kompansatuar süreçlere odaklanılmıştır. Distal tubular hücreleri ve sodyum, Kulp-diüretiklerinin tekrarlayan etkisine maruz kalınca bu hücreler artmış hücresel sodyum reabsorbsiyonu ihtiyacını karşılamak için morfolojik adaptasyona giderler. Distal tubular sodyum absorpsiyonu arttıkça, $N^+ - K^+ - ATPaz$ pompa sayısı bazolateral membran yüzeyinde dramatik olarak artar; ayrıca furosemid infüzyonu ile tubular hücre sayısı, büyüklüğü ve bunların sodyum klorür transport etme yeteneği oldukça artar (Bölüm-1.2).

- **Sonuç:** Artmış sodyum reabsorbsiyon kapasitesi, kulp- diüretikleri ile ilişkili önceden saptanmış doz cevabının bozulması; yeterli ilaç verilmesi devam ederken nihai idrara oldukça çok az sodyum klorid ulaşır.

Distal tubuluslarda etkili Tiyazid gibi diüretikler sadece artmış sodyum klorid transportunu bloke etmezler, ayrıca hücresel hipertrofiyi de önler veya geriletirler. Bu olaylar zincirini geriye çevirmenin birkaç açıklamasından biri; Metolazon gibi distal tubuler diüretiklerin Kulp-diüretikleri birlikte verilmesi ile oluşan diüretik sinerjisi.

DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ

Kardiyorenal Sendrom

Kronik KY’de, düşük kap debisi, ile ilgili GFR düşer, kardiyak debinin sistemik dağılımı ve intrarenal vazoregülasyon ile, dolaşım volumu değişir. Nörohormonal aktivasyonun derecesi, tipi ve ilaçların artan toksik etkileri sonucunda renal fonksiyon daha da kötüleşebilir (Kardiyorenal fenomen).

Bu hastalarda sıklıkla renal fonksiyonda değişme görülür; sodyum, potasyum hemostazının disregülasyonu, vazodilatörler ve diüretik kullanımı sonucunda azotemiye eğilim artar, ilaçlar veya metabolik ürünlerin azalmış renal klirensine bağlı olarak daha önce dozu veya uygulama programı etkili olan oral veya intravenöz diüretiklere direnç gelişir (bakınız Bölüm 1.2, Bölüm 3.1).

Hastaneye yatırılan KY hastalarının %25’de uygun tedaviye rağmen renal fonksiyonlar kötüleşir.

- *Bunlarda hastanede serum kreatinin düzeyi bazal düzeyine göre 0.1-0.5 mg/dL yükselmiş olup bu kritik parametre hastanede daha uzun yatış süresi ve artmış hastane mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur.*

Bu sürecin patofizyolojik mekanizmaları iyi anlaşılamamış, uygun tedavilerin klinik cevabı öngörülememiştir, bu belirsizlik, “Kardiyorenal” sendrom diye adlandırılmıştır.

Renal yetersizlik ayaktan tedavi olan asemptomatik ve semptomatik KY hastalarının herikisinde de artmış mortalite ile ilişkilidir. İleri KY hastalarında, sıklıkla renal fonksiyonda öngörülemeyen ve beklenmeyen değişiklikler görülebilir.

Hiponatremi önemli prognostik işaretler ve ayaktan tedavi gören semptomatik ileri KY hastaları ve KY ile hastaneye yatırılanlarda mortaliteyi öngörür.

- Düşük veya korunmuş SVEF’de, renal fonksiyon etkin tedavinin major kısıtlayıcı faktörüdür, hastaneye yatırılan KY’lerin en az %25’de öne çıkmıştır. Kardiyorenal sendrom çok değişik şekillerde de tarif edilmiştir. Buna rağmen;
- *“Semptomatik KY’de diürez sırasında klinik volum yükünün devam etmesine rağmen renal fonksiyonun kötüleşmesi olarak dikkate alınmalıdır (kreatinin ≥ 0.3 mg veya bazala göre %25 yükselmiştir)”.*

Kardiyorenal sendromun spesifik sebepleri ve tedavi hedefleri çok az bilindiğinden, renal fonksiyonun akut azalması her zaman akut kalp debisinin düşmesi sonucunda değildir (bakınız Bölüm 3.1).

- Düşük EF’li hastalarda, kronik olarak bozulmuş renal perfüzyonun katkısı olduğu zannedilmektedir. EF’si korunmuş hastalarda ise, diğer ek komponentlerin rolü olabilir; diyabet, hipertansiyon ve bazal renal disfonksiyon gibi.
- Tüm EF gruplarında kardiyorenal sendrom oluşumu ve renal disfonksiyona etkili ilave faktörler: Kronik yüksek diüretik dozu, KY’nin süresi ve bazal renal fonksiyon. Sağ ventrikül profili ve kardiyorenal sendrom arasındaki uyumsuzluk önemli fakat kanıtlanamamış parametrelerdir (!).

Patofizyoloji; atriyum ve pulmoner dolaşımdaki düşük- basınç reseptörleri kronik gerilme (şişme, doluluk) sonucunda duyarlılığını kaybederler, dolayısı ile konjestif KY’de faydalı volum azaltılması volum boşalması olarak algılanır. Vazopressin ve dolaşımdaki diğer nörohormonlardaki değişiklikler kardiyak gerilmeden (şişme, doluluk), vasküler baroreseptörler ve intrarenal hemodinamiklerden yakından etkilenir. Glomerullardan efferent ve afferent arterioller ile tubuluslarda oluşan çoklu cevaplar kronik KY’de renal kan akımının

azalması ve sıvı retansiyonunun artmasını katkı sağlar. Klinik hedefe daha hızlı ulaşmak için yüksek doz diüretik kullanımının giderek artması, progressif renal disfonksiyon gelişmesini diğer faktörler ile birlikte kolaylaştırır.

- *KY’de yükselmiş dolum basınçları ve komplikasyonlar arasındaki güçlü ilişkiden dolayı, özellikle hastanede yatan hastalara, yüksek doz İV- bolus veya sürekli-infüzyon gibi yeni diüretik stratejiler uygulanırken, volum azalmasına devamlı dikkat edilmelidir (önlenebilir).*
- Bu sendrom genellikle renal kan akımını düzelteren ajanlar ile tedavi edilir. Renal kan akımını artıran bir başka metod; total kalp debisinin artırılmasıdır. Bu düşük dozlarda dobutamin veya dopamin gibi inotropikler ile başarılabılır, buna karşılık, dopaminin selektif dopaminerjik etkisinin klinik faydasını gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Belirgin volum yüklenmesi olan bazı hastalarda, düşük- doz inotropik tedavi ile; kardiyak performansta, periferik perfüzyon ve fiziksel aktivitede progressif düzelme olabilir, inotropik tedavi, kesildikten sonra dahi diürez, iyi renal fonksiyonun idame etmesi için yeterli olabilir. Natriüretik peptidler renal kan akımını artıran selektif renal vazodilatörler olup, tubuler reabsorbsiyonu da inhibe ederler. Sentetik BNP Nesiritide, akut renal yetersizlikte düzelmiş renal fonksiyon ile ilişkili bulunmuştur.

Kardiyorenal sendromun tanımında fikir birliği henüz sağlanamamıştır (Bölüm 3.1). Genellikle, KY’de renal fonksiyonun bozulmasının son manifestasyonu olarak kabul edilmektedir. Kardiyorenal sendromun patofizyolojisi de çok fazla bilinmemektedir. Yetersizlikteki kardiyak, nörohormonal sistemler ve sürece karıştırılmış inflamatuvar cevaplar arasındaki dengesiz etkileşim kalp ve böbrekte yapısal ve fonksiyonel hasara neden olur. Renal fonksiyonların kötüleşmesi dekompanse KY’de sıktır ve hastane kaynaklarının daha fazla tüketimi ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Sürecin kompleks olmasından dolayı tedavi edilebilmesi güçtür.

Bu sendromda renal fonksiyonun kötüleşmesi, KY’nin standart birçok tedavilerine karşı direnç gelişmesine ve semptomlarının şiddetlenmesine sebep olabilir.

- ADKY’de kreatinin yükselmesi veya kreatinin klirensinin düşmesi prognozun kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Serum kreatinin düzeyi yükseldiğinde veya kreatinin klirensi düştüğünde prognoz daha kötüdür; oligüri (≤ 50 mL/saat), ödem, hiponatremi, veya diüretiğe refrakterlik ile birlikte. KY hastasında, renal fonksiyonda herhangi bir saptanabilen azalma mortalitede yükselme ve hastanede daha uzun yatış ile ilişkilidir, kreatinin düzeyinin hızla

yükselmesi bu sonuçlar için çok spesifik, kreatininde daha küçük değişikliklere patikte sık karşılaşılmaktadır. Geleneksel olarak, kulp- diüretikleri veya böbreğin yetersiz kan akımı (renal hipoperfüzyon) renal fonksiyonlardaki bu değişikliklerden sorumludur. Fakat gerçek sebep daha kompleksdir.

Kreatinin klirensi ve glomerular filtrasyon hızı (GFR) terimleri kendi aralarında değiştirilerek kullanılmaktadır; kreatinin klirensi klinik laboratuvar bir testtir, 24 saatlik idrarın toplanmasını ve kan örneklerinin alınmasını gerektirir, GFR ise genel klinik araştırma ünitesinde çok yapılan bir yöntemdir. GFR'nin hesaplanması için inulin veya iohalamate infüzyonu gerekir.

- Kreatinin klirensi, GFR'yi fazla hesaplama eğilimindedir, böbrek fonksiyonlarının ölçümünde "altın" standarttır.

GFR, RDR (diet in renal disease) denklemi ile düzeltilerek hesaplanmalıdır (ideal olarak).

- ADKY'de hafif, orta, ağır renal yetersizlik ve hatta böbrek yetersizliği sıktır, normal böbrek fonksiyonu ise seyrek (ADHERE çalışması).

Bu hastalar, çoğunlukla yüksek dozlarda kulp- diüretikleri kullanılarak kurtarılmaya çalışılmaktadır. Daha az sıklıkta kullanılan intravenöz ilaçlar; dobutamin, dopamin, milrinon, nitroglicerine ve nesiritidir.

- *Renal fonksiyonlarda saptanabilen her düşüş, mortalitede artış ve hastanede daha uzun kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir.*
- Maalesef, diüretik- temeline dayanan stratejiler ödem her zaman etkili azaltamaz. ADKY ile yatırılan hastaların %21'i vucut ağırlığı azalmadan veya artarak taburcu edilmektedir (ADHERE).

® *Tecrübelerle göre, yüksek dozlarda İV kulp- diüretikleri ile hastanede vucut ağırlığı belirgin olarak azalmayan hastaların prognozu kötüdür.*

KardiyoRenal Sendromu Tanımlamak

Serum kreatinin ve GFR bağlantısının çözülmesi: Kreatinin klirensi veya GFR çoğunlukla düşüktür, her zaman serum kreatinin yükselmez, kardiyorenal sendrom hastalarında tanımlanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonunda rölatif azalma, GFR'de düşme KY hastasının prognozunda daha önemlidir. Sadece serum kreatininin ölçmesi yanıltabilir.

- AKY ile hastaneye alınan hastaların yaklaşık 2/3'de GFR yetersiz veya kreatinin klirensi düşmüştür, buna rağmen bir çoğunda serum kreatinin düzeyi korunmuştur. Klirensin dikkate değer oranda düşmesi, kreatinde sadece hafif yükselme ile birlikte olabilir.

Kalp debisi güvenilir bir indikatör değildir: Düşük dolum basınçları, düşük kardiyak indeks bulunması veya hatta azalmış renal perfüzyon bile, inanıldığı gibi kardiyorenal sendromu teşhis etmek için sıklıkla gerekli değildir. Gerçekte kalp debisi normal olabilir. Serum kreatinin ve BUN'da çok hafif yükselme, düşmüş kalp debisi veya SV dolum basıncını (aşırı diürez gibi), nadiren işaret edebilir, fakat daha sık bazaldan düşük kreatinin klirensini yansıtır.

Kulp Diüretikleri ile Problemler:

Konjestif vKY'nin akut şiddetlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda furosemid en sık kullanılan kulp- diüretikidir. Furosemid diürez artırmasının bedeli olarak GFR'yi daha fazla düşürür.

Hemodinamik cevap: KY hastalarında, yüksek doz furosemid kullanımı sonucunda geçici hemodinamik anormallikler olur, bu anormallikler yeterli diürez ile azalabilir. Bu fenomenin tahmin edilen mekanizması; kulp- diüretiklerine cevap olarak aktive olan RAAS ve SSS'nin sorumlu olduğu vazokonstriksiyondur. AVP (arginin vazopressin) düzeyinde artma, ve afterload ile preload'ta yükselme ters ve olumsuz hemodinamik etkilere yol açabilir.

- Yüksek dozlarda furosemid verilmesinden sonra ortaya çıkan hemodinamik cevap: Kalp hızının yükselmesi, arteriyel kan basıncında hafif yükselme, atım hacminde hafif düşme, sistemik vasküler rezistansta artış, ve SV dolum ve sağ atriyal basınçlarında geçici yükselmedir. Hemodinamiklerdeki değişiklikleri taklit eder gibi plazma norepinefrin ve AVP düzeyleri plazma renin aktivitesi gibi artar.
- Diüretikler alındıktan çok geçmeden, kalp fonksiyonu baskılanır, diürez olunca, dolum basınçları düşerek atım hacmi artar. Sonuçta, kulp- diüretikleri volem yükündeki hastada, etkili diürez sağladıklarından tedavinin halen temel taşıdır. KY hastalarında (kontrolsüz diüretikler (ACEI'siz ve yüksek dozda) hemodinamiklerin kötüleşmesi ve renal disfonksiyonun progresyonuna katkıda bulunurlar.

Kronik diüretik tedavi renal fonksiyonu kötüleştirir: Kronik diüretik tedavisinin nörohormonlara benzer zararlı etkisi olmuştur.

Dört haftalık diüretik tedavisi sonucunda (furosemid ve amilorid ile) plazma renin ve aldosteron aktivitesi yükselir. AKY'de renal fonksiyonların kötüleşmesinin hepsini yetersiz renal fonksiyon açıklayamaz. ADKY'de renal fonksiyonda bozulma meydana gelmektedir: Korunmuş sistolik kalp fonksiyonuna rağmen artmış sağ atriyal basınç, ve periferik doku konjesyonu. Böbreğe giden korunmuş kan akımına rağmen (rölatif renal perfüzyon) renal fonksiyonlardaki bu düşüşün sebebi olarak; yükselmiş atriyal basınç ve periferik konjesyon ile ilişkilendirilmiş, ve kardiyorenal sendromun major kolaylaştırıcısı bazı mekanizmalar işaret edilmiştir.

Kardiyorenal Sendromda Yaklaşım ve Tedavi

- Vucut ağırlığı, kardiyorenal sendromun tedavisinde muhtemelen tek önemli ölçüdür. Özellikle düşük kan basıncı ve belirsiz dolum basıncında sıklıkla hemodinamik izleme gerekir.

Güç olsa da serbest su kısıtlanmalı, hiponatremik hastaya tavsiye edilmelidir.

® *Pratikte; serbest su alımı 24 saatte 1.000 mL'ye kadar kısıtlanmalıdır. Bazı hastalarda; özellikle düşük dolum basıncı ve hipotansiyon gösterilmişse volum- genişleticilere ihtiyaç olabilir.*

Oligüri ile kreatinin düzeyi yükselmiş hastalarda, nefroloji konsültasyonu arzu edilir.

Kulp- diüretiğine başlamadan önce, tedarik edilmesi güç olsa dahi 250-500 mg intravenöz klorotiyazid önceden denenebilir (pratik bir uygulama değildir).

Furosemid infüzyonu; 5-10 mg/saat faydalı olabilir. Şayet hasta oral olarak ilaç alabiliyorsa; 5-10 mg metolazon kulp-diüretiği cevabını artırabilir.

Diüretik direncini tedavi etmek:

Diüretik refrakterliğinin üstesinden gelmek kardiyorenal sendromun tedavisinin bir bölümüdür.

Diüretik direnci frenleyici bir fenomendir (kısa dönem tolerans) ilk doz verildikten sonra diüretik cevabı azalınca oluştuğu söylenir.

Bu durumda sürekli furosemid infüzyonu tercih edilir: başlarken 5-10 mg/saatte, bunu takiben intravenöz tiyazid diüretiği verilmesi önerilmekte (Bölüm 1.2).

Tuz ve suyu azaltan diğer metodlar: Nesiritide; Kardiyorenal sendrom hastalarında nesiritid kullanılması için bazı kanıtlar olmakla beraber, bu veriler klinikte rutin kullanımı için yeterli değildir. KKY'de kullanımı serum kreatinin düzeyini kötüleştirmiştir; renal fonksiyonun kötüleşme riskini anlamlı derecede artırmıştır.

Ultrafiltrasyon; tedaviye rezistans kronik volem yüklenmesinde kullanılmalıdır. Geleneksel ultrafiltrasyon için, özellikle aşırı ödematöz hastalarda santral venöz giriş sıklıkla kullanılmaktadır (veya femoral ven).

- Genel olarak, ultrafiltrasyon ile oldukça hafif hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir. Ultrafiltrasyon ile suyun azalması, atriyal basınç ve pulmoner uç basıncını düşürür. Kalp debisi ve atım hacmi değişmez veya hafifce artar.
- Önemli olarak, ağırlık kaybı furosemid tedavisine göre başından sonuna kadar rölatif olarak aynı seviyede sürdürülür.
- Ultrafiltrasyon ile, tipik olarak her seansta alınacak su volumu: 3,000-4,000 mL'dir. Ultrafiltrasyon ile renal fonksiyonda anlamlı bozulma olmamakta, ancak dis-pne furosemide göre daha etkin düzelmemektedir.

AVP reseptör inhibitörleri: Hiponatremik hastalarda aşırı volem yüklenmesinde tedavi edici rolü olabilir.

İlaçların hedeflenmiş renal sunumu: Lokal ilaç konsantrasyonunun artırılması ile bu yöntemle renal ve geçmişte sağlanamayan etkilerin elde edilmesi ümit edilmektedir.

- Direk intrarenal sunumu; renal ilk geçiş ("first pass") eliminasyonu meydana getirmektedir; bunun sonucunda ilacın sistemik etkileri, eliminasyonu ve yan etkileri daha azdır.

Potansiyel avantajlarına rağmen intrarenal ilaç kullanımı gelecek çalışmalarda değerlendirilecektir (henüz pratik kullanım için hazır değildir).

- *Kardiyorenal sendromun tedavisinde vucut ağırlığı en önemli ölçü olabilir.*

Her Ultrafiltrasyon seansı ile uzaklaştırılan tipik su volumu: 3,000- 4,000 mL'dir.

HIPONATREMİ

Önemi ve Tedavisi

Hiponatremi hastaneye yatırılan hastalarda sık olup ciddi komplikasyonlara sebep olmaktadır. Değerlendirilme ve tedavi stratejileri geleneksel olarak halen daha suboptimaldir. Bu bozuklukta ortaya çıkmış vucut su ve sodyum dengesini düzenlemeyi hedefleyen yaklaşımlar umut veren yeni tedavilerdir.

Tanımı ve Epidemiyolojisi

- Hiponatremi, vucudun sodyum muhtevasına göre vucut suyunun aşırı artmasına denmektedir. Sıklıkla serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'den düşük olması olarak tarif edilmiştir. Vucudun sodyum ve su metabolizmasını düzenleyen mekanizmaların anormallikleri sıklıkla hastaneye yatırılan hastalarda vardır. Tedavi edilmemiş akut ağır hiponatremi mortalitede artma ile ilişkilidir.

Hiponatremi, en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %6'sında görülmektedir. Hiponatreminin kesin sıklığı altta yatan duruma ve teşhisi için kullanılan kriterlere göre değişmektedir. Serum kreatinin konsantrasyonu 135 mEq/L olarak tarif edildiğinde, hiponatremi sıklığı hastane hastalarında %15-22 bildirilmiştir. Serum sodyum konsantrasyonu 130 mEq/L'den düşük olarak tarif edildiğinde ise sıklığı hastane hastalarında %1-4'dür.

Hiponatremi prevalansı; toplumda- bakılan (hastane dışında) hastaların %7,2'sinde, buna karşılık hastanede akut-bakımdaki hastaların %28,2'sinde bulunmaktadır.

Su ve Sodyum Dengesinin Fizyolojisi

Hipnatremi, total vucut suyundaki, değişikliğe bağlı azalmış serum ozmolaritesi ile ilişkilendirilmiştir, vücudun sodyum muhtevası ile ilişkili değildir.

Bu değişiklikler, primer olarak AVP ve böbrek tarafından regüle edilmektedir.

Su reabsorbsiyonundaki net artış, hiponatremideki azalmış serum sodyum konsantrasyonunu tam olarak izah edememektedir.

AVP salınımı stimüle eden ne?: AVP hipotalamusta sentez edilerek depolandığı hipofize transport edilir (Bölüm 1.4). Etkin arteriyel volumdaki değişiklikler AVP salınımı uyarır, sonuçları: İdrar akımında, azalma, idrarın maksimal konsantrasyonu ve su reabsorbsiyonuna sebep olur. AVP salınımının primer uyarısı; plazma ozmolaritesi, karotis baroreseptörleri ve sol atriyum tarafından algılanan etkin arteriyel volum değişiklikleridir.

- AVP salımına sebep olan diğer önemli uyarılar: Belirli ilaçlar (diüretikler gibi), pulmoner infeksiyonlar, bulantı ve mekanik ventilasyondur.

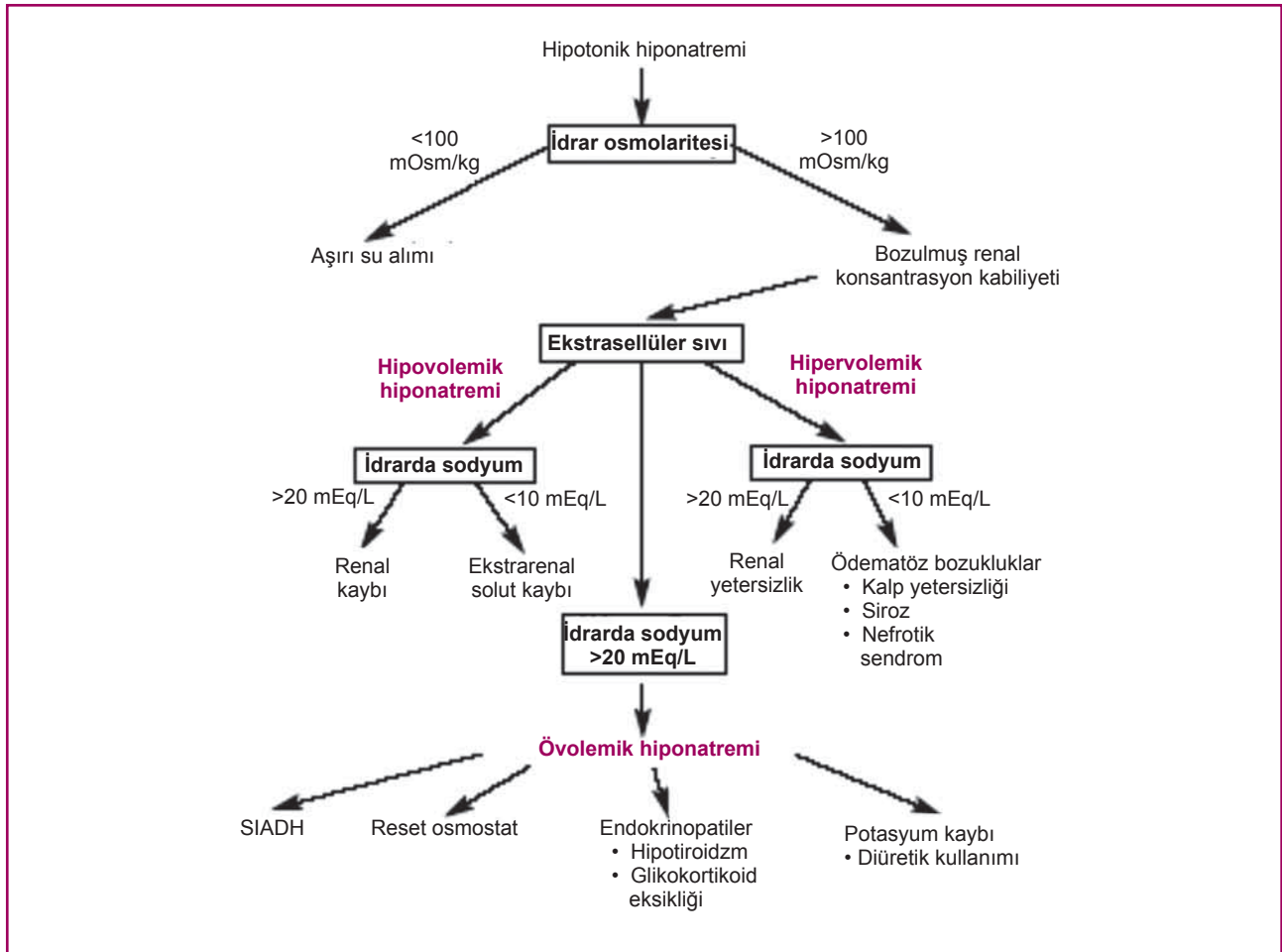
Yaşlanma hiponatremi olasılığını artırır: Yaşlanma sürecinin normal bir bölümü olarak, su ve sodyum dengesini düzenleyen mekanizmalarda birçok değişiklik meydana gelir, bunlar: düşmüş glomerular filtrasyon hızı, azalmış renal kan akımı, idrarın dilüe edilme kabiliyetinin bozulması ve bozulmuş su ekskresyonudur.

- Bu fizyolojik değişikliklerin sonucunda yaşın yükselmesi ile hiponatremi gelişme olasılığı artar.

Hastanın başlangıçta değerlendirilmesi:

Bilinen ve şüphelenilen hiponatremi hastasının başlangıçta değerlendirilmesi; dikkatle alınan tıpsal hikaye, nörolojik değerlendirme ve volum durumunu klinik olarak tayin eden fizik muayeneyi ihtiva eder. Ek olarak, serum elektrolitleri, glikoz, BUN, kreatinin, ürik asitin laboratuvar ölçümleri, plazma ve idrar ozmolaritesi, ve idrar sodyum konsantrasyonunun tayin edilmesi faydalı olabilir.

Volum durumunun başlangıçtaki değerlendirilmesine, medikal hikaye, idrar osmolaritesi ve sodyumunun laboratuvar ölçümlerine göre, Hipotonik- hiponatremik hasta hiponatremisinin 3 temel sınıfından birisine



ŞEKİL 24. Hiponatreminin sınıflandırma algoritmi. İdrar ozmolaritesi, idrarda sodyum temel alınarak hipotonik hiponatremik hastalar, hiponatreminin üç önemli sebebinden birisine ayrılmıştır. SIADH: uygunsuz ADH sekresyonu sendromu (Cleveland journal of medicine 2006;73:555).

ayrılabilir (**Şekil 24**): Hipervolemik, Övolemik, Hipovolemik.

Ekarte edilecek durumlar: Azalmış serum sodyum düzeyinin en sık sebebi normo-ozmolar (sahte) hiponatremi olduğundan, kliniği de uyumlu olan hastalarda (örneğin; akut pankreatit veya miyelom ve total olarak parenteral beslenen hastalarda), hipertrigliseridemi ($>1,500$ mg/dL) ve hiperproteinemi (>10 g/dL) ekarte edilmelidir.

Klinik tablo: Hiponatremik hastaların çoğunluğu asemptomatik görünebilir, ağır semptomatik hiponatremi hemen tedavisi gereken önemli tıpsal acil bir durumdur.

Semptom ve bulguları birçok faktöre bağlıdır ve hastaya göre oldukça değişmektedir: Hastanın yaşı, serum sodyum konsantrasyonunun düşme oranı, ekstrasellüler sıvı volumu gibi faktörlerin hepsi de klinik tabloyu etkilemektedir.

- *Hiponatremik durumları açıklamanın anahtarı; aktif arteriyel volumun doğru değerlendirilmesidir.*

SSS semptomları hakimdir: Semptomlar SSS'nin disfonksiyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir ve serum sodyum konsantrasyonu fazla veya hızlı düşerse daha belirgindir.

Hastada nörolojik olmayan semptomlar da bulunabilir; yorgunluk, susuzluk, kuvvetsizlik, kramplar, bulantı, kusma, şişkinlik, eller ve ayaklarda şişme ve gerilme.

- Hastaların çoğunda serum sodyum konsantrasyonu >125 mEq/L'dir veya beyinin volem adaptasyonuna bağlı nörolojik semptom vermeyen kronik hiponatremi olabilir.
- Gastrointestinal semptomlar bulantı ve kusma, serum sodyum düzeyi 125-130 mEq/L arasında olanlarda daha sıkıdır. Daha önce asemptomatik olan genç erişkinlerde akut hiponatremi (<48 saatlik süre içerisinde), serum sodyum düzeyi 125-130 mEq/L arasında olsa dahi ağır SSS semptomlarına sebep olabilir. Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L'nin altına düşünce nörolojik semptomlar klinik tabloya hakim olabilir.
- Serum sodyumu 125 mEq/L'nin altına düşünce ortaya çıkan semptomlar: Baş ağrısı, adale krampları, reversibl ataksi, psikoz, letarji, huzursuzluk, disoriyantasyon, apati, anoreksi, ve ajitasyondur.
- **Klinik bulgular:** Duyusal anormallik, hipotermi, basılanmış refleksler, psödobulbar paralizi ve Cheyne-Stokes solunumudur.
- **Komplikasyonlar ağır olabilir:** Ağır ve hızlı gelişen hiponatreminin komplikasyonları: Nöbetler, koma, beyin sapının hernileşmesi, solunum durması, kalıcı beyin hasarı ve ölümdür. Bu komplikasyonlar pri-

mer olarak hiponatreminin sebep olduğu serebral ödem sonucundadır (cerrahi sonrası hastalarda sık görülmekte veya primer polidipside). Menstruasyon gören kadınlarda hiponatremi ile ilişkili olan ağır nörolojik komplikasyonların oluşma riski yüksektir.

Akut nörolojik hastalara klinik tabloları önemli hiponatremi ile anlamlı derecede örtüştüğünden özellikle dikkat edilmelidir (serebral tuz israf-eden sendrom, SIADH; serum inappropriate ADH sendromu, anoksik veya travmatik beyin hasarı veya subaraknoid kanama gibi).

Hiponatreminin Klinik Tipleri:

Hiponatremik durumları açıklamanın anahtarı etkin arteriyel volumu doğru değerlendirmektir. Arteriyel doluluğun baroreseptörlerle algılanması, vazomotor tonusun otonomik verimi ve norohormonal AVP'nin üretimini sıkıca regüle eder.

- **Hipervolemik hiponatremi:** Artmış ekstrasellüler sıvı volumu ile ilişkilendirilmiştir, aşırı total vucut sodyum miktarını işaret eder.
- **Hipovolemik hiponatremi:** Azalmış ekstrasellüler sıvı volumu ve etkin arteriyel volem ile ilişkilidir. Total vucut su ve sodyum miktarı da azalmıştır.
- **Övolemik hiponatremide ise aksine** Volumun – yönetmediği AVP uyarısı gerekir. Total vucut suyu artmış, sodyum miktarı ise değişmemiştir.

Hiponatreminin tipleri ve uygun tedavinin belirlenmesinde; hiponatremik hastada volem durumunun değerlendirilmesi, hiponatreminin tipini tayin etmek ve uygun tedavinin tayin edilmesi için temel yaklaşımdır (**Tablo 25**).

Vucut ağırlığı, cilt turgoru, aksiler ve mukoza nemliliği, kan basıncında pozisyonel değişiklikler ve volem tedavisine hemodinamik cevap gerekli indikatörlerdir.

Hipervolemik Hiponatremi

Bozulmuş su ekskresyonu ile birlikte. Konjestif KY, siroz, veya nefrotik sendromda hipervolemi; tuz retansiyonu, artmış AVP düzeyi ve düşmüş glomerüler filtrasyon sonucundadır; bu kombinasyon hipervolemik hastalarda ödemin klinik bulgularına sebep olan su ve sodyum retansiyonunu meydana getirir.

Hipervolemik hiponatremide, total vucut suyu ve sodyumu artmıştır, total vucut suyu total vucut sodyumunu aşmıştır (**Tablo 25**). Bu durum fizik muayenede ödem veya asit bulunması ile saptanır.

Ödem oluşturan durumlar: Konjestif KY, karaciğer yetersizliği, nefrotik sendromdur (**Tablo 26**). Bunlar hipervolemik hiponatremi ile ilişkilendirilmiş komorbidlerdir.

TABLO 25. Hiponatreminin ana sınıfları ve etyolojileri (Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73 suppl3:S4-S12)			
Durum	Hipervolemik	Övolemik	Hipovolemik
VOLUM DURUMU			
Total vücut suyu:	Artmış	Artmış	Azalmış
Total vücut sodyum miktarı:	Artmış	Değişmemiş	Azalmış
İntrasellüler sıvı:	Çok artmış	Artmış	Azalmış
Ödem:	Bulunur	Yok	Yok
ETYOLOJİLER	- Konjestif KY - Siroz - Nefrotik sendrom - Akut/kronik böbrek - yetersizliği	- SIADH - İlaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler, NSAİİ'ler, morfin, Vinkristin) - Fiziksel/Emosyonel stres - Glikokortikoid eksikliği	- Diüretik fazlalığı - Mineralokortikoid eksikliği - Tuz-kaybeden nefrit - Ozmotik diürez - Ketonüri - Bikarbonatüri - Kusma veya diyare (ekstrarenal kaynaklı) - Üçüncü boşluk (yanıklar, pankreatit gibi)

- Ekstrasellüler sıvı volumunun artmasına rağmen, bu durumların hepsinde de etkin arteriyel kan volumu veya basıncı düşmüştür, yükselmiş plazma AVP düzeyi su retansiyonunu meydana getirir ve birliktaki hiper-reninemik hiperaldosteronizm sonucunda dilsiyonel durumu şiddetlendiren sodyum retansiyonuna sebep olur.
- Hipervolemik hiponatremik hastada tipik saptanabilen septom ve bulgular; minimal aktivitede açıklanamayan dispne, ortopne ve gece-boyunca uykusuzluk.
- Fizik muayene; hasta letarjik, şuuru bulanıklığı, siyanoz ile bulantı veya kusma, taşikardi, üçüncü kalp sesi, juguler-venöz dolgunluk, alt ekstremitelerde gode bırakan ödem, bu bulgular kuvvetle KY teşhisini akla getirir.

Övolemik Hiponatremi

Hastaneye yatırılan hastalarda hiponatreminin en sık görülen şeklidir. AVP'nin yönettiği su retansiyonunu total vücut suyunun artmasına sebep olur. Ancak, övolemik hiponatremi sodyum depolarının arttığını ve düştüğünü gösteren bir işaret göstermeyebilir, hipervolemik hiponatreminin aksine burada ödem yoktur, bundan dolayı övolemik hiponatremi denmektedir (Tablo 25).

İdrarda sodyum düzeyi değişir, su ve tuz alımına bağlıdır, övolemik hastalarının idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 20 mEq/L'den büyüktür. Normal idrar sodyum düzeyi 15-250 mEq/L arasındadır, günlük sodyum alımına ve hastanın hidrasyon durumuna bağlıdır. Yüksek idrar sodyum düzeyi, SIADH hastalarındaki benzeren volum- dışı mekanizmaların yönettiği hiponatremiyi işaret eder. Övolemik hiponatreminin daha sık görüldüğü etyolojiler; AVP salımı için nonozmotik uyarı veya dolaşımdaki AVP'ye karşı artmış reseptör sensitivitesidir.

- SIADH, klinik olarak önemli övolemik hiponatreminin en sık sebebidir (Tablo 27). SIADH, sıklıkla ilaçlar, altta yatan torasik, intra-abdominal veya intraserebral infeksiyonlar, veya neoplazmlar tarafından ektopik sekresyonlar (AVP gibi) sonucunda gelişir.

Hipotiroidizm ile ilişkilendirilmiş hiponatremi, AVP'nin artmış salımı veya renal tubulusların artmış AVP duyarlılığı sonucudur. Hipotiroidizm yaşlılarda belirgin değildir, çünkü konfüzyon veya letarji gibi semptomlar, yanlışlıkla yaşlılığa atfedilebilir. Övolemik hiponatremide tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Glikokortikoid eksikliği de artmış AVP salımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu, bozulmuş su ekskresyonu ve şiddetlenmiş mineralokortikoid eksikliğinin yönettiği hiponatremi sonucudur.

TABLO 26. Hipervolemik hiponatremi etyolojileri

- Konjestif KY - Siroz - Nefrotik sendrom - Akut/kronik renal yetersizlik

TABLO 27. Övolemik hiponatreminin etyolojileri

- SIADH - İlaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler, barbituratlar, nikotin, NSAİİ'ler, morfin, vinkristin) - Fiziksel/emosyonel stres - Glukokortikoid eksikliği

Övolemik hiponatreminin ayırıcı teşhisinde gözden geçirilmesi gereken diğer durumlar; sekonder adrenal yetersizlik ile ilişkilendirilmiş düşük kortizol ve adrenokortikotropik hormon düzeyleri, ve emosyonel veya fiziksel strestir.

Övolemik hiponatremi sıklıkla SIADH'ya sebep olan küçük-hücreli akciğer karsinomu birliktedir. Vazopresinin ektojik salımı sodyumu düşürerek ödem gelişmeden ağır konfüzyon ve letarjiye sebep olur. AVP'nin fizyolojik uyarısı ve fazla miktarda hipo- ozmolar intravenöz sıvılar verilmesi ile gelişen iatrojenik hiponatreminin en sık sebebi hastaneye yatırılan hastalardır.

- *Hastaneye yatırılan hastalarda en sık hiponatremi övolemik şeklindedir.*

Hipovolemik Hiponatremi

Total vucut suyu ve sodyumunun herikisin de eksikliği ile karakterizedir, ancak sodyum eksikliği su eksikliğinden daha fazladır.

Aşırı diüretik kullanımı, özellikle tiyazid diüretikleri, hipovolemik hiponatreminin çoğundan sorumludur (Tablo 28). Hipovoleminin klinik bulguları ve hiponatreminin şiddetlenmiş nörolojik semptomları orantısızdır. Tiyazid diüretikleri sodyum klorid reabsorbsiyonunu distal kıvrılmış (convoluted) tubuluslarda inhibe ederek idrarın dilüe olma kapasitesini bozar; çok az volum boşalımı sağlayarak ve idrarın konsantrasyon kapasitesini bozmadan AVP sekresyonu ve su retansiyonuna sebep olur.

Hasta yaşı, vucut ağırlığı ve serum potasyum düzeyi tiyazidlerin- yönettiği hiponatreminin en güçlü ön belirleyicilerdir. Kulp- diüretikleri, ve diğer ilaçlar (NSAİİ) hiponatreminin güçlü önbelirleyicileri bulunmamıştır.

Diabetik renal hastalık, sıklıkla bozulmuş sodyum reabsorbsiyonu ve AVP sensitivitesi ile birliktedir.

Medullar kistik hastalığı, kronik interstisiyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı, analjezik- nefropatisi, bölgesel idrar yolları obstrüksiyonu ve kronik glomerulonefrit, tuz- kaybeden nefrite sekonder olarak hipovolemik hiponatremi nadirdir (Tablo 28).

- Ekstrasellüler sıvı boşaltan ve elektrolit kaybına sebep olan diğer durumlar: Diabetik glikozüri, post-obstrüktif diürez, ve mannitol infüzyonu, uygun elektrolit desteği yapılmadan uygulanan intrakraniyal hipertansiyon tedavisi.
- Hipovolemik hiponatremik tipik hasta profili; hipertansiyon için düşük sodyum diyetinde olan ve tiyazid alanlarda; düşük sodyum düzeyi başlangıçta letarji, konfüzyon ve baş dönmesi ile bulunabilir. Aşırı susuzluk, postural hipotansiyon ve sıvı alımına bağlı olarak deri turgoru azalmış olabilir.

TABLO 28. Hipovolemik hiponatreminin etyolojileri

- Diüretik fazlalığı
- Mineralokortikoid eksikliği
- Tuz-kaybeden böbrek
- Ozmotik diürez
- Ketonüri
- Bikarbonatüri
- Kusma veya diyare
- Üçüncü boşluk (pankreatit, yanıklar gibi)

- Nonspesifik semptomlar: Kilo kaybı, anoreksi, abdominal ağrı, kusma, diyare ve ateş saptanabilir. Övolemik ve hipervolemik hiponatreminin aksine hipovolemik hiponatremiklerde azalmış vucut suyu ve sodyumu vardır. Hipovolemik hiponatremik hastada ödem yoktur.

- *Serum sodyum düzeyi bir defa 125 mEq/L'nin altına düşünce hastada nörolojik semptomlar üstün olur ve klinik tabloda ağırlık kazanır.*

Hiponatremide Yaklaşım ve Tedavi

Hiponatremi tedavisi optimal ve olguya özel olmalıdır.

Tüm hastalarda, hiponatremi ile ilişkilendirilmiş komplikasyonlar serum sodyum düzeyinin düzeltme karşı riski ile dengelenmelidir.

Önemli nokta: Tedaviye karar verirken aşağıdaki faktörler düşünülmelidir:

- Hiponatreminin oluşma hızı.
- Hiponatreminin derecesi, süresi ve semptomatolojisi.
- Nörolojik komplikasyonların risk faktörlerinin bulunup, bulunmaması.

Akut Semptomatik Hiponatremi

- Akut semptomatik hiponatremi 48 saat içerisinde gelişir.
- Klinik manifestasyonları büyük ölçüde beyin hücrelerinin şişmesine bağlı olarak SSS disfonksiyonu ile ilişkilidir. Preoperatif dönem sırasında hastalar özellikle bu duruma bağlı olarak risk altındadır. Serum sodyum düzeyi bir defa 125 mEq/L'nin altına düşünce nörolojik semptomlar belirginleşir. Akut ve hızlı gelişen hiponatremide serebral ödem riski, serum sodyumunun çok hızlı düzeltilmesi ile ilişkili olan ozmotik demiyelinizasyon tehlikesinden dolayı fazladır, dolayısı ile bu hastalarda tedaviye anında başlanmalıdır.

- ® **Uyarı:** Akut semptomatik hiponatremide serum düzeyinin düzeltilmesi kontrol edilmelidir.

- **Hedef:** semptomlar hafifleyene ve konsantrasyonu daha güvenli düzeye ulaşana kadar (genellikle 118- 120 mEq/L) serum sodyum düzeyi 1,5- 2 mEq/L/saatte artırılmalıdır, nörolojik nöbetlerin riskini en aza indirmek primer hedeftir.
 - Semptomatik hastalarda bile, serum sodyum düzeyi 24 saatte >12 mEq/L, 48 saatte ise >18 mEq/L artırılmamalıdır, amaç: Ozmotik demiyelizasyona engel olmaktır (santral pontin miyelinolizi).
 - Su ekskresyonunu artırmak için: Kulp- diüretiği eklenmiş 1-2 mL/saat hipertonic salin (%3) infüzyonu başlanmalıdır, hedefe ulaşmak için bu tedavi sıklıkla uygulanmaktadır.
 - Ağır nörolojik semptomları bulunanlarda (özellikle nörolojik nöbetleri bulunan) hipertonic salin 4-6 mL/saatte infüze edilmelidir.
 - Hasta bir defa asemptomatik ve sodyum düzeyi 118 mEq/L'den büyük ise, düzeltme yavaşlatılmalıdır; 125 mEq/L hedef değere ulaşmak için, infüzyon hızı 24 saatte 8 mEq/L'den fazla olmamalıdır.
- Tüm olgularda serum sodyum ve elektrolit düzeylerinin, semptomlar hafifleyene ve serum sodyum düzeyi yükselene kadar yakından ve sık takip edilmesi zorunludur.
- *Serum sodyum düzeyi, birinci 24 saatte 12 mEq/L'den fazla yükseltilmemelidir.*

Kronik Semptomatik Hiponatremi

- Süresi bilinmeyen veya 48 saatten fazla süren hiponatremide, sodyumun düzeltilmesi çok dikkatli yapılmalıdır. Sebebi; uzamış hiponatremiye beyinin anlamlı ozmotik adaptasyonudur. Ağır semptomları bulunan hastalarda tedavi akut semptomatik hiponatremiye benzerdir: *"Hipertonik salin + kulp- diüretiği"*.
- Hastanın dikkatle takip edilmesi, yüksek irreversibl ozmotik demiyelinizasyon riskinden dolayı çok önemlidir.

Serum sodyum düzeyini düzeltme: Birinci gün sodyum artışı $\leq 10-12$ mEq/L ile kısıtlanmalıdır, daha sonraki günlerde ise < 6 mEq/L olmalıdır.

- Hafif-orta şiddette semptomları olan hastalarda, daha yavaş düzeltme gerekir: 0.5 mEq/L/saat. Arzu edilen düzeltme sağlanmışsa, tedaviye sıvı kısıtlanması ile devam edilebilir.

Asemptomatik hastalarda, serum sodyum düzeyinde yeterli düzeltme yapmak için uygun infüzyon ve infüzyon hızı kullanılmalıdır; serum sodyum eksikliğini bulmak için daha kompleks hesaplamalar yapılmalıdır:

Sodyum eksikliği (mEq) =

NTVS (Normal toplam vücut suyu) X (130 – bulunan serum sodyumu).

- NTVS = kg olarak vücut ağırlığının %60'ı.

Kronik Asemptomatik Hiponatremi

- Asemptomatik hiponatreminin global tedavisinde hedef: Serum sodyum düzeyinin daha fazla düşüşünü önlemek ve serum sodyum düzeyinin normale yakın kalmasını sağlamaktır. Tedavisi için semptomatik hiponatremiye göre daha konservatif yaklaşılmalıdır.
 - Hiponatreminin altta yatan sebepleri araştırılmalı ve tedavi edilmelidir: Bunların en önemlisi hiponatremiye sebep olan ilaçlar tayin edilmelidir. Sıvı kısıtlanması, izotonik salin ve birlikte kulp- diüretikleri hiponatremi tedavisinde kullanılmalıdır. Asemptomatik hiponatreminin en sık sebebi övolemik hiponatremidir. Şayet altta yatan sebebi SIADH ise veya etyolojisi bilinmiyor ve etkili olarak tedavi edilemiyorsa, tedavi hiponatremiye göre düzenlenmelidir.
- Etyolojisi bilinen SIADH'de (tümör gibi), altta yatan sebep de sodyum düzeyinin düzeltilmesine ilave olarak bertaraf edilmelidir.

Güncel Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri

- Su kısıtlanması hiponatreminin hipervolemik ve övolemik şekillerinde önemlidir. Etkisinin görülmesi için günler alabilir. Sıvı kısıtlanması ile birlikte farmakolojik ajanlar kullanılabilir.
- Demeklosiklin, yükselmiş AVP düzeyine rağmen direk olarak AVP'nin distal renal tubuluslardaki etkisini inhibe ederek idrar konsantrasyonu azaltır. Demeklosiklinin başlangıç dozu 600-1,200 mg/gün arasındadır, kronik hiponatremi hastalarında kullanılabilir. Ancak bu ilaç oldukça pahalı olup hiponatremik gücü zayıftır, özellikle karaciğer sirozunda nefrotoksitesinden dolayı nadiren kullanılmaktadır.
- Lityum, AVP'nin, nefrojenik diyabetes insipidus meydana getiren etkisinin kompetisyon ile direk antagonistidir. Nadiren kullanılmaktadır, ters etkisi bildirilmemiştir.

Yeni seçenekler:

AVP antagonistleri: AVP'nin sebep olduğu hiponatremide geleneksel tedavi seçenekleri suboptimal olup anlamlı derecede kısıtlamaları da vardır.

Vozopressini antagonize eden yeni ilaçlar geliştirilmiştir: AVP antagonistleri veya aquaretikler (*"tubuler sodyum tutulumunu etkilemeden, serbest su atılımının artmasına sebep olurlar"*).

Bunların, Vazopressinin V_1 ve V_2 reseptörlerinin her ikisinin üzerinden bazı etkileri olmaktadır (Conivaptan gibi), hastanede yatan hastalarda övolemik hiponat-

remide FDA tarafından kullanılması kabul edilmiştir, diğerlerinin etkisi ise sadece V_2 reseptörlerinde olmaktadır (Tolvaptan, Satavaptan araştırılmaktadır).

Hipervolemik ve övolemik hiponatremik hastalarda ikili V_{1A}/V_2 reseptör antagonistlerinin olumlu aquaretik etkileri olmuştur.

Vazopressin reseptör antagonistlerinin konjestif KY gibi kardiyovasküler hastalarda güçlü tedavi edici etkileri olmaktadır. Kombine V_{1A}/V_2 reseptör antagonizmi özellikle ilginçtir; V_{1A} antagonizmi, V_2 'nin yönettiği diürezin ötesinde, ek olarak afterloadun düşmesinde daha fazla fayda sağlamaktadır.

Semptomatik övolemik hiponatremi hastaları sodyumun özellikle uygunsuz (kontROLSUZ) düzeltilmesine bağlı nörolojik nöbet riski altındadır.

Bu hastalarda miktarı öngörülemeyen volum kısıtlaması ve salın verilmesinin olumsuz etkilerini önlediğinden birlikte Aquaretik (kulp-diüretiği) verilerek hiponatreminin düzeltilmeye çalışılması faydalıdır.

Komplikasyonlar

Yasaklanacak stratejiler. Menstruasyon gören kadınlar, prepuberta öncesindeki çocuklar ve önceden hipoksik serebral hasarı olan hastalarda; hiponatremi ile ilişkili serebral şişme sonucu direk nörolojik komplikasyonların gelişimine bağlı nörolojik komplikasyon riskinin yükseldiği gösterilmiştir. Ozmotik demiyelinizasyon etkin fatal komplikasyon olup hiponatreminin agresif tedavisinden sonra birkaç gün içerisinde gelişebilir.

Diğer iatrojenik komplikasyon riskleri: Karaciğer yetersizliği, potasyum kaybı ve beslenme bozukluğudur.

Demiyelinizasyon hiponatreminin hızla düzeltilmesi sonucunda gelişir ve beyin hücrelerinde suyun çekilmesi sonucu, çekme ve küçülmeye sebep olur. Oligodendrositler, özellikle ani ozmotik su çekilmesine karşı duyarlıdır; hızlı hücrel apoptozise giderler. Orta ve uygun düzeltme hızı, sodyumu 125-130 mEq/L'nin üzerine çıkarmadan önce uygun hızda (12 mEq/L/gün) düzeltilmelidir; bu yaklaşım olası demiyelinizasyon riskini en aza indirmiştir.

ÖZET:

Hiponatreminin Geleneksel Tedavi Seçenekleri

Tedavi - Etki mekanizması – Kısıtlamaları:

Su kısıtlaması (en sık): Negatif su dengesi meydana getirerek plazma ozmolaritesi ve serum sodyum düzeyini artırır.

- Kısıtlamaları: Direk olarak hormon fazlalığını ve böbrek üzerindeki hormonları inhibe etmez.

Demeklosiklin: Renal tubuluslar üzerindeki AVP etkisini bozar ve iatrojenik diabetes insipidus meydana getirir, artmış AVP düzeyine rağmen idrar konsantrasyonunu azalır.

- Kısıtlamaları: Nefrotoksik olup (siroz hastalarında), hipersensitiviteye bağlı ilaç etkileşimleri olabilir, gebelikte güvenli değildir.

Üre: Sodyum ekskresyonunu azaltır.

- Kısıtlamaları: Hipersensitivite, gebelerde güvenli değildir, azotemi, kalp yetersizliği, lityumun etkisini azaltabilir, flebit, tromboz yapabilir.

Lityum: Renal tubuluslardaki AVP etkisini bozar.

- Kısıtlamaları: Lityum intoksikasyona sebep olabilir, özellikle sirozda ve konjestif KY'de anti-anabolik etkileri vardır ve gebelerde güvenli değildir.

Diüretikler (kulp/tiyazid): Distal tubuluslar ve Henle- kulpunda sodyum ve klorid reabsorbsiyonunu inhibe ederek su ekskresyonunu artırır.

- Kısıtlamaları: Hipersensitivite, hepatik koma, anüri, ağır elektrolit kaybı.

ADKY'DE HEMOKONSANTRASYON VEYA YENİDEN DOLDURMA

Tedavinin Amacının Yeniden Tanımlanması

- ADKY ile kabul edilen hastada etkin tedavinin başarısını belirleyen, uzaklaştırılan volum miktarının yeterliliği ve "kuru- ağırlık" da denilen ideal vucut ağırlığının yeniden sağlanmasıdır.
- Gerçek fayda ise, nörohumoral sistemi olumsuz yönde etkilemeden (reaktivasyona neden olmadan) bu hedefe ulaşan girişimin başarısı ile ilişkilidir.
- Kuru- ağırlığın tanımı ise maalesef muammadır: İntravasküler boşalmaya ve sonra da nörohumoral aktivasyona sebep olmayan, güvenli oranda volum azalması olarak tarif edilmektedir.

ADKY hastasında önerilen optimal dekonjenjesyon tedavisi ölçüsü hemokonsantrasyondur: Plazma yenisinden dolma oranıdır (PRR: Plasma refill rate).

Bunu direk olarak ölçmek mümkün değildir. Çünkü temin edilebilmesi için kuru- ağırlık ve güvenli volum azalma oranının herikisinde aynı anda nesnel tanımlanması gerekir.

Dekonjesyon Yeterliliğine Bağlanmış

Klinik Prognoz

- ADKY'de klinik prognoz PKUB azalması ile uyum gösteren yeterli dekonjesyon ile direk ilişkilidir. Hastaneye yatırılan ADKY hastalarının yarısı, yatış

süresince vucut ağırlığının 5 poundtan (1 pound = 0.4536 kg) daha azını veya son zamanda aldıkları ağırlık kadarını kaybederler; bu yetersiz dekonjesyon gösterir. Dekonjesyon tedavisinin başarısı artıran kuru- ağırlığa ulaşmaksa, hastaneye yatırılan ADKY hastalarında tatmin edici zayıflamanın yetersiz olması, bunların yeniden yüksek yatış oranını açıklar.

- Yüzeysel olarak, bu hastalarda saptananmış olan klinik prognoz ile ilişkilendirilmiş yeterli dekonjesyonun anlamı: ADKY’de tedavinin hedefi = Tam dekonjesyon.

Ancak, dekonjesyon stratejileri, kuru- ağırlığı temin edici etkilerinden bağımsız istenmeyen kötü olaylar ile bağlantılıdır.

PRR’nin Tanımı:

- ADKY hastasında primer hedef; aşırı intravasküler sıvıya ilave olarak interstisiyel sıvı fazlalığının da uzaklaştırılmasıdır:
- **İntravasküler volumun diürez ile azaltılması, kapiller hidrostatik basıncı (“interstisiyel basınç ve serum onkotik basınç toplamının”), luminal hidrostatik basıncı aşığı noktaya düşürmektir; böylece interstisyumdaki sıvı pasif olarak intravasküler boşluğa reabsorbe olur.**

Oluşan bu orana PRR denilmektedir, transkapiller basınç gradiyenti ve kapiller membran permeabilitesi ile orantılıdır.

Dekonjesyon tedavisi başlamadan önce, PRR sıfırdır (= 0). Diürez veya ultrafiltrasyonun başlaması ile eşitlik giderek bozulur. Sonuç olarak Hidrostatik ve onkotik basınçların değişikliği PRR’ın sıfırdan daha büyük olmasına (>0) sebep olur.

Bu bozulmadan sonra PRR beklentisi sezgiseldir (belirsiz), tüm hastalarda aynı olmayabilir; vucut büyüklüğü, kapiller membran permeabilitesi, etkin lenfatik akım, bölgesel kan akımı ve serum protein konsantrasyonuna göre değişiklik gösterebilir.

PRR’ın dekonjesyon tedavisi sırasında da düşmesi beklenir; interstiyel ödemin reabsorbe edilmesi ve uzaklaştırılması, transkapiller basınç gradiyentinin devamlı düşmesi.

Diüretikler ve PRR

ADKY’de, dekonjesyon için en sık kullanılan tedavi bolus veya devamlı infüzyon şeklinde diüretiklerdir. Diüretik dozu, semptomlarda çözülme sağlayan diürez oranına ulaşılan kadar titre edilir.

Semptomların çözülmesi, her zaman yeterli dekonjesyon ve düzelmiş klinik prognozu belirleyemez.

Diüretik tedavi sırasında, kontraksiyon alkalozu gelişmesi veya BUN ve kreatinin yükselmesi ile intravasküler volumun azaldığı, kuru- ağırlığın sağlandığı zan-

nedilerle sıklıkla diürez sonlandırılır (yoğun diüretik tedavi intravasküler volumu daha fazla azaltarak RAAS ve SSS aktivasyonuna yol açarak, renal perfüzyonu bozacağı ve kardiyo- renal sendromu tetikleyebileceğinden).

Bu bulgular, renal perfüzyon için yetersiz intravasküler volumun meydana getirdiği prerenal durumu işaret eder. Hastalar dispne, ödeme rağmen, zamanla övolemik kabul edilirler, asit ise devam edebilir.

- **Serum BUN ve kreatinin yükselsin, yükselmesin ve gelişen kontraksiyon alkalozu övolemik durum için gerçekten tipikmidir?**

Diüretikler ile volum azaltılmasına giden KKY hastalarında, diüretikler nefronda filtre edilmiş ve sonra da diüretik etkisi ile reabsorbe edilemeyen intravasküler boşluktaki sıvıyı uzaklaştırır. Ayrıca, zaman geçtikçe interstisyumdaki sıvı intravasküler boşluğa passifce reabsorbe edilir. Bu oran PRR tarafından belirlenir. Klinik pratikte, diürez oranı hiçbir zaman PRR’a eş olarak titre edilmemelidir, bu bazan PRR’ı geçebilir veya elde edilmiş etkin maksimal PRR’ın altında kalabilir.

- Diürez sırasında, PRR’dan daha fazla intravasküler volum azalmışsa buna paralel, renal perfüzyon azalır; bu durum klinikte kontraksiyon alkalozu veya BUN ve kreatinin yükselmesi ile saptanır.

Diürez ile akut renal yetersizlik gelişme riski, PRR’ı aşan diürez oranıdır, klinik pratikte anlamsız bir kriter değildir; diürez ile gelişen renal yetersizlik ADKY hastalarında kötü klinik prognozu gösterir. Buna göre diürez sırasında hastanın kuru- ağırlığına getirilmesi her zaman gerekmeyebilir.

- ® **Önerilen:** Diüzezi azaltmanın doğru cevabı: Diürez oranı PRR’ı aşmamalı ve diüzeze devam edilmelidir, çünkü PRR, transkapiller basınç gradiyenti değişiklikleri gibi devamlı olarak değişir.

Ayrıca, prerenal durumu önlemek ve hastanın haki kuru- ağırlığına ulaşması için volum kaybını en yükseğe çıkarmak için, diürez oranının devamlı değişmesi gerekir.

- Mantıklı görünen; eşzamanlı maksimal anlık PRR’a eşdeğer aşırı volum uzaklaştırılmalı, böylece diürez ve yatış süresi daha kısa olacaktır. PRR’ın aşılması prerenal azotemiye de önlecektir.

PRR Yerine Hemokonsantrasyon

PRR’ın devamlı ölçülmesinin amacı, ADKY tedavisini RAAS ve SSS’i aktive etmeden en iyi şekilde kullanabilmektir.

Ancak, PRR’ın direk olarak ölçülmesi mümkün değildir. Bu nedenle, yerine bölmeler (interstisiyel, intravasküler, ekstrasvasküler gibi) arası volum değişimleri hesaplanmalıdır.

- PRR’ın dinamik değişiklikleri; eritrositler gibi intravasküler boşlukla sınırlanan ajanların konsantrasyonu ile indirek olarak izlenebilir.

Dolayısı ile, vasküler volum şişirildiğinde hematokrit dilüe edilir, daha fazla hemokonsantrasyon ise diürez miktarının intravasküler volumu düzelten interstisyel depoların kapasitesini aştığında meydana gelir; sebebi tedavinin çok hızlı artırılmasıdır.

Hipotez: Sıvı uzaklaştırma oranı hedeflenmiş hematokrit düzeyi işaret edilerek buna göre ayarlanmalıdır (PRR'a göre dekonjesyon tedavi oranı).

Dekonjesyon tedavisi süresince PRR değişiklikler gösterir. Hedeflenmiş hematokritin idame ettirilmesine karşılık olan volum çekilmesinin miktarı da değişebilir.

- Hemokonsantrasyon, son-organ hipoperfüzyonu veya nörohumoral aktivasyon riski taşıyan intravasküler volum azalmasının işaretidir. PRR'ı ölçmek yerine, Ultrafiltrasyon (UF) tedavisi sırasında birlikte aynı vasküler yoldan devamlı hematokrit sensörü kullanılması denenmiştir; hemokonsantrasyonu gösteren hematokrit yükselmesi UF oranının PRR'ı aştığını işaret eder ve UF oranı PRR ile eşitlenene kadar, yani hematokrit stabilize edilene kadar düşürülmelidir. UF oranı devamlı olarak ayarlanmalıdır, geçici olsa dahi şeklen intravasküler volum (ultrafiltrat) PRR'ı hiçbir zaman aşmamalıdır, bu durumda renal perfüzyon azalabilir.

- UF değişik oranlarda olsa dahi devam ettirilebilir; hemokonsantrasyon izlendikçe, minimal volum çekme oranında, hastanın kuru-ağırlığına ulaşılan kadar bu girişimin kötü nörohumoral ve renal komplikasyon riski yoktur.

- Hemodiyaliz sırasında, devamlı hematokrit ölçümü; hipotansiyonu presipite eden hematokrit düzeyi *"crash crit"* olarak tanımlanmıştır.

"Crash crit", hipotansiyon ve yetersiz son-organ perfüzyon riskinden dolayı hemodiyaliz sırasında hiçbir zaman aşılmamalıdır.

KY'de dekonjesyon tedavisi için hemodiyaliz sırasında, nörohumoral sistem aktivasyonundan veya renal fonksiyonun kötüleşmesinden korunmak ve intravasküler volumun tehlikeli düzeyde azalmasını önlemek için *"crash crit"*ten daha az agresif hematokrit konsantrasyonu hedeflenmelidir.

Görüşün genelleşmesi: İnterstisyel volumu azaltmak için dekonjesyon tedavisini titre ederken intravasküler volum etkilenmemelidir. PRR yerine hemokonsantrasyonun kullanılması tedaviler için daha kabul edilebilirdir (UF'de kan alımı için devamlı giriş olması avantajdır).

- **Kardiyorenal iyileşme "Nerede bitirdiğiniz nereden başladığınıza bağlıdır":** Baskılanmış kalp fonksiyonları renal hipoperfüzyon gibi düşmüş GFR ile de ilişkilidir; tersine, sistolik disfonksiyon ve KAH hastaları az

yükselmiş GFR kardiyovasküler olay riski ile birliktedir. Ayrıca, renal fonksiyonun kötüleşmesi KY'de olumsuz prognozu işaret eder.

- Sonuç olarak, renal disfonksiyon kardiyovasküler riskin yükselmesine katkı sağlamaktadır (JACC 2008;51:1275- 6).

- Semptomatik KY'nin kötüleşmesini önlemek için tedavi pre-load ve after-loadun herikisinin düşürülmesine odaklanmıştır; bu amaçla primer olarak kullanılan ilaçlar: Vazodilatörler ve diüretikler ve kritik hastalarda UF ile volum çekilmesidir. UF uygulaması vazodilatörlerin (primer olarak RAAS inhibitörleri) kullanılması ile tamamlanmaktadır. Bütün bu uygulamaların serum kreatinini (SCr) yükselterek renal fonksiyonu kötüleştirme olasılığı vardır. Bununla birlikte yükselmiş SCr'de RAAS inhibisyonu emin bir yaklaşımdır; renal hastalığın progresyonunu gerilettiği ve kardiyovasküler sonuçları düzelttiği gösterilmiştir.

- Hastaneye yatırılan KY hastalarında 6 aylık sonuçların öngörenleri: Gelişteki SCr, hesaplanmış GFR, hastanede yatış süresindeki renal fonksiyon değişiklikleri, hastanede diüretik ve vazodilatör kullanımıdır. Hastanede SCr'de 0.03 mg/dl yükselme renal fonksiyonun kötüleşmesinin standart tanımıdır; prognozu bazal renal fonksiyondan daha az etkilemektedir. Bunun olası açıklamaları: (1) Scr'nin 1.5'den 1.8 mg/dl'e yükselmesi 3.0'dan 3.3 mg/dl'e çıkmasına göre mutlak olarak daha fazla olup daha büyük renal fonksiyon kaybını gösterir.

- Dolayısı ile Scr'de ≥ 0.3 mg/dl yükselişin etkisi bazal renal fonksiyona göre farklı olabilir. (2) SCr artışının hasta grubunun özellikleri ve kullanılmakta olan tedavilere bağlı farklı prognostik etkileri olabilir. Agresif diüretik ve RAAS İnhibitörleri kullananlarda semptomlar ve muhtemel prognoz düzelirken, sonuçta Scr yükselir. Açıklaması: *"Böbrek, böbrek hastalığının risk faktörlerine karşı kardiyak fonksiyon bozulduğunda daha duyarlı duruma gelmektedir"*.

GFR'yi idame ettirdiği tahmin edilen fizyolojik kompansatuar mekanizmalar, intrensek renal hastalığın varlığında KY'de oluşan dolaşım değişiklikleri tarafından örtülmüştür (azalmış öne-akım, bazal renal disfonksiyonla kötü korelasyon gösterir; kötü birliktelik).

Hipertansiyon hikayesi veya diyabet de heriki durumda progressif renal fibroz kötüleşir, şiddetlenir ve tiyazid kullanımı (kronik böbrek yetersizliğinde yeterli diürez sağlamak için kulp- diüretiklerine ilave edilenlerde) diyabet ile renal fonksiyonun kötüleşmesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

KY'de başlangıçtaki bazal renal fonksiyondan başka, sonradan SCr yükselmesi daha az önemlidir; bu durumda faydalı ilaçlar kesilmelidir?

- Bu kararın doğruluğunu belirleyecek tartışılması gereken faktörler: (a) SCr yükselmesinin derecesi, (b) üremik semptomların varlığı, (c) KY'de hemodinamik değerlerin (hipervolemi, hipotansiyon gibi) optimize edilmesi ile hastanın göreceği daha fazla fayda (atriyal gerilme sonucu artmış BNP salımının azalması, Atrial aritmilerin önlenmesi gibi) gözardı edilmemelidir.

DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİNDE İNTRAVENÖZ DİÜRETİK TEDAVİSİNİN PRATİK KULLANIMI

Yanlış yerde ve aşırı sıvı birikmesi dekompanse KY'ye (DKY) sebep olur. Birçok DKY hastasında pulmoner ödeme sekonder dispne bulunmaktadır. Bu ödem, diüretikler ile volum yükü azaltılarak, vazodilatörler ile PKUB düşürülerek, devamlı pozitif havayolu basıncı sağlayan cihazlar ile alveolar basınç artırılarak veya bunların kombinasyonları ile tedavi edilebilir (Bölüm 1.2). Bunlardan intravenöz diüretikler en sık uygulanan tedavidir.

Günümüzde diüretikler volum yüklenmesi olan ADKY hastalarının standart tedavi ve bakımında değiştirilemez tedavilerdir. Konjesyonu azaltır, kalp basınçlarını düşürür ve sonuçta kalp performansını düzeltirler.

Hastaneye yatırılan ADKY hastalarının >%80 kadarı diüretik verilir. Diüretikler >50 yıldan beri geleneksel olarak kullanılsalar dahi bu tedaviyi destekleyen kanıta dayalı veriler eksik ve yetersizdir. Minimal ve çelişkili kanıtlar bulunsada da İV diüretik tedavisi ADKY hastalarının tedavisinde kullanımı kabul edilmiştir.

Intravenöz Diüretiklerin Standart Kullanımı

Diüretiklerin etki mekanizmaları ve yeri birbirinden anlamlı olarak farklıdır (**Bakınız, Bölüm-1.2**).

- Karbonik anhidraz inhibitörleri, proksimal tubulusta karbonik anhidrazı inhibe eder.
- Ozmotik ajanlar, proksimal tubulus ve henle kulpunun çıkan kalın bacağının ikisinde de ozmotik etkiye sahiptir.
- Kulp diüretikleri, henle kulpunun kalın çıkan bacağında $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ reabsorbsiyon pompasını inhibe eder.
- Tiyazid diüretikleri, distal kıvrımlı tubuluslarda elektronötral NaCl reabsorbsiyonunu inhibe ederler.
- Potasyum- kaybettirmeyen diüretikler, distal kıvrımlı tubulus ve toplayıcı kanallarda $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ değişimini inhibe eder.
- *Aldosteron antagonistleri hariç diüretikler etkili olabilmeleri için renal tubulus lumenine ulaşmalıdırlar.*
- *Osmotik diüretikler, glomerul düzeyinde direk olarak filtre olur, diğer diüretikler ise kullanılan diüretiğin tipine bağlı olarak organik- asit veya organik- baz sekretuar yollarını kullanarak tubulus lumenine aktif salgılanırlar.*

Diğer diüretik sınıflarına göre kulp- diüretikleri, İV ve yüksek dozda kullanıldığında, etkisi en hızlı başlayan ve en etkili olanıdır.

Bir çalışmaya göre (**ADHERE**), ADKY'de, hastaların %84'ne İV Furosemid, %7'sine İV Bumetanid, %2'sine ise torsemid verilmiştir (AKY hastalarının yaklaşık %80-90'na kulp- diüretiği). İV kullanıldığında bu diüretiklerin etkileri benzerdir.

- Kulp-diüretiklerinin eşdeğer dozları: 40 mg Furosemid = 20 mg torsemid = 1 mg Bumetanid.
- Günümüzde orta-ağır sıvı retansiyonu bulunan dekompanse KY'de önerilen bolus diüretik dozları: Furosemid 20-100 mg, Torsemid 10- 100 mg, Bumetanid 0.5-4.0 mg.
- Bu diüretiklerin birisinin yeterli dozuna yetersiz cevap alınması, diğer diüretiklerin de cevapsızlığını ima eder.

Etkinliği benzer olsa da bu 3 ajanın, spesifik hastalarda kullanılmalarını etkileyen önemli farklılıkları bulunmaktadır. Oral verildiğinde torsemid, furosemid ve bumetanide göre daha iyi ve hızlı emilmektedir, bu yüksek biyoyararlılığından dolayı daha güvenilir etki meydana getirmektedir. Furosemid, böbreklerde hem metabolize olmakta hem de atılmaktadır. Böbrek yetersizliğinde hastada yarılanma ömrü uzamıştır. Aksine, bumetanid ve torsemidin herikisi de karaciğerde metabolize edilmektedir. yarılanma ömürleri, Karaciğer hastalarında uzamış ancak böbrek yetersizliğinde değişmemiştir. Ayrıca, torsemid'in (normalde 3-4 saat, KY'de 6 saat) furosemid (normalde 1.5-2 saat, KY'de 2.7 saat)ve bumetanide (1 saat, KY'de 1.3 saat) göre yarılanma ömrü daha uzundur, uzun yarılanma etkisinden dolayı torsemidin post diüretik sodyum reabsorbsiyon periyodu kısadır.

- Hastanın karakteristikleri, önemli derecede İV diüretiklerin etkisini etkilemektedir. Kulp-diüretiklerinin, S- şeklinde doz- cevap eğrisi vardır, bu eğri KY ve diğer ödemli durumlar, hipotansiyon ve böbrek yetersizliğinde aşağıya sağa kaymıştır (**Şekil 23**). Sonuçta; maksimal cevabı azalır ve diüretik rezistansı durumu meydana gelir.

Doz-cevap eğrisinin kaymasından sorumlu faktörler yukarıda bahsedilmiştir. Yukarıda işaret edildiği gibi tedavi etkisi için, henle- kulpunun çıkan kalın bacağında yeterli konsantrasyonda kulp diüretiğinin bulunması esastır. Kulp- diüretikleri, proksimal tubulustaki organik-asit sekretuar pompaları ile kandan idrara aktif olarak transfer edilirler. Bu transport kanın bu pompalara ulaşmasına bağımlıdır. KY, hipotansiyon ve böbrek yetersizliği renal kan akımını azaltır, kalp diüretiğinin tubuler sunumunu kısıtlar. Sonuçta, kulp diüretiklerinin etkinliği direk olarak kreatinin klirensi ile ilişkilidir; kreatinin klirensi düşünce natriürez ve diürez oluşturan kulp-diüretiği dozu yükselmiştir (**Tablo 29**).

KY hastasının sıklıkla arginin- vazopressin düzeyi yükselmiştir, bu $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ reabsorbsiyonu yapan pompa ekspresyonunu artırır, kulp- diüretiklerinin bu

TABLO 29. Dekompanse KY'de İV kulp-diüretiklerinin kullanımda infüzyon hızları (The American Journal of Medicine 2006;119(12A):S26-S36)

	İV Yükleme Dozu	Kreatinin Klirensi <25 ml/dk	Kreatinin Klirensi 25-75 ml/dk	Kreatinin Klirensi >75 ml/dk
Furosemid	40 mg	20 mg, sonra 40 mg/st	10 mg sonra 20 mg/st	10 mg/st
Torsemide	20 mg	10 mg sonra 20 mg/st	5 mg sonra 10 mg/st	5 mg st
Bumetanide	1 mg	1 mg sonra 2 mg/st	0.5 mg sonra 1 mg/st	0.5 mg/st

pompa üzerindeki etkisi muhtemelen azaltmıştır. Bu mekanizma kısmen de diüretik reboundundan sorumludur.

- Distal kıvrımlı- tubulusun hipertrofisi, esasen olası diüretik tedavisine cevaptır, henle kulpunda kulp-diüretikleri ile azalmış reabsorbsiyona rağmen artmış tubuler sodyum reabsorbsiyonunu stimüle eder.
- Son olarak, yüksek- doz diüretiklerin renal medullar konsantrasyon gradiyentinde etkisi olabilir, idrarın konantrasyonu veya dilüsyonunda problemlere sebep olabilir.
- Hastanın diyeti, özellikle sodyum alımı kulp- diüretiklerinin etkisini değiştirebilir.
- Kulp diüretiklerinin yarılanma ömrü rölatif olarak kısadır (yaklaşık 1-4 saat). Her dozdan sonra önemli bir süre diüretiklerin tubuler konsantrasyonu subterapettir. Bu sırada, özellikle sodyum alımı yeterli kısıtlanmamışsa sodyum resorpsiyonu olabilir (*post-diüretik sodyum reboundu*); bu mekanizma diüretik cevabını azaltır veya tamamen yokedebilir.

Intravenöz Diüretiklere Beklenen Cevap

Kulp- diüretikleri, sodyum, klorid, potasyum ve diğer iyonların atılımını yükselterek idrar volumunu artırır, böylece intravasküler ve ekstrasellüler sıvı volumu azalır. Bolus tedavi idrar kateteri ile değerlendirildiğinde idrar çıkışı 1-2 saatte zirveye ulaşmakta ve 6 saat içerisinde bazal düzeye inmektedir. Sodyum atılımındaki değişiklikler idrar çıkışını yansıtmaktadır.

- 40 mg furosemid ile maksimal cevap alınır: 3-4 saatlik sürede 3- 4 L idrarla 200-250 mEq sodyum atılır.
- Ancak, KY bu cevabı anlamlı derecede azaltır.
- Örneğin NYHA sınıf -III, -IV KY'de 20 mg furosemid, 6 saatlik sürede 0.78L idrar ile 45 mEq sodyum ve 24 mEq potasyum ekskresyonuna sebep olur.

Intravenöz Diüretiklerin Olası Zararlı Etkileri

Diüretikler, özellikle fazla kullanıldıklarında, klinik sonuçları etkileyen birçok zararlı etki meydana getirir. Diüretik tedavisinin sık sonucu elektrolit bozukluklarıdır. Kulp- diüretikleri idrarda potasyum, magnezyum, ve kalsiyum atılımını artırarak temel katyonların total vucut depolarını azaltır; sekonder hiperparatiroidizm, ve olası aritmi riskini yükseltirler. İlerlemiş KY ve uzun-dönem diüretik kullanımında paratiroid hormon dü-

zeyleri yükselmiştir, bu patoloji orta- belirgin derecede kemik mineral yoğunluğunda azalma ile birliktedir. Ayrıca, sitozolik magnezyumun azalması intrasellüler kalsiyum yükünü de artırır, dolaşımdaki mononükleer hücrelerde magnezyumu düşürerek proinflamatuvar fenotip oluşturur.

Diüretikler, intravasküler volümün boşalması sonucunda hipotansiyon, düşük kalp debisi, azalmış GFR ve renal disfonksiyona sebep olabilir.

Diüretikler istenmeyen kötü nöro hormonal aktivasyona da yol açabilir. KY hastalarında 1 mg/kg İV furosemidten 30 dakika sonra ortalama plazma renin, aldosteron, ve anjiyotensin- II aktivitesi artar (ancak sadece A- II düzeyi anlamlı olarak değişmiştir). Bu hormon düzeyleri günlerce yüksek kalabilir; sıvı retansiyonu sonucunda dolum basınçlarının yükselmesi ve pulmoner konjesyonun tekrarlamasına sebep olabilirler.

Akut ve kronik diüretik tedavisinin herikisinin de mortalite ve morbiditeyi artırdığı bildirilmiştir. Uzun dönem oral potasyum tutmayan diüretiklerin kullanımı aritmik ölüm riskini 1.33 kat artırmıştır (**SOLVD**). Bu bulgu potasyum ve magnezyum kaybının veya SSS'nin aktivasyonunu yansıtmaktadır. Yüksek doz diüretik kullanımı (>80 mg/gün furosemid), toplam ölümü; ani ölüm ve pompa yetersizliğine bağlı ölümleri anlamlı olarak artırmıştır (**PRAISE**). Ayrıca ADKY'de İV diüretik kullanılması >3 gün yoğun bakımda kalma riskini artırmıştır, >4 gün toplam hastanede kalma süresi ve hastane mortalitesini artırmıştır (**ADHERE**).

Standart Diüretik Dozlarına Yetersiz Cevap:

Diüretik rezistansı, standart diüretiğe yeterli cevap alınamamasıdır. ilerlemiş KY tedavisinin major sorunudur. Sıklıkla ağır semptomları, hipotansiyonu, hiponatremisi, renal disfonksiyonu, ve/veya anlamlı kardiyak disfonksiyonu bulunan hastalarda görülmekte olup artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Günümüzde diüretik rezistansının tedavisine kılavuz olacak kısıtlı sayıda ve çoğunluğu teorik veriler vardır. Bu bozukluğun önemine rağmen, kanıta- dayalı bir kılavuzu henüz yoktur (Bölüm-1.2).

- Kulp- diüretiklerinin, böbrekteki etki yerlerine ulaşmaları glomeruler filtrasyona bağlı olduğundan, GFR'yi düşüren her şey etkilerini azaltmaktadır.

Renal kan akımının önemli bir belirleyicisidir, düşük arteriyel kan basıncı ve renal arter stenozunun ikisinde de glomeruler perfüzyon basıncı azalır. Tedavide temel olmayan vazodilatörlerin (kalsiyum antagonistleri ve alfa- blokerler) kesilmesi kan basıncının yükselmesini sağlamakta, KY hastasında kan basıncının yükselmesi için bu durumda diüretiklerin azaltılması güçtür. Kısacası, ağır KY'de sistolik ve diyastolik kan basınçlarının düşmesi diüretik rezistansı riskini artırır.

- **Önemli not:** ACEİ ve A- II RB'ler (ARB) de kan basıncını düşürürler, ancak bunların kardiyovasküler hastalıklarda güçlü kanıtı faydalarından dolayı, bu tedavilerinin kesilmesi baş vurulacak en son çare olmalıdır.

Renal arter stenozu sık olup, genellikle azalmış renal kan akımının gözden kaçan bir sebebidir, KY hastalarının yaklaşık %33'de anlamlı reovasküler hastalık bulunur. Bu hastalarda stenleme yapılsın, yapılmasın anjiyoplasti faydalı olabilir; bu girişim sonucunda sistemik arteriyel kan basıncı düşmüş, pulmoner ödem düzelmiş, KY ile hastaneye yatış azalmıştır, ayrıca hastaların tamamına yakınında renal fonksiyon da düzelmiştir, bazı hastalarda renal revaskülarizasyondan sonra renal fonksiyon kötüleşmiştir.

- Son olarak; Diüretik rezistansında birlikte kullanılan ilaçların olası etkileri gözden geçirilmelidir. Özellikle, aspirin ve/veya NSAİİ verilen hastalarda bunlar kesilmelimi? (NSAİİ'ler kesinlikle kesilmelidir, aspirin etkili endüşük dozda KAH hastalarda kullanılmalıdır).

Birkaç dakika içerisinde İV uygulanan, furosemid nitrogliserine benzeyen vazodilatasyon meydana getirir; aspirin ve NSAİİ'ler bu cevabı bloke eder.

- Ayrıca, ASA ve NSAİİ'ler kulp- diüretiklerinin sebep olduğu renal kan akımı artışını bloke eder. KY'de, oral NSAİİ kullanımı GFR'yi %40 azaltmıştır.

Kronik KY hastalarında Kardiyovasküler profilaksi için kullanılan düşük doz ASA, KY ile hastaneye yatışın %33 artmasından sorumlu tutulmuştur, kronik KY hastalarında gelişen pulmoner ödem tiyazolidinlerin (özellikle insülin ile kombine edilenlerde) yan etkisi olarak tanımlanmıştır (WASH, WATCH).

- Şayet işaret edilen bu konular diüretik rezistansını çözmemişse, ancak bundan sonra diüretik rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir. Kulp- diüretiklerinin eş-değer dozları eşit etkiye sahiptir, özel durumlarda bu doğru değildir, oral absorpsiyon ve yarılanma- ömürleri değişiktir; önerilen: Furosemidten Torsemide geçilmeli; torsemidin absorpsiyonu daha iyi, temizlenme yarı- ömrü daha uzundur, bu özellikle- rinden dolayı ilaç daha etkindir.
- Postdiüretik sodyum reboundunu azaltan ve kulp- diüretiklerinin etkisini düzelten bir başka metod:

İntermitan bolusları, devamlı İV infüzyona değiştirmektir. İnfüzyon uygulaması ile ototoksikite riski azalır, ancak infüzyonun yakından monitorize edilmesi gerekir, infüzyon yerinde infeksiyon ve tromboflebit komplikasyonu sık gelişir.

Mekanizma ve etki yerleri farklı olan diüretiklerin kombine edilmesi diüretik rezistansını düzeltebilir. Kulp- diüretiklerinin kronik kullanımı, distal tubuluslara sodyum sunumunu ve sonunda bu tubulusların artmış reabsorbriyon kapasitesini uyarır; bu olay ilaçların etkinliğini kısıtlamaktadır. Potasyum- tutucu ve tiyazid- tip diüretiklerin ikisi de distal tubuler bu reabsorbsiyonu inhibe ederek diüretik cevabını düzeltir.

- Unutulmaması gereken; kulp- diüretikleri gibi tiyazid diüretiklerinin de etkili olabilmeleri için nefron lumenine ulaşması gerekir. Sonuçta, böbrek yetersizliğinde tiyazid diüretiklerinin de dozu yükseltilmelidir.

Aldosteronun artışı, ACEİ alınsa bile sodyum retansiyonu ve hipokalemiye sebep olabilir. Yüksek- doz spironolakton (200 mg/gün) güçlü diürez sağlayabilir. Aldosteron reseptör antagonistleri, özellikle Sağ- kalp yetersizliği ve hepatik konjesyonda etkili görünmektedir; sebebi aldosteronun artmış ekskresyonundan daha fazla metabolizmasının bozulması ($\downarrow$ aldosteron yıkımı $\blacktriangle$ ekskresyon = kanda $\uparrow$ aldosteron düzeyi) sonucunda gelişen hiperaldosteronizm.

Ancak düşük- dozda aldosteron reseptör antagonistlerinin benzer diüretik etkiyi gösterebileceği belirsizdir.

Uzun dönem kullanılan düşük- doz aldosteron reseptör antagonisti ile vücut ağırlığı kaybının yetersiz olmasının açıklaması; kaşeksinin önlenmesi ile artmış yağsız vücut ağırlığıdır, bu durum azalmış su ve tuz yükünün anlaşılmasını güçleştirebilir.

Diüretik rezistansı devam ettiğinde, hemofiltrasyon düşünülmelidir.

Orta-ağır KY hastalarında, hemofiltrasyon semptomları, hemodinamikleri, idrar çıkışını ve diüretik cevabını düzeltir. Daha fazlası, kulp- diüretiklerinden farklı olarak hemofiltrasyon makula densayı aktive etmez, bunun sonucunda; uzun- dönemde daha az nöro- hormonal aktivasyon meydana getirir (Bölüm 1.4).

- İdeal olarak, refrakter diüretik rezistansının tedavisine erken başlanmalıdır, çünkü son seçenek olarak kullanıldığında olası daha az etkindir.

Akut Kalp Yetersizliği Sendromunda Volum Yüklenmesinin Diüretiklerin Ötesinde Tedavisi

ADKY'de volum yüklenmesinin tedavisinde diüretikler dramatik olarak etkilidir. Kan basıncı normal ve renal fonksiyonu sağlam olan hastada diüretik tedavisi, ADKY'de akut semptomların azaltılmasında yeterlidir. Ancak diüretik kullanımının tolerabilite ve faydası ile ilişkilendirilmiş önemli kısıtlamalar vardır.

Bununla ilgili en önemli konu norohormonal kaska-

dın biraz daha aktivasyonu, elektrolit kaybı, ekstrasellüler sıvı volumu fazlalığına rağmen prerenal azoteminin kötüleşmesi, aritmiler ve renal hasardan fazla kaygılanmak ve çekinmektir.

Furosemid gibi kulp- diüretiklerinin aşırı kullanılmasının RAAS'da önemli aktivasyonlar meydana getirdiği gösterilmiştir. Nörohormonal RAAS'ın aktivasyonu daha fazla sistemik vazokonstriksiyon ve sıvı retansiyonuna sebep olur; volum yüklenmesinin etkili tedavisini daha da zorlaştırabilir. Bu etki, yüksek- doz kulp- diüretigi verilenlerde daha geçerlidir.

Diüretik tedavisi, renal fonksiyonun kötüleşmesi ile de ilişkilendirilmiştir. KY'de hastane dönemi sırasında renal fonksiyonun kötüleşmesi ile mortalite ve morbidite risklerinin herikisi de yükselir. Volum yükü olan KY hastalarında parenteral furosemid verilmesi, idrar çıkışını artırmasına rağmen akut olarak GFR'yi düşürmüştür; serum kreatinin düzeyi yükselmiştir. Serum kreatininde hafif yükselme bile hastanın yüksek hastane mortalite riski ile ilişkilidir. Bu renal disfonksiyon riski dikkatle gözden geçirilmelidir.

- *Dolayısı ile; diüretik tedavisi verilen hastalarda değişen renal fonksiyonun kanıtları dikkatle takip edilmelidir.*

Parenteral diüretikler, sergiledikleri birçok etki ile hastane komplikasyonlarının gelişimine bağımsız katkıda bulunurlar.

Bu etkiler: RAAS aktivasyonu, sistemik volum kontraksiyonu ve elektrolit bozukluklarıdır (özellikle ventriküler aritmilerle zemin hazırlayan potasyum ve magnezyum kaybı).

Belirli bir hasta grubu, diüretik ile tedavi edildiğinde daha büyük yüksek riske predispozedir.

Özellikle yüksek- doz diüretik kullanımı, hastalığın etyolojisi ile ilgisi olmadan mortalite ve morbiditeyi artırır.

- Riski en yüksek görülen grup: standart kulp- diüretik tedavisine kötü cevap veren hiponatremi ve hipervolemi bulunan ADKY hastalarıdır. İleri KY hastalarında gelişen diüretik rezistansından dolayı, diüretik dozunun yükseltilmesine ihtiyaç olmaktadır.

ADKY'de IV diüretik tedavinin rutin kullanımına rağmen bu durumun etkinlik ve gerekliliğini destekleyen güçlü kanıtlar yoktur.

- *Diüretik kullanımında klinik karar tedaviye kılavuz alınmalıdır.*
- *ADKY'de özellikle not edilmesi gereken hususlar: Diüretik rezistansı, yaş ve renal fonksiyon gibi belirli komorbiditelerdir.*
- Diüretiklerin alternatifleri veya diüretik dozunu azaltmaya yardımcı olan eklenmiş yaklaşımlar makul olabilir ve gözden geçirilmelidir; özellikle diüretik tedavisine bağlı zarar riski olan hastalarda düşü-

nülmesi gereken seçenekler: Ultrafiltrasyon, pozitif inotropolar, vazodilatörler (nitrodilatörler ve natriüretik peptidler), vazopressör reseptör antagonistleri, adenozin reseptör A1 antagonistleri, ve kalsiyum sensitizerleridir.

Diüretik Tedaviye Alternatifler

Ultrafiltrasyon (UF)

UF, mekanik bir stratejidir, kan basıncı veya eksternal kan pompasının oluşturduğu hidrostatik basınçla, onkotik basınç aşılarak venöz kanı yarı- geçirgen membran içinden geçirerek (konveksiyon/yayılma ile sürme hareketi) suyun ve nonprotein- bağlı küçük ve orta moleküler ağırlıktaki suda çözünen maddeleri, açığa çıkarır (Bölüm-1.2).

- Sıvı çekme hızı tedavi eden doktor tarafından tayin edilir ve yaklaşık 100-500 ml/saattir. Uygulama özel koşullar (yoğun bakım ve deneyimli personel gibi) yaratılmasına ihtiyaç göstermez.

UF, Kreatinin ve üre konsantrasyonlarını değiştirmez, hemodiyaliz ile karıştırılmamalıdır.

- UF sonucunda; renal fonksiyonlar anlamlı derecede değişmeden ventrikül dolum basınçları düşer.

- *Uygulama kriteri;* hipervoleminin semptom ve bulguları düzelene kadar sürdürülür.
- Renal fonksiyon, hipotansiyon ve hiperkalemi UF ile kötüleşme olmamaktadır. Olağan bakım koşullarında uygulanan 8 saatlik UF ile dispne ve konjestif KY semptomları 24-48 saatte düzelir. Önemli olarak nörohormonal aktivitede azalır (renin, norepinefrin ve aldosteron).
- Heparin kullanımı sonucu kanama komplikasyonlarına bağlı hemoglobinde hafif düşme görülebilir.

Prensibi: UF, Ekstrakorporel mekanik bir uygulamadır; volum yükünü azaltmak için su ve non-protein- bağlı küçük ve orta moleküler ağırlıklı çözünen maddelerin yarı-geçirgen membrandan iletimli- çekilme hareketidir.

UF uygulaması için hastanın yoğun bakım ünitesine alınması veya teknik gözetim için özel hemşire bakımı gerekmez.

- UF, serum kreatinin ve BUN konsantrasyonlarını etkilememektedir. Ekstrasellüler sıvı alınırken intravasküler sıvı volumleri devam etmektedir, sonuçta; renal fonksiyonda değişme olmadan intraventriküler dolum basınçları düşürülür.
- Su ve elektrolitlerin (sodyum gibi) herikisinin de membrandan eşzamanlı geçmesinden dolayı, ultrafiltratın elektrolit konsantrasyonu plazmanınkine tamamen benzemektedir. Bu özellik, elektrolit konsantrasyonlarının birdenbire değişmesini önlemektedir, sonuçta diüretik kullanımından daha fazla sodyum çıkarılır.

Orijinal olarak renal disfonksiyonun tedavisi için geliştirilse dahi, UF, ADKY'de volum tedavisinde kullanılmak için değerlendirilmiştir.

Volum yükü, diüretik rezistansı veya klinik olarak renal yetersizliği bulunan ADKY hastalarında erken uygulandığında; UF sırasında ortalama 8 ± 4 L sıvı çekilmiş, vücut ağırlığı UF-öncesi düzeyin altına inmiş ve bu 30-90 gün böyle kalmıştır. Ancak buna rağmen hastalarda takip süresince kulp- diüretigi kullanma oranı yüksektir, renal fonksiyonlarda kötüleşme, hipotansiyon veya hiperkalemi belirgin olarak gelişmemiştir (JACC 2005;46:2047- 51).

ADKY ve volum yüklenmesi olan hastalarda 8 saatlik tek seansta yapılan UF ile 24 saat sonra standart diüretik tedavisine göre daha fazla sıvı alınmıştır, 24 saatte dispne ve KY semptomları her iki tedavi ile (kulp-diüretigi veya UF) büyük düzelme göstermiştir, ancak 48 saatte UF grubunda biraz daha fazla düzelme saptanmıştır. 24 saatte ise vücut ağırlığında azalma UF ile daha fazla olmuştur. UF standart tedavi ile karşılaştırıldığında; bu yöntemle kalp hızı, kan basıncı, elektrolitler veya renal fonksiyon anlamlı değişmemiştir. UF grubunda, standart tedaviye göre hemoglobin hafif düşmüştür (JACC 2005;46:2043- 46).

UNLOAD çalışmasında, İV diüretik ve UF uygulanan ADKY hastaları 48 saat ve bunun dışında 90 günde değerlendirilmiştir. UF ile, vücut ağırlığında ortalama azalma anlamlı olarak daha fazla olmuş, daha az hastaya vazoaktif ilaç tedavisi gerekmiş, hipokalemi ve serum kreatininde kötüleşme UF ile ilişkilendirilememiştir (A Merican Journal of Medicine 2006;119: S37- S44).

UF'nin diüretik tedaviye göre olası avantajları; diüretiklerden farklı olarak UF tedavisinin RAAS aktivasyonunu azalttığı gösterilmiş, böylece diüretik etkinliğini yeniden sağlamıştır.

Refrakter KY'de bu tedavi gençlerde en fazla etkilidir; UF ile daha fazla volum çekilmiş ve renal disfonksiyonun markeri olarak BUN ve serum kreatinini yükselmemiştir.

- **Not:** UF, renal yetersizlik, metabolik anormallik (asidoz) ve üremide diyaliz yerine geçmez.

Inotropikler

ADKY'de pozitif inotropik tedavi sıklıkla diüretiklere ilave olarak kullanılır, çünkü bu tedavi ile hemodinamikler ve kalp debisinde hızlı ve olumlu değişiklikler sağlanır.

Ancak ADKY'de rutin inotropik tedavi kullanılması etkinliği, kanıtların eksik olması ve bu ajanların özellikle kronik KY'demortaliteyi artırma riskinden dolayı belirsizdir .

İV inotropik ilaçların dezavantajları (Milrinon, Dobutamin): Hastanede yatış süresini kısaltmamış, önemli

komplikasyonların sıklığını ise artırmıştır (tedavi gerektiren hipotansiyon, yeni atriyal aritmilerin gelişmesi gibi). Bu tedaviler mortalitenin bağımsız öngörünü bulunmuş ve kaliteli- sağkalımı artırmamıştır (Dobutamin).

Hastane mortalitesi, İV inotropikler ile nitroglicerine ve nesiritid gibi vazoaktif ilaçlara göre daha yüksek bulunmuştur (ADHERE).

- *Kılavuzlar, intermitan İV inotropik veya kronik infüzyon kullanılmasını tavsiye etmemektedir, bu tedaviler ilerlemiş KY'de hafifletici ve zorunlu kullanım olarak sınırlandırılmıştır (Paliyatif- tedavi).*
- *Ancak, kardiyak indeksi düşük ADKY hastalarında, volum yüklenmesinin tedavisinde, hala uygulanabilir tedavi olarak düşünülebilirler.*

Nitrodilatörler

Vazodilatör tedaviler ADKY tedavisinde, hemodinamik bozukluk ve volum yüklenmesinin yarattığı rahatsızlığı hızla düzelttiklerinden sıklıkla kullanılır.

Geleneksel nitrodilatörler nitroglicerine ve nitroprussidtir. Herikisi de pulmoner kapiller uç basıncını (PKUB) ve preloadu anlamlı derecede düşürür. İV Nitroglicerine ile hastane mortalitesi, pozitif inotropiklere göre anlamlı olarak daha fazla düşmüştür (ADHERE).

Nitroprussidin, ağır SV sistolik disfonksiyonu ve aort stenozunda istenmeyen olumsuz etkilerin riskini belirgin artırmadan, anlamlı hemodinamik fayda sağladığı kanıtlanmıştır (N Engl J Med. 2003;348:1756- 63).

ADKY tedavisinde Nitrodilatörlerin, özellikle düşük-doz diüretik tedavisi ile kombine edilerek kullanılması daha uygun olabilir.

- Pulmoner ödemin tedavisinde; yüksek- doz Nitrat + düşük- doz Furosemid, düşük- doz Nitrat + yüksek- doz diüretikten daha etkili bulunmuştur, mekanizması; bu kombinasyon preload ve afterloadta hızlı ve önemli düzelme sağlayarak kalp debisini artırmış ve konjesyonu azaltmıştır (Lancet 1998;351:389- 93).
- Nitrodilatörlerin yükselmiş dolum basınçlarını düşürücü etkisi nöro hormonal aktivasyonu hızlı düşürmesi sonucundadır (endotelin ve norepinefrin dahil). Ancak nitrovazodilatör kullanımının önemli bir kısıtlayıcısı birçok hastada erken gelişen taşiflaksidir, bundan dolayı hastalarda sık doz titrasyonu ve dikkatli izlemeye ihtiyaç olmaktadır.

Nitroglicerine doza bağlı ve yoğun bakımda hemodinamik monitorizasyon gerektiren hipotansiyon sıkıdır.

- *Nitrodilatörler, günümüz ADKY tedavisinin başlıca dayanağı olarak düşünülmektedir.*
- *Ancak bu ajanlar seçildiğinde, önemli tedavi faktörleri (tedavi kombinasyonları, hipotansiyon ve taşikardi gibi kontraindikasyonlar) dikkate alınmalıdır.*

Natriüretik Peptid Vazodilatörler

Natriüretik peptidler, farklı fizyolojik etkileri olan yapısal benzer hormonlar ailesidir. Günümüzde tanınmış natriüretik peptidler: Atriyal natriüretik peptid (ANP), insan B- tipi natriüretik peptid (hBNP), C- tip natriüretik peptid, ve urodilatin (Bölüm-1.2, 1.3).

ANP atriyal strese cevap olarak kalbin atriyumundan, hBNP ise hem atriyal hemde ventrikül duvar stresi cevap olarak ventrikülün miyokard hücrelerden salınırlar. hBNP düzeyi özellikle basınç ve volum yükü sonucunda KY hastalarında yükselmiştir. hBNP'nin RAAS aktivasyonuna karşı- düzenleyici fizyolojik cevap etkisi meydana getirdiği düşünülmektedir, ayrıca diürez ve natriüresi de artırır. Bu etkiler KY tablosunda süratle örtülmektedir (etkisizleşir).

Tedavi amaçlı ekzojen BNP Nesiritid'tir. Nitroglicerinin gibi inotrop yerine kullanılan Nesiritid hastane mortalitesini düşürmüştür (ADHERE). Nesiritid, PKUB ve sistemik vasküler rezistansta faydalı düşüş sağlamış, renal fonksiyonu artırmış, bu etkileri takiben hastanın klinik durumu da düzelmiştir.

Diğer Parenteral Ajanlar

Vazopressin reseptör antagonistleri (Tolvaptan), Adenozin reseptör- A1 antagonistleri, Kalsiyum- sensitizerleri.

Bu yeni ajanların ADKY tedavisinde diüretik tedavinin ötesinde bir seçenek olarak rutin kullanımları için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

ESC-2005 Diüretik Kullanımı ile İlgili Pratik Öneriler:

Akut ve/veya kronik Dekompanse KY'de sıvı yükünü ve konjesyonu düzeltmek için seçenekler:

(1) İntermiten bolus enjeksiyonlar yerine devamlı kulp- diüretiği infüzyonu daha üstün natriüretik ve diüretik etki sağlamaktadır. Ancak Bu uygulamaların ikisinde önemli ve letal yan etkileri vardır; elektrolit bozuklukları, nörohormonal stimülasyon, renal fonksiyonun kötüleşmesi ve yeterli diürez sağlamak için yoğun ve ağırsif kullanıma bağlı gelişen diüretik refrakterliği (yüksek doz veya tiyazidlerle birlikte kulp- diüretiği kullanımı), bunlara bağlı olarak hastaların mortalite ve morbiditesinin yükseldiği görülmüştür.

(2) UF (veya devamlı hemofiltrasyon), yarı- invaziv bir uygulama olması ve letal yan etkisi bildirilmemesi ve klinik hızlı düzelme sağlaması, pratik ve kolay uygulanabilirliği özellikle renal fonksiyonu bozulmuş ve diüretik rezistansı gelişmiş ve volum yükü olan dekompanse KY hastalarında (kronik KY zemininde), hastanede olağan koşullarda kullanılması gözden geçirilmelidir.

(3) Volum yükü ile yatırılan DKY hastalarında özellikle diüretik rezistansı saptananlarda; inodilatörler (dobutamin, milrinon), kalp debisini artırarak renal hemodinamiği ve idrar çıkışını düzeltebilir.

Renal- dozda Dopaminin kalp debisi ve renal kan akımı, idrar çıkışını acilen artırdığı gösterilmiştir.

Ancak bu ilaçların kullanımı aritmiler ve taşikardi ile ilişkilendirilmiştir.

(4) ADKY'de İV vazodilatörler semptomatik hipotansiyon yokluğunda hemodinamik parametreler ve konjestif semptomları hızla düzeltir. Ancak böbrek üzerine direk etkileri bilinmemektedir; yüksek- doz Nitroprussid ile KY hastalarında anlamlı diüretik etki sağlanmıştır.

Önemli noktalar:

(a) İlaçların idrar çıkışına etkisi (özellikle nitrodilatörler ve kulp- diüretikleri); volum yükünü derecesi ve ilacın etkisi arasındaki ilişkiye bağlıdır.

(b) Klinik pratikte, özellikle UF, İV diüretikler ile kombine edildiğinde aşırı diürez olmamasına dikkat edilmelidir.

(c) Günümüzde UF indikasyonu; diüretik tedaviye rezistansı gelişen ve önemli renal disfonksiyonun kanıtları olmayan özellikle genç hastalarda, muhtemel alternatif tedavi olarak sunulabilir.

KY'de Volum Yüklenmesinde Pratik Tedavi Algoritması

ADKY'de volum yüklenmesinin tedavisinde diüretikler ile birlikte vazodilatörlerin kullanılması ilgili klinik kılavuzlar eksiktir.

• **Şekil 25'**de, bu ilaçların kullanım önceliği klinik deneyime dayalı olarak sunulmaya çalışılmıştır.

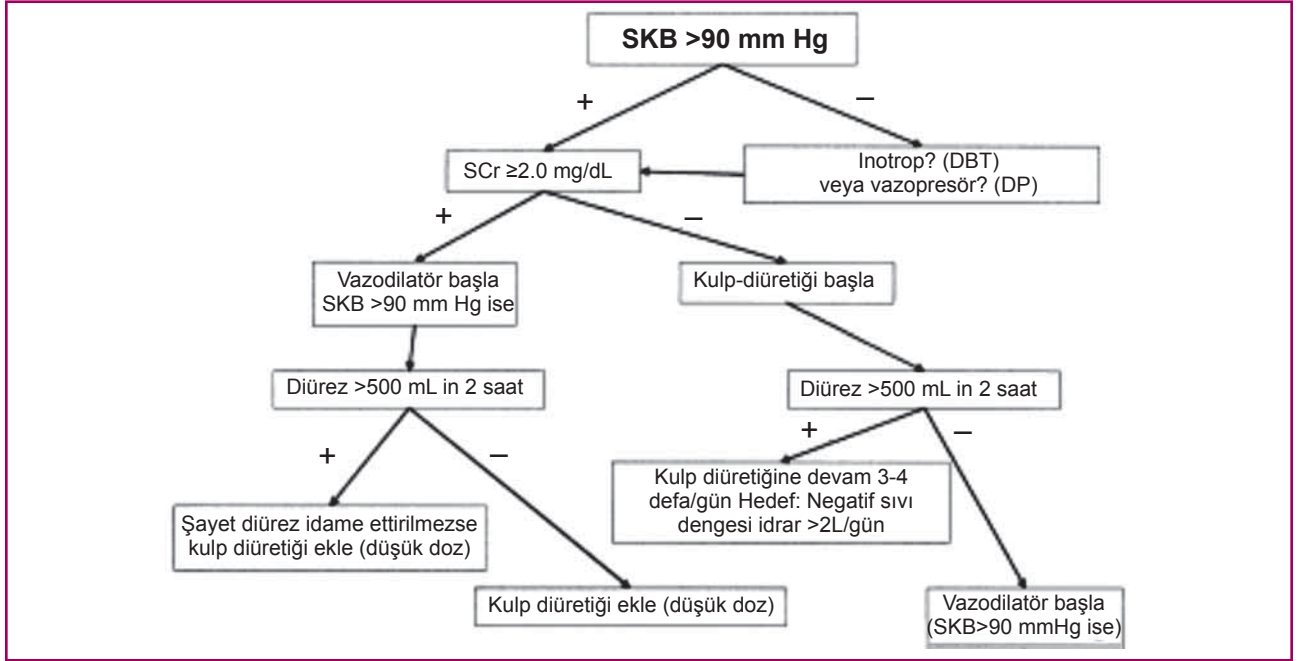
Bu algoritmin önemli faydası tedavi planının düzenlenmesini sağlayan ve etkisini gösteren klinik ölçülerin rölatif olarak kısa sürede basitçe sağlanıp kullanılabilmesidir.

Bu algoritmin uygulanabilmesi için genellikle yoğun- bakım ünitesine ihtiyaç yoktur. Yinede hasta hem hemodinamik ve hemde solunum açısından stabil olmalıdır.

Birçok ADKY hastasının kan basıncı genellikle düşük olduğundan bunlarda vazoaktif ilaç kullanımı güvenlidir. Düşük- doz Dopamin infüzyonu ile kan basıncı hafifce yükselir.

Diüretik dozunun seçimi problemli olabilir, KY hastaların renal fonksiyonlarda öngörülemez problem ve değişikliklere sebep olabilir.

• **Dozu belirleyecek faktörler:** Önceden kullanmakta olduğu kronik doz, tedavinin süresi ve tedavi cevabının hikayesi.



ŞEKİL 25. KY’de volum yüklenmesinde tedavi algoritmi. SKB = Sistolik kan basıncı, SCr = Serum kreatinin, DP = Dopamin, DBT = Dokutamin. (AJ Med 200;119/12A:S37-S44).

* Deneyimimize göre kulp- diüretiğinin infüzyonu, bolus tedaviden daha güvenli ve etkilidir (daha etkili ve kontrol- lu diürez, daha az elektrolit bozukluğu).

- Tedavi değişikliğini tetikleyen; idrar çıkışının mik- tarı keyfi olup, saatlik idrar çıkışı hesaplanmalıdır, hastaya özel daha yüksek ve düşük olabilir (örneğin, idrar çıkışı: ≥ 100 mL/saat’e ulaşıncı diüretik infüz- yonu kesilmeli).
- Kısa dönem tedavi hedefinin anahtarı; vucut ağırlı- ğının azalmasıdır.

Kulp-diüretiği kullanılmasının avantajları; bu ajanların etkisinin başlaması ve doz titrasyonunun ayarlanmasının hızla yapılabilmesidir.

- ADKY’de tedavi stratejisi seçilirken hasta ile ilgili önemli faktörler gözden geçirilmelidir: Yaş, volum yüklenmesinin şiddeti, mevcut hemodinamik bul- gular, kronik kullanılmakta olan KY tedavileri gibi. Diüretik cevapsızlığına sebep olacak komorbidler (yükselmiş kreatinin ile renal disfonksiyon, hipoalbu- minemi, anemi ve şiddetli hipotansiyon, asidoz gibi).

AKUT KY TEŞHİSİNE YAKLAŞIM VE KLİNİK SORUNLARI

KY'NİN MAJOR SEMPTOM VE BULGULARI

Nefes Darlığı (Dispne)

Acilen yaklaşımda bulunulması gereken önemli bir problemdir. Dispne güç nefes almak olarak tanımlanmaktadır (soluma zorluğu, güçlükle nefes alıp verme hali).

“Dispne” terimi ise nefes darlığı veya nefes nefese kalmanın (hava açlığı) eşdeğeridir.

Hasta tarafından şu şekillerde yansıtılır: “*yeterli hava alamıyor*”; “*soluksuz kalma veya solumanın kısılması*”; “*boğulmuş gibi hissetmek*”; veya “*soluğunun kesilmesi*”.

Egzersiz sırasında soluğun kısılması normal bir fenomendir. Nefes darlığının dikkatle değerlendirilmesi gerekir veya hastanın değiştirilmiş yaşam şekli nefesdarlığının derecesi ile ilişkili olabilir (çok aktif bir yaşam şeklinden birkaç yılda sedanter bir yaşama geçme gibi), ondan sonra egzersiz veya yorucu bir işe tekrar başlamak nefesdarlığına sebep olabilir (bu dönemde vücut ağırlığının artışı nefesdarlığına sebep olan önemli bir diğer faktördür). Sebepleri ve bunların nefes darlığı ile ilişkisi **Tablo 30'**de sunulmuştur

KY ve pulmoner embolizm akut dispnenin en sık görülen sebeplerinden biridir.

Dispnenin Patofizyolojisi

Dispnenin gelişiminde rolü olan **Tablo 30'**e ilave önemli patofizyolojik mekanizmalar:

1. Akciğer kompliyansı veya direncindeki değişiklikler solunum işinin artmasına sebep olabilir (KY veya pulmoner fibroza bağlı interstiyel pulmoner ödemdeki gibi). Akciğerlerin gerilmesi ile oluşan indirek uyarıları (Hering-Breuer refleksleri) solunum merkezi almaktadır. Akciğer parenkimindeki gerilme reseptörleri dispneye sebep olacak bilgileri, direk veya indirek olarak solunum merkezine iletir. Solunum adalelerindeki gerilme, iritan ve jukstakapiller (“J”) reseptörleri konjesyon, vasküler şişme ve mekanik uyarılara hassastır.
2. Solumayı uyaran şantlar veya diğer hipoksik uyarılar (ARDS, pnömoni, pulmoner embolizm ve sağ-sol şant).
3. Havayolu obstrüksiyonu: KOAH, astma, bronşektazi.
4. Ventilasyonun mekanik kısıtlanması: Torasik ve nörolojik anormallikler.
5. Kalp debisinin düşmesi.
6. Hemoglobinin azalması (anemiler).
7. Yüksek rakım.

TABLO 30. Nefes darlığının sebepleri (sebepler ve nefes darlığı ile ilişkisi)

- **Normal:** Rölatif yaşlılık ve egzersiz eksikliği, aşırı ve fazla vücut ağırlığından: Aşırı yorucu efor semptomları presipite eder.
- **Diyaframın yükselmesi** (gebelik, asit gibi): Mekanik problem.
- **Kalp yetersizliği:** Yükselmiş pulmoner venöz basınç; interstiyel pulmoner ödem; pulmoner alveoler ödem.
- **Perikardiyal efüzyon:** Ventriküler dolumun kısıtlanması (tamponad).
- **Angina- eşdeğeri göğüs rahatsızlığı:** SV disfonksiyonu, zor soluma veya boğulma olarak değerlendirilen rahatsızlık.
- **Pulmoner embolizm:** Korku, presenkop, ağrı.
- **Akciğer hastalıkları:** Pnömoni, astma, pnömotoraks, ARDS, plevral efüzyon, KOAH, restriktif akciğer hastalığı, Lenfanjitis karsinomatoza.
- **Larengeal stridor:** Laringotrakeal obstrüksiyon.
- **Torasik defektler:** Nöromüsküler veya kemik iskeleti patolojilerine bağlı mekanik durumlar.
- **Düşük hemoglobin veya osijen elde edilmesi:** Anemi, yüksek rakım.

Akut Dispne'de Yaşam Tehlikesi Olan Major Durumlar

- Hipoksemi.
- Sol kalp yetersizliği.
- Pulmoner embolizm.

Akut Dispneik Hastaya Yatakbaşı Yaklaşımda Dikkat Edilecek Pratik Noktalar

a. Havayolu ve Vital Belirtiler:

- Havayolunun açık ve temiz olduğundan emin olunmalı.
- Solunum hızının belirlenmeli; şayet hız >20 soluk/dakika ise, hipoksi, ağrı ve sıkıntının sebep olduğu anksiyete ve korku düşünülmeli. Solunum sırasında abdominal ve diyafragmatik paradoks hareket diyafragmatik yorgunluk veya güçsüzlük ve zayıflığı işaret etmektedir; bu belirtinin bulunması uğursuz (fatal) bir işaret olarak kabul edilmelidir, bazı hastalarda mekanik solunum desteği gerekebilir. Solunum hızının <12 soluk/dakika olması solunumun santral olarak depresyonunu gösterir (ilaçlar veya yüksek doz narkotikler veya serebrovasküler olayın sebep olduğu).
- Kalp hızı ve kan basıncını değerlendirilmeli. Hipotansiyon saptanması, dispnenin altında yatan sebebin konjestif KY, pulmoner embolizm (pulsus paradoksus veya kardiyak tamponad) kontrol et olduğunu gösterir.

b. Selektif (odaklanmış) Hikaye:

- Hastanın şikayetlerinin tarifi, daha spesifik tanımlamaya sevk edilmeden önce maksatlı (olası tanılara odaklanılarak) ve dikkatle dinlenilmesi gerekir. Teşhis ve tedavide hatalar, hastanın tarifinin yanlış anlaşılmasından dolayı sık meydana gelebilir.

Akut KY'de Nefes Darlığı Tipleri

Dispne: Kardiyak ve solunum hastalıklarında görülen sık semptomdur. Çoğunlukla açık ve net olarak tanımlanana kadar en güç çözülen (karar verilen) semptomdur.

- Aşağıdaki hakiki dispne olmayan durumlar ekarte edilmelidir:
 - Anksiyetenin sebep olduğu hiperventilasyon durumları: Hasta "*hava açlığı*" hissinden söz etmektedir.
 - İç-çekme soluması ("*sighing*"): Hasta iç çekmekte, derin soluma ihtiyacı hissetmekte.
 - Solumanın tamamlanamaması; plöretik ağrı, kosta veya göğüs duvarı sorunlarında görülür.
 - Hipokalseminin sebep olduğu laringismus (hipoparatiroidizmin sebep olduğu).
- Hastanın gerçekten nefesdarlığı şikayeti olduğu belirlendiğinde (Tablo 31) aşağıda belirtilen özellikler araştırılarak ayırıcı tanısına dikkat edilmelidir.

TABLO 31. Nefes darlığının ayırıcı tanısında dikkate alınacak özellikler

- Nefesdarlığını presipite eden aktivite düzeyi tanımlanmalı (çıktığı basamak sayısı, attığı adım sayısı, yürüdüğü blok sayısı, yokuş eğimi gibi ve değişik tipteki egzersiz veya eforla ilişkisi). Nefesdarlığının istirahatte veya meydana gelmesi beklenilmeyen aktivite düzeyinde oluşması anormaldir.
- Süresi; saniyeler, dakikalar, saatler? Şayet <10 saniyede sonlanıyorsa bu his hakiki dispne değildir.
- İstirahatte oluyor mu? Şayet oluyorsa süresini ve neyin iyi geldiği veya kötüleştiği belirlemeli.
- Birdenbire meydana gelmiş ve hasta istirahatte ise düzeliyor mu veya kötüleşiyor mu?
- Birlikte öksürük, "wheezing", göğüs ağrısı, çarpıntı veya ödem var mı?
- İnspirasyon ile kötüleşiyor mu, birlikte trakeal veya larengeal stridor var mı? Bu bulgu yaşam tehlikesi olan üst solunum yolu obstrüksiyonunu gösterir.
- Dispne esasen ekspirasyon ile mi? Hasta, havayolu obstrüksiyonundan dolayı havayı akciğerlerinden dışarı atamamaktadır (astma veya KOAH'ta solumanın uzamış ekspiratuar fazı).
- Sadece aşağıya yatınca veya gövdesini suya daldırınca kötüleşiyor mu? Bu durum parezi veya paraliziyi ima etmektedir.

Ortopne; hasta yattıktan dakikalar sonra meydana gelen nefesdarlığı, kalkıp oturmak veya bacaklarını yatağın kenarından sarkıtmak ile birkaç dakikada hafiflemektedir (birkaç saniyede değil).

- Bu semptomla genellikle "wheezing" veya şişkinlik hissi eşlik etmez.
- Ortopneye genellikle ciddi SV disfonksiyonu, hafif (gizlenmiş) SV yetersizliği veya yükselmiş pulmoner venöz basınç (mitral stenozundaki gibi) sebep olmaktadır.

Kötü SV fonksiyonu olan hastada alt ekstremitelerden kalbe dönen kan hasta yatınca SV'den etkin olarak atılamamaktadır. Bunun sonucu; sol atriyum ve pulmoner venöz basınç yükselerek akciğer intertisyumundaki su miktarı ve akciğer sertliğinin artmasına sebep olur ve nefesdarlığı hissini tetikleyen refleksleri harekete geçirir. Dik oturma pozisyonu venöz dönüşü azaltır ve dakikalar içerisinde anormal soluma hissini düzeltir.

- Ortopne 1-5 dakikada sonlanmakta olup genellikle 10 dakikayı geçmemektedir.

Uyarı: *İstirahate rağmen >10 dakika süren nefesdarlığı yaşamı tehdit eden bir durumdur.*

Paroksizmal Noktürnal Dispne; hasta yatakta >1 saat yatıktan sonra nefesdarlığının (boğulma hissi) meydana gelmesidir.

Hasta genellikle yatmaya gittikten birkaç saat sonra şiddetli dispne ile uyanmaktadır (tipik olarak sabahın önce saat 1 ve 3'de). Hastanın rahatlaması yataktan çıkarak, ayakta durmak veya sandalyede dik oturmak, bacaklarını sarkıtmak ile olmaktadır.

- Ortopnenin tersine, yatakta dik oturmak 1 veya 2 dakikada rahatlamaya sebep olmamaktadır. Nefesdarlığı genellikle 10-30 dakikada sonlanır. Paroksizmal noktürnal dispne periferik ödemi bulunan ve SV fonksiyonu kötü olan hastalarda daha sıktır. Hasta gece yatıktan sonra, bacaklardaki ödem sıvısının kalbe dönmesi için 1-3 saat geçer. Fazla su ve sodyum volumu SV yetersizliğini presipite eder; sol atriyum basıncında yükselmeye sebep olur (pulmoner ödem ile sonuçlanan yükselmiş ciddi pulmoner venöz basınç). Öksürük, boğulma hissi köpüklü, kanlı balgam ile birlikte ve ilişkilidir.

Anormal Solumanın Diğer Şekilleri

- Cheyne- Stokes solunumu:** Bu durumda hasta derin inspirasyon yapmakta ve bu inspirasyon 1- 2 dakika da her defasında gittikçe derinleşmektedir, ondan sonra ise soluma 10-30 saniye kesilmektedir. Sonra, hasta yeniden derin soluk almaya başlamaktadır.

Cheyne- Stokes solunumu genellikle serebrovasküler olaylarda, kafa travmalı hastalar ve ciddi SV yetersizliği ile bir arada olan serebral hastalıkta gözlenir.

- **Kusmaul solunumu:** Hasta derin soluk almakta, solunumun inspiratuvar ve ekspiratuvar fazları uzundur. Wheezing ve yardımcı solunum adalelerinin kullanımı yoktur. Hasta havayı ciğerlerine alırken veya dışarı atarken zorluk çekmemektedir. Nefesdarlığı ve soluk kısılığı, eksikliği (soluyamama) hissi tarif etmemektedir. Bu soluma şekli diyabetik ketoasidozda, üremi ve salisilat aşırı dozunda saptanır.

Metabolik asidoz solunum merkezini uyarak bu solunum şeklini meydana getirir; hasta akciğerlerdeki karbondioksidi dışarıya atmosfere üfleemektedir. Karbondioksit kaybı ile kan pH'sı kompansatuvar ayarlanır. Asidozun derecesi genellikle çok şiddetli olup akciğerlerin karbondioksitten kurtulması ile tamamen düzeltilebilir.

c. Selektif Fizik Muayene:

İnspeksiyon: Dikkatle gözlenmesi gereken dört önemli durum:

- (1) Hastanın soluma sırasındaki duruşu; sıkıntılı ve güçlükle soluyabilmesi için ayakta dimdik durmakta veya sandalyede dik oturmakta, ayakları sarkık durmaktadır.
- (2) Hasta yardımcı solunum kaslarını kullanıyor mu? Siyanozu var mı?
- (3) Siyanozun belirgin olmamasına ve gözlenmemesine rağmen hipoksi olabilir.
- (4) Hastada wheezing var mı veya bilinen astmatik mi?

Vital bulgular: Hastanın vital bulguları tekrar kontrol edilmeli: Havayolu açıklığı tekrar kontrol edilmeli. Sinüs taşikardisine genellikle hipoksemi, anksiyete ve ağrı sebep olabilir. Şayet kan basıncı <90 mmHg ise ve birlikte hipoperfüzyon bulguları varsa hastaya kardiyojenik şok gibi yaklaşılmalıdır.

Kardiyovasküler Sistem Muayenesi

1. Konjestif KY'de, JVB sternal açının >3 cm üzerine yükselmiştir. Venöz basınç belirgin olarak yükselmişse kan sütununun üst noktası alt çene açısı tarafından gizlenebilir (bu durumda hasta dik oturtularak JV dalgaları bakılmalıdır). TR'de belirginleşmiş JVB'ye bağlı olarak kulak memesi nabız gibi atabilir.

JVB Aşağıdaki Durumlarda Yükselmiştir

- Her sebepten konjestif KY.
- Kardiyak tamponad.
- Vena kava superiyor obstrüksiyonu.

JVB'nin tek taraflı yükselmesi ve nonpulsatil olması superiyor vena kava obstrüksiyonunda görülür. KOAH'ın kötüleştiği durumda hastada JVB'de yanlış olarak yükselme görülebilir. Nefes vermenin zor olduğu

bu hastalarda solunumun bu fazı sırasında venöz basınç yükselir, inspirasyonda ise düşer.

Sebebi kardiyak kökenli olsun, olmasın nefes darlığı olan her hastada kardiyovasküler ve solunum sistemlerinin muayenesi dikkatle yapılmalıdır, hastalığın ciddiyeti, etyolojisi ve ayırıcı teşhisi için yatakbaşı önemli bulgular verebilir (**Tablo 32, Tablo 33**).

d. Tanısal Testler:

1. Göğüs radyografisi. KY'nin sebep olduğu pulmoner ödem veya interstiyel ödemi kanıtlar.

Pulmoner sebepler için posteroanterior ve sol lateral radyografisinin çekilmesi esastır: Plevral efüzyonlar, diyafragmatik paralizisi, amfizem, tümör-

TABLO 32. Nefes darlığında kardiyak fizik muayene bulguları ve önemi

1. Üfürüm varlığını araştırmak için kalbin oskültasyonu: Sol aksilla ve spinal ve sırta yayılan kuvvetli sistolik mitral üfürüm, kordası yırtılmış veya "*flail*"- mitral kapak yaprakcığında meydana gelebilir.
Dejeneratif aort stenozunun üfürümü de kuvvetli olabilir (dejeneratif AS'de; apeks- mezokardiyak- aort adaklarında ve boyuna yayılır; "*legion de honore*" şeklinde), ancak düşük kalp debisinde şiddeti azalır ve hatalı teşhise sebep olabilir.
MR üfürümünün şiddeti düşük kalp debisinde, göğüs duvarı kalın veya birlikte KOAH'ı olan hastalarda hafif duyulabilir.
Ciddi aort stenozlu hastalar pulmoner ödem epizodu sırasında ölebilir.
2. S₃ sesi dikkatle dinlenmeli ve aranmalı. nefesdarlığının sebebi şayet konjestif KY ise Galo genellikle bulunmaktadır.
3. Kalbin büyüklüğü klinik olarak araştırılmalı. AS veya saf MS hastalarında kardiyomegali hafif olabilir, veya olmayabilir.
4. Anormal prekordiyal pulsasyonlar aranmalı; görülebilen galolar.
5. *Anormal diskinetik miyokard apeks vurusunun hemen üzerinde, dördüncü interkostal aralıkta görülebilir (Sebepleri: tekrarlayan Mİ veya SV anevrizması, kapakların ciddi fonksiyon kusurları veya kardiyomiyopati).*
6. Bilateral ayakbileği ödeme bakılmalı. Ödemin yaygınlığını dizlere kadar ve godenin (basmakla oluşan çukurluk) derecesi değerlendirilmeli. Şayet nefesdarlığı günlerdir bulunuyor ve hasta yatağa bağlanmışsa (yaktan kalkamıyorsa); presakral ödemi kontrol edilmeli.
7. Konjestif KY bulunuyorsa kalp hastalığının altta yatan sebebini teyit edilmeli: Valvüler hastalık, koroner arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, hipertansiyon, kardiyomiyopati ve kor pulmonale.
8. *Presipite eden sebepleri tanımlanmalıdır:* Yakında geçirilmiş Mİ, Mİ ve mekanik komplikasyonları (korda- tendina rüptürü, VSR, "*flail*"- mitral kapak), valvüler defektin kötüleşmesi, artmış tuz alımı ve konjestif KY'yi presipite eden ilaçlar (beta blokerler, kalsiyum antagonistleri ve NSAİİ'ler).

TABLO 33. Nefes darlığı hastasında solunum sistemi muayenesi ve bulguları

1. Hasta siyanotik mi?
2. Trakea orta çizgide mi?
 - Pnömotoraks ve plevral efüzyonda lezyon tarafının uzağına (lezyonun ters tarafına) kayma saptanır.
 - Lezyon tarafına doğru kayma atelektaziye işaret eder.
3. Akciğer alanlarının perküsyonunda matite var mı?
 - Taş gibi matite plevral efüzyona uymaktadır.
 - Normal perküsyon sesinde hafif bozulma duyulması konsolidasyonu gösterir.
4. Tek taraflı hiperrezonans var mı. Pnömotoraks düşünülmeli.
5. Solunum sesleri oskulte edilmeli.

Hava girişi: Şayet matite bölgesi üzerinde hava girişi yok veya azalmış bronkofoni plevral efüzyonu gösterir.

- Hipersonar bölge üzerinde hava girişinin olmayışı pnömotoraks için tanısaldır.

Solunum seslerinin kalitesi: Bronşiyal solunum bulunması konsolidasyonu göstermektedir.

Eklenmiş sesler: Heriki alt akciğer alanlarında krepatasyonlar duyulması ile yükselmiş JVB konjestif KY için tanısaldır. Fakat krepatasyonlar bir tarafta da maksimal olabilir.

ler ve lenfanjitis karsinomatozayı değerlendirilmeli. Şayet amfizem ve restriktif akciğer hastalığından şüpheleniliyorsa CT taraması ve gaz transferinin değerlendirilmesi önerilir.

2. Acil üniteye yapılabilen BNP testi, ağır dispnenin kardiyak sebebinin pulmoner sebeplerden ayırt etmeye yardımcı olur.
3. Ekokardiyogram, valvüler lezyonlar, SV fonksiyonu, EF, perikardiyal efüzyon ve tamponadın derecesini değerlendirilme ve belgelenmeye yardımcı olur.
4. Kan gazlarının ölçülmesi ile hipoksi ve tedaviye cevap değerlendirilebilir.

Primer Tedavi

- Akut dekompanseasyonun tedavi yaklaşımı yaklaşık yarım asırdan beri standart olup gelenekselleşmiştir: *"Hastaya pozisyon vermek - oksijen desteği - volem yükünü diürez ile azaltmak"*.
- Günümüzde de geçerliliğini koruyan, geleneksel etkin tedavi yaklaşımı *"Altın öneriler"*:
 1. Hastaların bacaklarını yatağın kenarından aşağıya sarkıtılmalı ve mümkünse hastayı dik pozisyona getirtilmeli.
 2. İV Furosemid 80 mg acilen verilir, ondan sonra oral furosemid 40-80 mg günde kullanılır (konjestif KY'de daha seyrek kullanılan Torsemid furosemidten daha üstün olabilir).
 3. Nazal kanül veya maske ile, kan gazlarında hipok-

semi kaybolana ve altta yatan sebep düzelene veya düzeltilene kadar 4-8 L/dakika oksijen verilir.

SIYANOZ

Sıklıkla inanılmayan ve boşverilen önemli bir bulgudur.

- Siyanoz, mukoz membranlar ve derinin, bu organlara giden kan akımı ve hemoglobin miktarının azalması sonucu mavimsi renklenmesidir. Siyanoz hemoglobin düzeyi <5 g/L ise belirgin değildir. Ağır anemik hastalarda siyanoz belli olmayabilir (Tablo 34).

Konjenital kalp hastalarında siyanoz, sağ-sol şant SV debisinin >%25'i olduğunda sıklıkla görülür. Bu hastalarda egzersiz ile sağ-sol şant arttığından siyanoz daha da kötüleşir. Konjenital kalp hastalarında siyanoz 5-20 yaşları arasında başlar (şanti tersine döndüren pulmoner hipertansiyon gelişimini gösterir (Eisenmenger sendromu).

- Dil, dudaklar, kulak memeleri, ve ayak başparmağının iyi ışıkta görülüp ve muayenesi sonucunda siyanozun 4 tipi saptanabilir

1. Santral siyanoz:

Konjenital sağ-sol şant ve akciğerlerde kötü oksijenlenmeye bağlı arteriyel kanın oksijen içeriği düşmüşse (genellikle PaO₂ <55 mmHg), desatüre olmuş kan dil ve dudakları mavimsi renge boyar.

- Santral siyanozun bulunması, arteriyel kanın oksijenlenmesinde ciddi eksiklik olduğunu gösterir. Bazı hastalarda siyanoz PaO₂ (parsiyel arteriyel oksijen basıncı) < 45 mmHg olana kadar gözlenmeyebilir:
- Umutsuz bir durum, bu hasta hayatının tehlikede olduğu noktadır: Vucudun kan ihtiyacının tamamı desatüre olduğundan ayak başparmağı ve el parmakları da mavi görünebilir; bu özellik periferik siyanozun varlığını göstermez.

Periferler mavi olduğunda, ısıları (sıcak veya soğuk) belirlenmelidir. Santral siyanozda perifer sıcaktır. Bu durum sürerken Periferik siyanoz meydana gelirse periferler soğur.

- *Mavi dil, dudaklar, mukoz membranlar ve ekstremiteler sıcak periferler santral siyanozu işaret eder.*

2. Periferik siyanoz;

Periferlerin yavaş dolaşımı sonucundadır; yavaşlamış kan akımı (ciddi SV yetersizliğine bağlı uzamış dolaşım zamanı) oksijenlenmiş hemoglobinin kapillerlerde belirgin olarak azalmasına sebep olur (artmış oksijen ekstraksiyonu). Bu yavaş dolaşım ekstremitelerde soğuma ve mavi görünmelerine sebep olur. Akciğerler normal olduğundan kanın oksijenlenmesi normaldir, dil mavi değildir. Periferik siyanozun genel sebebi soğuğa maruz kalmaktır.

TABLO 34. Siyanoz sebepleri ve yorumu

- **SV yetersizliği/konjestif KY:** Her zaman periferik siyanoz vardır; şiddetli pulmoner ödemde bazen santral siyanoz görülebilir.
- **Superior vena kava obstrüksiyonu:** Periferik siyanoz.
- **Periferik deride vazokonstriksiyon:** Soğukta.
- **Konjenital siyanotik kalp hastası:** Santral siyanoz.
- **Akciğer hastalıkları (kronik bronşit, amfizem, ARDS):** Santral siyanoz.

- Düşük kalp debisi ve yavaşlamış dolaşım hızına sebep olan kalp yetersizliği sıklıkla periferik siyanozu sebep olabilir.

KY'de ağır pulmoner ödem gelişmesi santral siyanoz meydana getirebilir (akciğerlerde azalmış arteriyel oksijenizasyon).

- *Bu sonraki durumda hasta sıklıkla ölmek üzeredir.*

Kor pulmonale, santral siyanozu sebep olabilir, şayet ağır KY gelişmişse periferikler soğur (Tablo 34).

Periferik siyanoz ve santral siyanozun kombinasyonları oldukça kötü prognoza sahiptir.

- 3. **Diferansiyel (farklı özelliği olan) siyanoz:** Her zaman konjenital kalp hastalığını gösterir (başka lezyonlarla birlikte olan aorta; aort koartasyonu ve patent duktus arterioz gibi konjenital patolojiler). Genellikle alt ekstremiteler siyanozedir, üst ekstremiteler ise pembe görünür.

- Ayaklar, siyanoz göstermeyen sağ ele göre daha siyanozedir. Bu durum PDA (Patent duktus arterioz) ile ters dönmüş sol-sağ şantta görülür; pulmoner arterden oksijenlenmemiş kan akımı duktustan karotis ve subklavyan arterlerinin bölgesinden aort distaline geçer. Sol subklavyan arter duktusa yakın çıktığından oksijenlenmemiş bir miktar kan subklavyan artere girebilir ve sol elde hafif siyanoz oluşabilir.

- 4. **Ters dönmüş diferansiyel siyanoz:** Aort koartasyonu ile birlikte büyük damarların transpozisyonu ters dönmüş diferansiyel siyanozu sebep olabilir. Sağ ventrikülden aort içerisine fırlatılan kan baş ve üst ekstremitelere ulaşır, fakat alt ekstremitelere gitmez. SV'den Pulmoner artere atılan kan ise duktus arterioz ile desendan aorta ve bacaklara ulaşır (bunlar daha az siyanotiktir).

ÖDEM

Ciltaltı dokularda (ekstravasküler, interstisyel) aşırı sıvı toplanmasıdır. Ancak birkaç litrelik artıştan sonra fark edilebilir. Kısa sebpsiz kilo artışlarında da bu olasılık düşünülmelidir.

1. Vücut ağırlığının %75'ini su oluşturmaktadır, vücuttaki su iki bölümde bulunur: Hücre içi ve Hücre dışı su; (intraseküller ve ekstraseküller su).
2. Hücre dışı suyu da ayrıca ikiye ayrılmaktadır: *Damar sistemindeki su* ve *Damardışı ekstraseküller sistemdeki su*; (intravasküler su, plazma; ekstravasküler, interseküller, interstisyel su).

Bu 3 bölme arasındaki oran: (1) Hücre içi bölme; (2) Intravasküler su, plazma; (3) Ekstraseküller, interstisyel su.

- i. Vücut ağırlığının %50'si (total vücut suyunun 2/3'ü) intraseküller bölmedir.
- ii. Vücut ağırlığının %25'ini ekstraseküller su oluşturur (total suyun 1/3'ü). Ekstraseküller suyun %75'i (vücut ağırlığının %20'si) interstisyel sudur.
- iii. Geri kalan %25'i (vücut ağırlığının %5'i) intravasküler sudur, yani plazma.

İntraseküller, intravasküler ve interstisyel su bölmeleri arasındaki denge karışık bir mekanizma ile ayarlanmaktadır. İnterstisyel suyun artışı ile ödem oluşur.

Kapiller içindeki İnterstisyel suyun artması için kapillerden sızan sıvının artması gerekir.

- Kapiller içindeki sıvının kapiller dışına sızmasını veya kapillere geri dönmelerini ayarlayan mekanizmada rol alan kuvvetler:
 - a. Kapiller içindeki sıvının itici basıncı: Kapiller içi hidrostatik basınç.
 - b. Kapiller geçirgenlik.
 - c. Kapiller içindeki proteinlerin emici gücü: Plazmanın onkotik basıncı.
 - d. İnterstisyel sıvı içindeki proteinlerin emici gücü: İnterstisyel onkotik basınç.
 - e. İnterstisyel sıvının itici basıncı: İnterstisyel hidrostatik basınç.
 - f. Lenfatik drenaj.

Bu kuvvetler arasındaki denge sonucunda kapillerlerin arteriyel ucundan su ve suda eriyen maddeler kapiller dışına, interstisyel aralığa sızar. Sızan suda eriyen bazı maddeler kapillerlerin venül ucundan tekrar kapiller yatağına döner. Dışarı sızan su miktarı geriye dönen dengeye fazladır. Aradaki fark lenf yolları sayesinde dolaşıma geri döner.

- *Fonksiyonel bu mekanizmaların bazıları aşağıda anlatılmıştır:*

1. **Kapiller Hidrostatik Basınç:** Kapillerlerden suyun dışarıya sızmasını sağlayan en önemli faktördür. Bu basınç iki ayrı mekanizma tarafından ayarlanır: Arteriyollerin daralıp genişlemesi ile değişen arteriyel ve venöz basınçlar. Kapillerlerin arteriyel ucundaki hidrostatik basınç 30-40 mmHg'dır, venül ucunda ise bu basınç 10-15 mmHg'ye düşmektedir. Kapillerlerin arteriyel ucundan su dışarı doğru itilir. Vena tarafında ise, hidrostatik basınç düştüğünden plazmanın onkotik basıncı suyu geri emer.

Venöz basıncın yükseldiği durumlarda venüle yakın hidrostatik basınçta yükselir, böylece suyun venüle geri dönüşü güçleşir (örneğin konjestif KY'de yaygın, varis ve tromboflebitte lokal venöz basınç artışı sebep olabilir).

Sıvı yani plazma artışı kapiller hidrostatik basıncın artmasına ve daha fazla suyun interstisyuma sızmasına sebep olur.

2. Kapiller Geçirgenlik: Kapiller içindeki su, üre, glukoz, elektrolitler, gazlar, yağda eriyen maddeler, endotel duvarını kolaylıkla geçer ("*diffüzyon*"). Küçük moleküllü proteinler de endotel hücreleri arasındaki aralıklardan geçip sızabilirler ("*filtrasyon*").

Kimyasal maddeler, toksik maddeler, ısı artışı veya düşüşü, mekanik faktör ve aşırı duyarlılığa bağlı immun mekanizmalar sonucunda oluşan hasar ile kapiller geçirgenlik artar, sonuç: Çok miktarda protein moleküllü kapiler dışına sızar (iltihabi ödemler, irtiker ve anjiyönörotik ödemler gibi). Kapiller dışındaki sudaki protein miktarı fazla olduğundan bu tip ödemler basmakla gode (çukur) bırakmazlar, serttirler.

3. Kapiller Onkotik Basınç: Plazmadaki elektrolitler ozmotik basıncı oluşturur. Kapiller sıvı ile interstisyumdaki sıvının ozmotik basınçları birbirine eşittir. Sıvıdaki protein miktarı ise onkotik basıncı sağlar (koloidal ozmotik basınç). Kapiller içindeki protein miktarı interstisyumdakinden fazla olduğu için kapilleriçi onkotik basınç daha yüksektir. Onkotik basıncın emici gücü sayesinde kapiller yatağından çıkmış su geriye emilebilir.

Kapilleriçi onkotik basınç normalde ortalama olarak 28 mmHg'dır. Kapillerin arteriyel ucunda hidrostatik basınç ise 30-40 mmHg'dır. Bu sayede su kapiller dışına sızar. Kapillerin vena ucunda ise onkotik basınç daha yüksek olduğundan su buradan kapiller içine çekilir.

- Plazmanın onkotik basıncı düşünce suyun geriye emilişi azalır. Plazmanın onkotik basıncı özelliklerle küçük moleküllü proteinler tarafından sağlanır. Plazmadaki albumin 1 gramı 4,85 mmHg onkotik basınç sağlamaktadır. Halbuki 1 gram globulin ancak 2,4 mmHg basınç sağlayabilir. Buna göre; plazmadaki total onkotik basıncın %75'ni albumin, %25'ni globulinler sağlar. Fibrinojene ait olanı ise çok azdır.
- Plazma albumin miktarı 2 gr/dL altına düşünce onkotik basınç da düşer ve hipoalbuminemiye bağlı ödem oluşur (örneğin; Nefrotik sendrom, ağır akciğer yetersizliği, protein kaybettiren enteropatilerdeki gibi ağır nütisyonel hipoalbuminemi).

4. İnterstiyel Onkotik Basınç: İnterstiyel sıvıdaki albumin miktarı plazmadakinden azdır, total protein miktarı 2-3 gr/dL'dir. Bu proteinin sağlayacağı on-

kotik basınç ancak 6 mmHg'dır. Fakat kapiller lezyonuna bağlı olarak interstiyel aralığa sızan protein miktarı artınca veya lenf drenajı bozulunca interstiyel onkotik basınç yükselir, suyun kapilere geri dönüşünü engeller. (İltihabi ödemde, lenfedemada önemli).

5. İnterstiyel Hidrostatik Basınç: Dokudaki sıvının da bir basıncı vardır. Kapillerden dışarı su sızmasına karşı koyar. Fakat basınç düşük olduğu için kapillerin arteriyel ucundan buna rağmen sızma oluşur. İnterstiyel hidrostatik basınç dokudan dokuya değişir. Gevşek dokularda daha kolay ödem oluşur. (gözkapağı gibi). Venöz veya lenfatik dolaşım bozukluğu sonucu veya diğer nedenlere bağlı interstiyel alanda sıvı artınca ve yani ödem oluşunca hidrostatik basınç gittikçe artar ve kapiller içindekine eşit olur. Bu durumda artık ödem daha fazla artamaz ve bir denge oluşur.

6. Lenfatik Drenaj: Kapiller yataktan sızan sıvının bir bölümü tekrar kapiller yatağa geri dönemez. Lenfi oluşturarak yeni bir sistem ile lenf kanalları ile oradan uzaklaştırılır. Lenf kanalları da en sonunda subklaviyen venine ulaşır, lenf dolaşımı genel dolaşımın bir parçasıdır. Lenf yolları ile büyük partiküller ve proteinler interstisyumdan uzaklaştırılır.

Alt ekstremitelerden gelen protein miktarı 2 gr/dL'dir (interstisyum sıvısındaki kadar). Barsaktan gelen lenfada 3-5 gr/dL, karaciğerden gelende ise 6 gr/dL protein bulunmaktadır.

Duktus torasikustaki lenfin yarısı karaciğer ve barsaktan geldiğine göre oradaki lenfteki protein miktarı 3-5 gr/dL'dir. Venalara ulaşan lenf miktarı saatte 120 mL'dir.

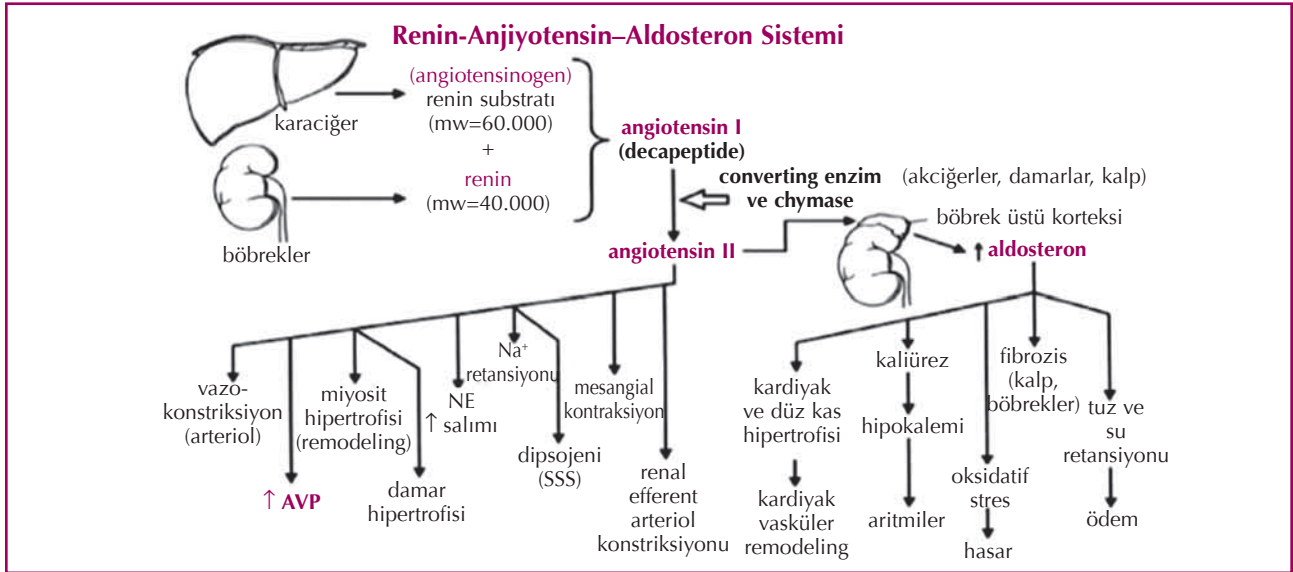
Lenf sistemi interstisyumda protein birikmesini önler (sert ödemin mekanizması).

Ödem: Su ve Tuz Retansiyonunun Önemi

Dolaşan etkin arteriyel volum düşünce organizma onu bir an önce normal düzeyine çıkarmak için çeşitli karşı mekanizmaları harekete geçirir (Başta RAAS aktivasyonu ile). Böbreklerle atılan sodyum miktarı azalır (Şekil 26). Biriken 140 mEq, 3,2 gr sodyum 1 litre suyun retansiyonunu sağlar. Gereğinden fazla su ve tuz retansiyonu oluşan durumlarda ödem oluşur (konjestif KY'deki gibi).

Ödeme Neden Olan Major Mekanizmalar

Düşük Kalp Debisi: Böbrek kan akımı azalır. Böbrek korteksi arteriyollerindeki vazokonstriksiyon böbreğin kan akımını daha da azaltır. Glomerül filtrasyonu azalınca proksimal tüplerden sodyum ve su reabsorbsiyonu artar.



ŞEKİL 26. RAAS sistemi. Renin, Anjiyotensin- II, Aldosteron, Vazopressin ve Norepinefrin ve etkileri. (Lancet 2007;369:1208-19).

- Böbrek kan akımı azaldığında, böbrek korteksindeki jukstaklomerüler hücre yığını (juxtaglomerular apparatus) 3 mekanizma ile uyarılır, bunlar (1) renal arteriyollerde basınç düşmesi sonucunda baroreseptörler uyarılır, (2) distal tüplere ulaşan filtratta sodyum klorür konsantrasyonu düşük olduğundan distal tüplerdeki makula densa uyarılır ve bu uyarı jukstaklomerüler hücrelere ulaşır. (3) Etketif kan volumunun düşüşü sempatik sinir sistemini uyarır ve neticede dolaşımdaki katekolaminleri yükseltir. Jukstaklomerüler hücre yığınınındaki adrenerjik reseptörleri uyarır.

Jukstaklomerüler hücrelerin uyarılışı ise Renin salgılanışını artırır. Renin, plazmada bulunan renin substratı Anjiyotensinojeni (karaciğerde sentezlenen alfa-2 globin) etkileyen bir enzimdir. Bu etkileme sonucu anjiyotensin- I oluşur. Organizmada, özellikle akciğerde bulunan bir polipeptidaz (ACE) ile anjiyotensin-II haline getirilir. Bu son ürünün 3 özelliği vardır: (a) kuvvetli vazokonstriktör. (b) Proksimal tüplerden sodyum reabsorpsiyonunu artırır. (c) Surrenal korteksinin uyararak dolaşıma atılan aldosteron miktarını artırır (aldosteron distal tüplerden sodyumun geri emilimini, potasyumunda idrarla atılımı artırır) (Şekil 26).

Sürekli Diüretik Kullanımı: Etkin arteriyel volem azaldığından RAS harekete geçerek ve sekonder hiperaldosteronizm oluşur.

Diüretik alınmasının kesilmesi ile (özellikle hasta almyorsa) KY'de süratle ödem toplanabilir (RAS'ın reaktivasyonu).

Yaygın Ödemler

Yaygın ödem en az 2 litre suyun interstisyel alanda toplanması olup tartı ile kolaylıkla saptanabilir. Hastanın kendisi de gerginlik hissi duyabilir. Efor dispnesi, baş ağrısı, bitkinlik gibi sıvı retansiyonunun belirtileri bulunabilir. İnterstisyel sıvı artışı 2 litreten üzerine çıktığında yer çekimine bağlı olarak ödem başlar. Deri dokusunun daha gevşek olduğu için önce ayakbileğinde malleol gerisinde belirir, arttıkça dizlere yukarıya doğru yükselir. Tibianın ön yüzünde bastırılınca çukurluk oluşur ("gode bırakır") (Şekil 27).

Ödem uyluklara, skrotuma, vulvaya gluteusa ve bele kadar yükselebilir. Karın derisinde ve yüzde de bulunabilir; bu büyük ve yaygın ödeme "anazarka" denir. Anazarkalarda seröz boşluklarda da sıvı toplanabilir. Skrotal bölge çok şişebilir.

Yaygın ödem simetriktir. Fakat sürekli olarak bir tarafı üzerine yatan hastanın bir bacağı veya yanağı daha şiş olabilir.

- Sertlik derecesi ödem sıvısının protein miktarına bağlıdır. Protein miktarı arttıkça ödemin sertliği de artar, basmakla güçlükle gode bırakır. Nefrotik ödemlerin protein miktarı çok az olduğundan basmakla kolaylıkla gode oluşur ve bu çukurluk dakikalarca devam eder. Nefrotik ödemlerin ödem sıvısında protein miktarı 100 mg/dL'nin altındadır, KY'de ise 100-200 mg/dL üzerindedir. Protein miktarı en yüksek olan ödem, lenf yollarının tıkanması sonucu oluşan lenfedemdir (4 gr/dL olabilir).

Kalp yetersizliği: Ödemle birlikte KY'ye geleneksel olarak konjestif KY denmektedir. Bacaklarda ödem oluşabilmesi için sağ KY gelişmesi gerekir.

- Genellikle progressif ve kronik bir seyir gösteren iskemik sol KY (postMI, iskemik MR veya kronik iskemide hiberne miyokard gibi) sekonder pulmoner venöz ve sonrada arteriyel hipertansiyon gelişmesi ile sağ kalp yetersizliği, ödem ve asit oluşması ile sonuçlanır.
- Sağ KY başlayınca önce vena basıncı artar. Kol venasında basınç, en çok 10 cm/ su iken, 20-30 cm/suya yükselir. Daha sonra karaciğer büyümeye başlar, ağırlı konjestif hepatomegali ile sonra da bacaklarda ödem başlar; ayak sırtı ve malleollerde akşama doğru artan gode bırakan ödem görülür. Eski ve büyük ödemler serttir, ödemli deri de kalınlaşır, basmakla çukur oluşması güçleşir, basmakla ağrı da vardır. İstirahat ve diüretik tedavi ile ödem çözülmeye ve yumuşamaya başlar.

Kardiyak Ödemin Major Karakteristikleri

- Kardiyak ödem sabahları azalır, hatta kaybolabilir.
- Kardiyak ödemde hasta sırt üstü yatınca boyun venleri doludur (Şekil-28).
- Karaciğerde az veya çok büyüme vardır. Hepatojuguler refluks pozitifdir (veya abdominal kompresyon testi).

KY'de büyük miktarda su retansiyonunda uyluklar, gluteus, karın ve göğüs duvarına kadar yükselen ve yatalaklarda sakrum üstünde ödem bulunabilir (uzun süredir yatan hastada sıklıkla yan karın ve göğüs duvarlarına basmakla gode bulunur). Bu tabloya genellikle asit, hidrotoraks (plevral efüzyon) ve perikardiyal efüzyon seyrek olmamakla eşlik edebilir ("*anazarka*"). Hasta sürekli bir taraf üzerine yatmakta ise o taraf ekstremitesinde ödem daha çoktur (o tarafın el ve kolu, yüzün yarısı, tek memede ödem gibi).

- Perikard konstrikasyonu ve triküspit yetersizliğinde asit ödemden daha erken ve sık bulunur. Mitral darlığında ise asit başlaması sekonder triküspit yetersizliğinin işaretidir (pulmoner arterin sistolik basıncı yaklaşık ≥ 60 mmHg'dır).

Kardiyak Ödem Oluşmasında En Önemli Etkenler

- vena basıncının yükselmesi sonucu kapillerlerin venül ucunda hidrostatik basıncın artmış olması.
- İkinci mekanizma; düşük kalp debisi, etkin arteriyel plazma volumunun azalması, renal hipoperfüzyon ve böbrekten nörohumoral mekanizmaların tetiklenmesi ile kompensatuar olarak su ve tuz tutulması, ve hipervolemi.

Bu mekanizmaların sonucu; plazma volumu ile hidrostatik basıncın yükselmesidir.

- Kardiyak ödem oluşmasında plazma albuminin azalması (barsaktan azalmış protein emilimi ve artmış kayıp, beslenme bozukluğu sonucu) ve kapiller

TABLO 35. Alt ekstremitelerde ödem sebepleri ve yorumları

- **Konjestif KY:** Simetrik. Ödem asitten önce oluşur.
- **Konstriktif perikardit:** Simetrik, belirgin asit gelişikten haftalar sonra ödem teşekkül eder. JVB yükselmiştir.
- **Siroz:** Önce asit sonra ödem gelişir. JVB normal veya hafif artmıştır.
- **Venöz obstrüksiyon:** Sıklıkla unilateral, bir bacakta diğerinden daha fazla. Ayak başparmaklarında yoktur.
- **Lenfatik obstrüksiyon:** Bir tarafta diğerinden daha fazladır, ayak başparmakları da tutulmuştur.
- **Staz**
- **Obezite:** Yerçekimine bağımlı ve staz ödemidir.
- **Nörolojik bozukluklar;** adale pompasının kaybolması: Özellikle felçli tarafta.
- **Nefrotik ödem:** Genellikle ödem yüzü de tutmuştur; non-kardiyak sebepler yok ise JVB normaldir.
- **Gebelik:** Sol bacakta sağdan daha fazla.
- **Psikojenik faktörler:** Gerilim durumundaki genç kadınlarda: Aldosteronun yönettiği sodyum ve su retansiyonu.
- **İlaçlar:** Kalsiyum antagonistleri, östrojenler, NSAİİ'ler, steroidler.

geçirgenliğin artışı sonucu interstisyel sıvının ve onkotik basıncın artışının da rolü vardır.

KY'de Ödemin Pratik Yaklaşımı

Fizik muayene, hastanın sorgulamasında önemli noktalar:

- Hasta ayakkabılarının sıkı olduğundan ve çoraplarının iz bıraktığından şikayet eder.
- Şişme akşama kadar daha belirginleşiyor mu?
- Şişme tek veya iki taraflı mı?
- Şişme yakında olmuş mu veya tekrarlıyor mu?
- Şişme ile birlikte nefesdarlığı var mı?
- Karında gerginlik veya şişkinlik, bulantı şikayetleri var mı?

Ödemin sebeplerinin tesbiti:

Birçok hastada ödem nonkardiyak kaynaklı olmasına rağmen diüretikler ve diijital ile yanlı tedavi edilmektedir. Kesin sebebin belirlenmesi için hastanın sorgulanması ve fizik muayenesinin doğru yapılması gerekir (Tablo 35).

Ödemin lokalizasyonu esasen yerçekimi tarafından belirlenmektedir.

- Kardiyak kökenli ödem heriki ayak ve ayakbileğindedir (bilateral).
- Ödem alt ekstremiteler, gövde, yüz, ve kollarda da oluşabilir, asit ve plevral efüzyon ile birlikte bulunabilir (anazarka), yaygın ödemde sistemik sebepler ekarte edilmelidir (siroz, böbrek yetersizliği, şiddetli hipoalbuminemi gibi).

- Tek taraflı bacak ödemi venöz ve lenfatik obstrüksiyon için tipiktir. Venöz ödem yumuşak olup kolayca gode bırakır, aksine lenfatik ödem sert olup basmakla belirgin gode olmaz.
- Sadece üst ekstremiteler ve yüzde oluşan ödem superiyor vena kava obstrüksiyonunda oluşmaktadır.
- Bir kolda oluşan ödem lokal venöz ve lenfatik obstrüksiyona bağlıdır (meme kanseri gibi).

- Alt ekstremitelerde bilateral ödem genellikle >7 lb (3.1 kf); (1lb = 1 pound = 0.4536 kg) su toplanınca meydana gelmektedir.
- Birkaç günde 5-10 lb (yaklaşık 2-4 kg) üzerinde vucut ağırlığı artışı, ödemin görülmesine göre yoğun su ve tuz retansiyonunun her zaman daha güvenilir ve doğru bir belirtisidir.

KY hastalarında esasen ödem sağ KY geliştikten birkaç gün sonra olmaktadır. Akut sol kalp yetersizliği nadiren periferik ödeme sebep olur, ancak kronik sağ KY'nin en sık sebebi kronik sol ventrikül yetersizliğidir. Ödeme sebep olan KY'de nefes darlığının derecesi her zaman ödemin şiddeti ile uyum göstermez. Triküspit regürjitasyonu gelişince ödem daha belirginleşir.

Ödem oluşmasının mekanizması üç bölümden meydana gelmektedir:

- Düşmüş kalp debisinin sebep olduğu sempatik sinir sistemi ve RAS aktivasyonu. Bunun sonucunda su ve tuz retansiyonu ile venöz basınçta yükselme olur. Ödemi ortaya çıkan hastada JVB her zaman yükselmiştir. Yüksek sistemik venöz basınç kapillerlerin venöz ucunda hidrostatik basıncın artmasına sebep olur; böylece su ve tuz subkutan dokuların içerisine sızar. Hastanın içi su ile dolmuş değildir ancak bu dokulardaki tuzlu su fazlalaşmıştır (dokuda su ve tuz artışı).
- Nefrotik sendrom, siroz veya hipoalbuminemi hastalarında onkotik basınçta düşme vardır; sıvı inters-

tisyel dokuya sızar ve vasküler bölme içine yeniden dönemez. Vasküler bölmede kalan su ve tuz miktarının azalması ile etkin vasküler volum düşmesi RAAS'ın uyarılmasına sebep olur. Bu uyarılmanın sonucu: Böbrekte su ve tuz retansiyonu olur ve ödem kötüleşir (Şekil 26).

- Gebelikte RAAS'ın aktivasyonu sonucunda su, tuz retansiyonu ve kan volumunda artma meydana gelir. Normal gebelik sırasında yaklaşık 8 Litre su toplanır (Bölüm 3.1). Normalde ana-iliyak arter kısmen de sol-ana iliyak veni kısmen bastırır; bu şekilde sol bacakta venöz basınç yükselir. Gebelik ve bireysel ödemlerin çoğunluğunda sol bacak ödemi sağ baktakinden daha önce oluşur ve daha ağırdır.
- İnflamatuar, parazitik ve neoplastik sebeplere bağlı lenfatik obstrüksiyonunun ödemin karakteristiği; alt veya üst ekstremitelerde unilateral veya bilateral ödemdir.

Ödemde Selektif Fizik Muayene

1. Ödemin unilateral veya bilateral olduğunu kanıtlanmalı.
2. Gode bırakmasını test edin. İki parmağın distal uç yastıçığını kullanarak, 1 cm'lik bölgeye tibianın ön yüzüne sabitce 10 dakika bastırın. Ödem iki çukur (ödem) bırakır; 0.5-2 cm derinliğinde, ikisinin arasında sırt (yükseklik) bulunur (Şekil 27). Bu bulgu bulgu büyük ödemlerde gözlenir; ayakbileklerinde, diz altı, üstü (presakral) ödemlerde.
3. Gözkapakları ile ilişkili şişme var mı?
4. JVB değerlendirilmeli; şayet JVB bilateral >3 cm yükselmişse konjestif KY'yi gösterir (Şekil 28).
5. Ödem asit geliştikten sonra haftalar sonra meydana gelmiş ve hastanın JVB'si de yükselmişse bu bulgu konstriktif perikarditi işaret eder (şayet JVB yükselmemişse siroz teşhisi düşünmeli).
6. Yaygın ödem (anazarka gibi) bulunuyor mu? Anazarka sıklıkla nefrotik sendromda meydana gelir, ancak



ŞEKİL 27. Gode bırakan ödem. Tibianın ön yüzüne 2 ve 3. el parmakların bastırılması ile oluşan iki çukurluk (<) ile aralarında tümsek (←) görülmesi gode bırakan ödemi gösterir.²⁰



ŞEKİL 28. Yükselmiş juguler venöz dolgunluk. Eksternal juguler ven; sternoklaudo-mastoid adalenin arka bacağından mandibula köşesi ve doğru uzanır (<< işaretli).²⁰

kronik konjestif KY'de de görülebilir (hipoalbumine-mi ve bozulmuş renal disfonksiyonu akla getirmeli).

RAHATSIZ EDİCİ ÖKSÜRÜK

Kardiyopulmoner hastalarda genel bir semptomdur. Öksürük, iritan maddelerin etkilerinden havayollarını koruyan koruyucu bir mekanizmadır, istenmeyen sekresyonlarda havayollarını temizler.

Hastadaki öksürüğe yaklaşımda, genel olarak sor-gulanması ve bakılması gereken özellikler **Tablo 36**'ta özetlenmiştir.

Kardiyopulmoner Hastalıkla İlişkilendirilmiş Öksürük Tipleri

- Hastada öksürük nefes darlığı ve hemoptizi ile birlik-te ise SV yetersizliği ve Mitral darlığı düşünülmelidir.
- "Gürültücü", kaba öksürük yorasic aort anevrizma-sını gösterir.

Öksürüğün Özellikleri

Başlama şekli ve süresine göre akut veya kronik, üreti-mine ve çıkartısına göre balgamlı veya balgamsız olarak ayrılabilir.

TABLO 36. Hastada öksürüğün sorgulanması

1. Öksürük balgamlı, balgamsız-kuru (Prodüktif, non-pro-düktif): Öksürmekle havayolundan balgam, kan, sekresyon veya başka bir şey çıkıyor mu?
2. Üretken ise balgam kanla boyanmış veya müköpürülen mi?
3. Nefes darlığı veya wheezing ile ilişkisi var mı?
4. Hastanın ısısı yükselmiş mi?

1. Akut öksürük:

- Epizodlar dakikalar içerisinde sonlanır, meka-nik ve kimyasal irrite eden fenomeni işaret eder (alerjik cevap ile ilişkili veya sigara dumanı inha-lasyonu gibi).
- Ateş ve üst solunum yolları enfeksiyonu belirtile-ri ile birlikte olan epizodun günler içinde sonlan-ması; viral enfeksiyonu veya laringobronşiti ima eder.
- Üşüme, titreme, bitkinlik veya konfüzyon ile bir-likte olması; pnömoniye gösterir.

2. Kronik öksürük:

- Sigara içmekle ilişkili öksürük; kronik bronşit.
- Karakter ve şeklinin değişmesi, birlikte ses kısık-lığı bulunması; akciğer kanserini düşündürür.
- Kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi; tüberkülozu gösterir.
- Gece veya egzersiz ile paroksizmal öksürük bir-likte wheezing olsun olmasın; astma lehinedir.
- Egzersiz veya seksüel temas sırasında öksürük sıkı mitral darlığını ima edebilir.
- Paroksizmal gürültülü öksürük ve sıklıkla birlik-te stridor aortik anevrizmada oluşan trakeal obs-trüksiyonda meydana gelir.

3. Balgamlı (prodüktif) öksürük:

- Akut hastalık hali ve ateş ile pürulan balgam inf-lamaruvar durumları düşündürür.
- Özellikle günün erken saatlerinde sabah pürulan ve kronik öksürük; bronşektazi.
- Pis kokulu balgam; bronkoalveolar karsinom için karakteristiktir.
- Pulmoner ödem için tipik özellik: Nefes darlığı ile birlikte pembe, köpüklü balgamlı öksürüktür.
- Paslı, "kurutulmuş Erik" rengine balgam ve ateş, titreme; pnömoni için tanısaldır.

4. Balgamsız (prodüktif) öksürük:

Bu öksürük sıradan, zararsız uyarı sonucunda oluş-an hiperaktif öksürük refleksinin sonucudur. Nonprodüktif öksürüğün birkaç sebebi olabilir. Özellikleri:

- Hastalığın evresine en bağlı başta akciğer kanseri düşünülmelidir.
- Sarkoidoz, dispne ve öksürüğe sebep olabilir ve sarkoidoz tam kalp blok gibi ileti bozukluğu ile de komplike olabilir.
- Balgamsız rahatsız edici öksüğe sebep olan başlı-ca ilaçlar: Anjiyotensin konverting enzim inhibi-törleri, amiodarone ve metotrexate.

Öksürüğün karakteri: Havlayıcı veya boğuk karak-ter layngeal hastalığa bağlı olabilir. Haykırıcı ve parok-sizmal öksürük boğmaca için karakteristiktir. Major ha-vayolundan kaynaklanan öksürük gürültülüdür. Öksü-rüğe eşlik eden diğer semptom ve bulgular (nefes dar-

TABLO 37. Öksürüğün ilişkileri (birlikte olan semptomlar)

- **Paroksizmal hırıltı** (wheezing) kuvvetle astmayı işaret etmektedir.
- **Ateş, üşüme titreme** pnömoniye düşündürmektedir.
- **Stridor**, yabancı cisim, bronşial kist, akut epiglotitis, difterik infeksiyon ACEİ gibi ilaçlar, alerjik reaksiyon veya diğer anjiyonörotik ödem sebeplerin sonucu laringeal ödem ile farenks, larenks, ekstratorasik trakeanın tutulumunu gösterir.
- **Ortopne**; kalp yetersizliği.
- **Kilo kaybı, bitkinlik ve gece terlemesi**; tüberküloz veya karsinoma.
- **Özel meslekler**; restriktif akciğer hastalığı araştırılmalı.
- **Plöretik göğüs ağrısı**; pnömoni, pulmoner embolizm.
- **Santral göğüs ağrısı**; pulmoner embolizm.

lığı, ağrı gibi semptom ve ateş, wheezing gibi bulgular) öksürüğün kaynağının bulunması teşhiste çok önemli ipuçları verebilir (**Tablo 37**).

Öksürüğün zamansal ilişkisi: (a) Gece gelen, nonprodüktif, kronik, wheezing (hırıltı) ile birlikte paroksizmal öksürük astmayı ima eder. (b) Gece vakti, ortopne veya paroksizmal nokturnal dispne, birlikte hırıltı olsun olmasın konjestif KY için tipiktir. (c) Yemekle olan öksürük gastroözefajyal reflü veya divertikülü işaret edebilir. (d) Uyanmakla hastanın duruşunun değişmesi ile olan öksürük bronjektazinin kriteridir. (e) Sigara içiciler öksürük ile uyanırlar, bu özellik kronik bronşit veya bronkojenik karsinomunu da işaret edebilir.

- Kontrol edilmeyen öksürük ilaçları düşündürmelidir; ACEİ ve amiodarone gibi.

Öksürüğün Kardiyovasküler Sebepleri

1. Sol atriyum basıncını yükselten durumlar: İnterstisyel veya pulmoner ödem ile sonuçlanan Pulmoner venöz hipertansiyon, her sebepten SV yetersizliği, mitral darlığı, atriyal miksoma.
2. Pulmoner embolizm.
3. Trakeobronşiyal ağacın aort anevrizması ile kompresyonu.
4. Larengeal sinirin aort anevrizması, tedricen çok büyümüş sol atriyumun, pulmoner arter tarafından kompresyonu sonucu; öksürük ve boğuk ses olabilir (reküran sinirin sıkıştırılması ile).
5. Konjenital siyanotik kalp hastalığı; özellikle Eisenmenger sendromunda.

HEMOPTİZİ

Akciğerler ve alt solunum yollarından gelen kanamanın ağızdan çıkmasıdır. Bu kanama bronşları doldurup boğulma ile öldürecek kadar masif olabildiği gibi, bal-

gamla karışık (hemoptoik balgam, kanlı balgam) hatta balgamda çizgi gibi de olabilir. Hemoptizi de gelen kan kırmızı köpüklüdür. Halbuki sindirim sisteminden gelen hematemez koyu renklidir. Hemoptizide kanama durduktan sonra, ertesi gün çıkarılan kanlı balgam renk koyulaşmıştır.

Hemoptizide hasta çok kere kanın genzinden, burundan, ağızdan geldiğini iddia eder. Burun, larinks ve ağız boşluğu ayrıca incelenmelidir, buralardan oluşan hemoptizi vakaları seyrektrir.

Bronşların içindeki kanama o segment alveollerine aspire edilir, ilk günkü radyografide o bölge kondanseedir, ancak bir haftada rezorbe olabilir ve radyolojik görünüm temizlenir.

Balgam bulunursa aşağıdaki özellikler araştırılmalı:

- **Kanla boyanmış:** Bronş gibi üst solunum yollarında kaynaklanmıştır. KOAH hastalarında sıktır. Sigara içicilerde bronş karsinomunun ilk kanıtı olabilir
- **Pembe, köpüklü, miktarı fazla, akut nefesdarlığı ile birlikte;** pulmoner ödemin tanı kriteridir.
- **"Kurutulmuş Erik ezmesi" ile ateş üşüme** pnömoni için ksarakteristiktir.
- **Kanlı balgam, parlak kırmızı veya koyu:** Aşağıdaki ayırıcı tanıları ima etmektedir: Bronkojenik karsinoma, pulmoner embolizm, aortik anevrizma, arteryovenöz fistül, mitral stenoza, Goodpasture sendromu, kan diskrazileri ve herediter telanjiektazi.

Hemoptizi epizodları ile ilişkilendirilmiş durumlar belirlenmeli:

1. **Erken sabah veya duruşun değişmesi ile öksürük oluşması:** Bronşektazi, kronik bronşit ve bronkojenik karsinomayı göstermektedir.
2. **Efor sırasında, istirahat ve gebelikte dispne:** Bu durumda az miktarda paslı, parlak kırmızı renkte balgam mitral stenozunu düşündürmelidir. Efor ve gebelik sırasında sol atriyal basıncın birdenbire yükselmesi küçük bronkopulmoner ven anastomozların yırtılması sonucunda oluşmaktadır. Şiddetli dispne ve kan boyanmış balgam mitral stenoza ve SV yetersizliğinin sebep olduğu pulmoner için tipiktir.
3. **Kilo kaybı ve gece terlemesi:** Tüberkülozu ima etmekte.
4. **Plöretik ağrı:** Pulmoner embolizmi düşündürmektedir.

Selektif Fizik Muayene

Öcelikle vital bulgular değerlendirilmeli ve SV yetersizliğinin bulunma olasılığı araştırılmalıdır: Akciğerlerde raller, galo ritmi, artmış JVB, özellikle mitral darlığının oskültasyon bulgularına bakılmalıdır.

- **Posteroanterior ve sol lateral göğüs radyografisi geleneksel en önemli tanı yöntemidir.**

ödemin işaretidir, artmış transvasküler sıvı filtrasyonu-na sebep olur (**Şekil 29B**).

Pulmoner kapillerlerde yükselmiş hidrostatik basınç; genellikle, artmış SV diyastol-sonu ve sol atriyum (SA) basınçlarından dolayı yükselmiş pulmoner venöz basınca bağlıdır. SA basıncında hafif yükselme (18-25 mmHg) mikrovasküler ve peribronkovasküler interstisiyel boşluklarda ödeme sebep olur. SA basıncı daha fazla yükselince (>25 mm Hg), ödem sıvısı akciğer epitel tabakasını yırtar, proteini az sıvı alveole taşar (**Şekil 29B**).

Tersine, NKPÖ'nün sebebi: Akciğerlerde artmış vasküler permeabilitedir; bunun sonucunda sıvı ve protein akciğer interstisyumu ve hava boşluğuna akar (**Şekil 29C**). NKPÖ'nün protein içeriği yüksektir, çünkü vasküler membran plazma proteinlerinin dışı doğru hareketine daha geçirgendir.

Toplanmış pulmoner ödemin net miktarını; akciğerler içerisine filtre olan sıvının oranı ile hava boşluğu ve akciğer interstisyumundan uzaklaştırılan (çekilen) sıvı oranı arasındaki denge belirler.

Stratejiler ve Kanıtlarla Değerlendirme

Hikaye ve Fizik Muayene: Akut KPÖ ve NKPÖ'nün saptanan özellikleri benzerdir. İntertisiyel ödem dispne ve tsaşipneye sebep olmaktadır. Alveolar taşkın arteriyel hipoksemi meydana getirebilir ve köpüklü ödem sıvısının ekspektorasyonu ve öksürüğü birlikte bulunabilir.

Hikaye ve anamnez; pulmoner ödemi oluşturan altta yatan klinik bozukluğu belirlemeye odaklanılmalıdır.

KPÖ'nün bilinen sebepleri: Genellikle, Mİ olsun/olmasın iskemi, sistolik ve diyastolik KY'nin şiddetlenmesi, mitral veya aort kapak disfonksiyonudur, volum yüklenmesi de düşünülmelidir. Tipik Paroksizmal noktürnal dispne hikayesi veya ortopne KPÖ'yü ima etmektedir. Sessiz Mİ veya gizli diyastolik disfonksiyon da akut PÖ gösterebilir. Hikayede birçok kanıt saptanabilir.

Aksine, NKPÖ primer diğer klinik hastalıklar ile birlikte, örneğin; pnömöni, sepsis, gastrik içeriğin aspirasyonu, ve travma ile ilişkilendirilmiş çoklu kan ürünü transfüzyonları gibi. Hikayede, infeksiyonun semptom ve bulgularına odaklanılmalıdır, şuurun azalması ile birlikte kusma, travma ve kullanılan ilaçların detayı ve yutulanlar sorgulanmalıdır.

KPÖ'yü NKPÖ'den ayırt etmek için, hikaye her zaman maalesef güvenilir değildir. Örneğin; kardiyojenik ödeme ima eden AMİ gastrik muhtevanın aspirasyonu-na sebep olan senkop veya kardiyak arrest ile komplike olabilir ve sonuçta NKPÖ oluşumuna yol açabilir. Tersine, NKPÖ'yü işaret eden ağır travma veya infeksiyon, sıvı resüsitasyonu ve volum yüklenmesi, akciğer damarlarında hidrostatik basıncın artması sonucunda PÖ meydana getirebilir.

KPÖ hastalarında, sıklıkla kalp muayenesinde anormal bulgular vardır. Oskültasyonda S₃ galo duyulması yükselmiş SV diyastol-sonu basıncı ve SV disfonksiyonunun rölatif spesifik bulgusudur, sıklıkla KPÖ'yü işaret etmektedir. Bu bulgunun spesifitesi yüksek (%90-97), sensifitesi ise düşüktür (%9-51). Sensifite değişikliğinin bu kadar geniş olmasının sebebi FM'de, S₃ galonun net tanınmasının zorluğunu yansıtmaktadır, özellikle durumu kritik hastalarda torasik sesleri, oskültasyona karışan mekanik ventilasyonun sesleri oluşturmaktadır.

Valvuler darlık ve regürjitasyona uyan üfürümler KPÖ şüphesini uyandırmalıdır. Yükselmiş boyun venleri, büyümüş hassas karaciğer ve periferik ödem artmış venöz basıncı ima eder. Ancak kritik hastalarda FM'de santral venöz basıncın değerlendirilmesi güçtür. Periferik ödem Sol KY için nonspesifiktir daha ziyade hepatik veya renal yetersizlik, sağ kalp yetersizliği, veya sistemik infeksiyon ile birlikte olabilir. Akciğer muayenesi ayırıcı tanıya yardımcı değildir; her sebepten alveolar taşkın solunumsal kreptan raller (ince, inspiratuar) ve sıklıkla ronkus (bronşiyal, inspiratuar- ekspiratuar subrepitan kaba ral) meydana getirebilir. Abdominal, pelvik ve rektal muayene önemlidir. İntraabdominal kesenin (periton) perforasyonu akciğer hasarı ile NKPÖ'ye sebep olabilir; mekanik olarak ventile edilen hastalarda abdominal semptomların sorgulanması mümkün değildir. NKPÖ hastalarında, sepsis olmamasına rağmen sıklıkla ekstremiteler sıcaktır, KPÖ ve düşük kalp debisinde ise ekstremiteler genellikle soğuktur.

Laboratuvar Testleri

EKG bulguları miyokardiyal iskemi veya infarktüsü gösterebilir. Yükselmiş troponin düzeyi miyosit hasarını gösterebilir. Ancak, Troponinin yüksekliği AKS kanıtları olmadan ağır sepsiste de bulunur.

Klinik tablosu fazlası ile belli olan ve sebebi bilinmeyen PÖ'de, elektrolitlerin ölçülmesi, serum osmolaritesi ve toksikoloji taraması şüphelenilmeyen yutmaların (mide muhtevasının ve kimyasal madde aspirasyonu gibi) teşhis edilmesine sebep olabilir. Yükselmiş serum amilaz ve lipaz düzeyleri akut pankreatiti işaret eder.

- Plazma BNP (brain natriuretic peptide) düzeyi pulmoner ödem teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır. BNP çoğunlukla duvar (miyokardiyum) gerilmesi veya yükselmiş intrakardiyak basınçlara cevap olarak kalbin ventriküllerinden salgılanır. Konjestif KY hastasında, plazma BNP düzeyi SV diyastol-sonu basıncı ve tıkalı pulmoner arter basıncı ile koreledir (Bölüm 1.3).

- BNP düzeyinin < 100 pg/ml bulunması KY'den farklı sebebi gösterir (negatif öngörülüğü >%90), oysa BNP>500 g/ml muhtemel KY'yi işaret eder (pozitif öngörülüğü >%90). Fakat, BNP düzeyleri 100 ve 500 pg/ml arasında ise yetersiz tanısal ayırım sağlamaktadır.*

TABLO 38. B-tip natriüretik peptid (BNP) konsantrasyonunu etkileyen durumlar**Yükselmiş BNP konsantrasyonu bulunabilir:**

- Yaş (yaşlı)
- Cinsiyet (kadın)
- Irk (siyah)
- Renal disfonksiyon
- Miyokard infarktüsü/akut koroner sendromlar
- Sağ kalp yetersizliği (kor-pulmonale, akut pulmoner emboli)
- Yüksek-debili yetersizlik (siroz, septik şok)

BNP konsantrasyonu düşük bulunabilir:

- Obezite
- Akut kalp yetersizliği (< 1 saat)
- Akut mitral regürjitasyonu
- Mitral stenozu (sağ ventrikül yetersizliği olmayan)
- Stabil NYHA sınıf I hastalar ile düşük SVEF

(Heart Fail Rev 8:327-334,2003)

Durumu kötü olan kritik hastalarda BNP düzeyleri dikkatle yorumlanmalıdır. Çünkü BNP düzeylerinin ön-görüllüğü bu grupta belirsizdir. Bu grupta KY olmasa da BNP düzeyi yükselebilir (100 ve 500 pg/ml arasında-ki değerler sık). Böylece, durumu kötü kritik hastalarda BNP ölçülmesi çok faydalıdır (özellikle <100 pg/ml ise).

- Renal yetersizlikte de BNP, KY'den bağımsız olarak yüksektir, ve sınır değeri <200 pg/ml: hesaplanmış GFR <60 ml/dk ise, dışlanmış KY'yi işaret eder. BNP sağ ventrikülden de salgılanır. Pulmoner embolizm, kor- pulmonale ve pulmoner hipertansiyonda BNP'nin hafif yükseldiği bildirilmiştir. BNP düzeyi-ni etkileyen durumlar **Tablo 38'**de özetlenmiştir.

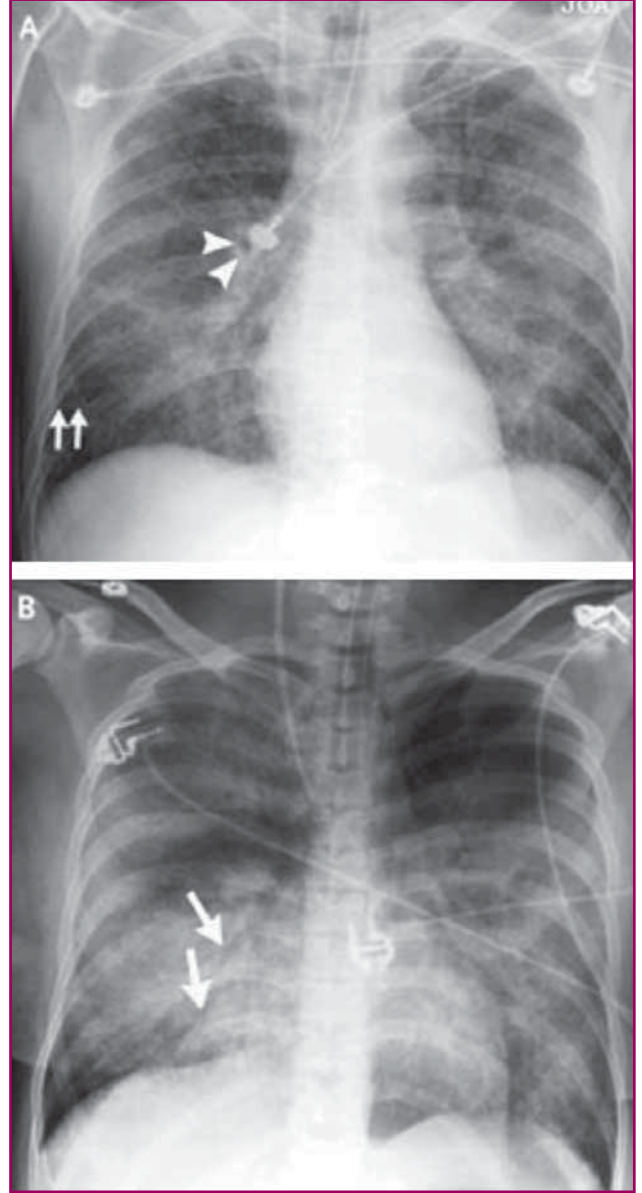
Göğüs Radyografisi

Kardiyojenik ve non-kardiyojenik pulmoner ödemin farklı mekanizmaları posteroanterior veya portatif anteroposterior göğüs radyografisinde az miktarda olsa hafif ayırt edici bulgulara sebep olabilir (**Şekil 30**).

Aşağıda **Tablo 39'**de sunulan radyografik radyografik özellikler KPÖ'de hastaların %87' sinde, NK PÖ hastalarının %60'da doğru olarak tanınlanmıştır.

Vasküler sapın (pedikül) genişliğinin (çap) ölçülmesi göğüs radyografisinde tanısal doğruluğu artırmıştır (ancak kardiyojenik ve NKPÖ ayırımındaki kullanımı yeterli derecede araştırılmamıştır).

Göğüs radyografisinin tanısal doğruluğunun kısıtlı olmasının birkaç sebebi vardır: (i) Akciğerin su miktarı %30 artana kadar ödem görülemez. (ii) Hava boşluklarını doldurmuş her radyo-lusent materyal (alveolar hemoraji, cerrahat ve bronkoalveolar karsinom gibi) pulmoner ödeme benzer radyografik görüntü oluşturur. (iii) Teknik konular da göğüs radyografisinin sensifite

**ŞEKİL 30. Kardiyojenik ve Nonkardiyojenik pulmoner ödemde tipik göğüs radyografileri.**

A. AMİ sonucu gelişmiş akut KPÖ. Peribronkovasküler boşluklarda genişleme (ok-uçları) ve belirgin septal çizgiler; Kerley- çizgileri (oklar).

• Ayrıca, açıkça görülen konsolidasyonların içine girmiş ve tek vucut olmuş artmış opasitenin asiner alanları. Perifer rölatif olarak kurtarılmıştır; kardiyojenik ödemin yaygın bulgusudur.

B. Pnömoninin sebep olduğu septik şokta, akut solunum-distress sendromlu hastanın antero-posterior göğüs radyografisi.

• Diffüz alveolar infiltratlar; hava bronkogramları ile (oklar) benekli ve bilateral görülür. Bu bulgular, NK PÖ ve akut akciğer hasarı için nonspesifik olmasına rağmen karakteristiktir. Böyle olduğu halde sol üst lobun tutulumu kurtulmuştur. Vasküler dolgunluk veya pulmoner kan akımının dağılımına ait kanıtlar yoktur. (NEJM 2005;353:2788-96).

TABLO 39. Kardiyojenik ve NK-PÖ ayırımına katkı sağlayabilen radyografik özellikler

Radyografik Özellik	Kardiyojenik Ödem	Nonkardiyojenik Ödem
Kalp büyüklüğü	Normal veya normalden büyük	Genellikle normal
Vasküler pedikül genişliği*	Normal veya normalden büyük	Sıklıkla normal veya normalden az
Vasküler dağılım	Dengeli veya ters dönmüş	Normal veya dengelenmiş
Ödemin dağılımı	Eşit veya santral	Benekli veya periferik
Plevral efüzyonlar	+	Sık bulunmaz
Peribronsiyal manşetlenme	+	Sık bulunmaz
Septal çizgiler	+	Sık bulunmaz
Bronkogram	Seyrek bulunur	Sık bulunur

*: Vasküler sapın genişliğinin belirlenmesi; aort kemerinin sol subklaviyan arteri içerdiği noktadan ve indirilen dikey çizgiden, superior vena kavanın sağ ana bronş sistemini kestiği noktaya kadar olan mesafe ölçülür. Sırt-üstü çekilen portatif dijital antero-posterior göğüs radyografisinde >70 mm bulunması; artmış vasküler volumu normal- düşük volumdan ayırmada optimaldir.

(N Engl J Med 2005;353: 2788-96)

ve spesifitesini azaltmaktadır (rotasyon, inspirasyon, pozitif basınçlı ventilasyon, hastanın pozisyonu, ve filmin kullanılan radyasyon dozuna bağlı düşük veya yüksek penetrasyonu gibi).

Ekokardiyografi

Yatakbaşı transtorasik ekokardiyografik (TTE) ile miyokardiyal ve valvular fonksiyonların değerlendirilmesi PÖ'nün sebeplerinin tanınmasına yardımcı olmaktadır (Bölüm 1.8).

Kötü durumdaki kritik hastalarda birlikte bulunan açıklanamayan pulmoner ödem veya hipotansiyonda; 2D- ekokardiyografi ile SV fonksiyonlarının, pulmoner arter kateteri ile de hemodinamik verilerin saptanması konusunda uzmanlarca fikirbirliğine varılmıştır.

Bu veriler durumu kötü, kritik hastalarda diğer bulgular ile kombine edilmelidir.

Hastanın hikayesi, fizik ve laboratuvar muayeneleri ve göğüs radyografisi ile pulmoner ödemin sebebi saptanamıyorsa; durumu kötü, kritik hastalarda SV ve kapak fonksiyonlarının değerlendirmesi için uygulanacak ilk yaklaşım TTE (Transtorolik eko) olmalıdır. Bazı durumlarda TTE değerlendirmesi yetersiz kalabilir, bunlarda TÖE (Transözefajyal eko) katkı sağlayabilir.

Ancak standart ekokardiyografi metodları her zaman KPÖ'yü ekarte etmez (diyastolik disfonksiyonun tanınmasında sensitivitesi düşüktür). Mitral kapak anulusunun doku- Doppler görüntülemesi; SV diyastol-sonu basıncını belirleme ve diyastolik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir.

Pulmoner Arter Kateterizasyonu

Pulmoner arter kateterizasyonu, pulmoner arter tıkalı basıncını değerlendirir, akut PÖ'nin sebebini belirleyen altın standart olarak düşünülmektedir. Yatakbaşı pulmoner arter kateterizasyonu (Swan-Ganz kateteri ile) tedavi sırasında kardiyak dolum basınçları, kalp debisi ve sistemik vasküler rezistansın izlenmesine imkan sağlar.

- Pulmoner arter tıkalı basıncının 18 mm Hg üzerinde ölçülmesi KPÖ'yü veya volum yüklenmesine bağlı pulmoner ödemi işaret eder. Ancak pulmoner arter kateterizasyonunun %4.5-9.5 komplikasyon riski bulunmaktadır (ponksiyon yerinde kanama, hematoma; aritmiler, kan akımının enfeksiyonu; bunlar fatal değildir).

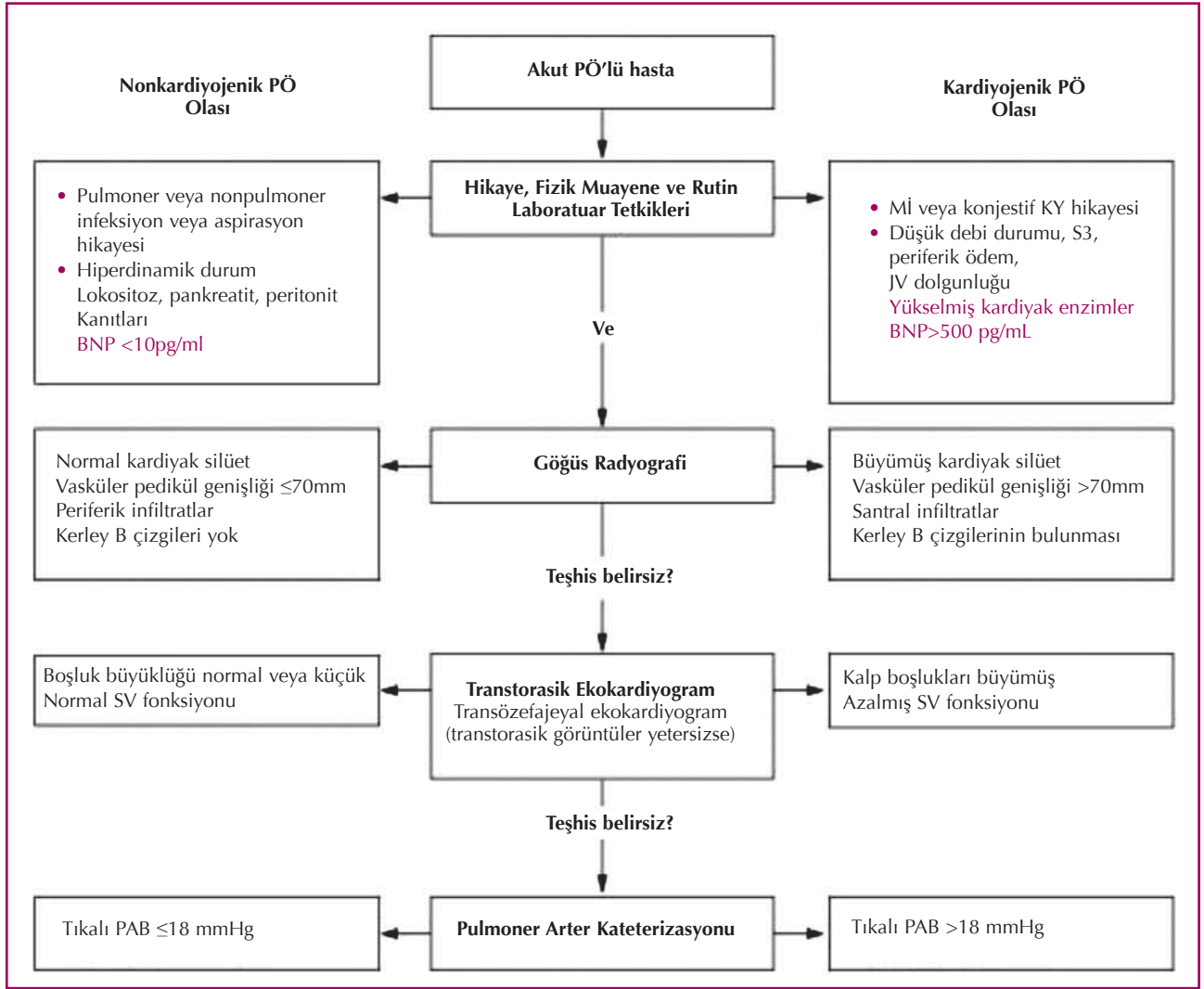
Santral venöz basıncın ölçülmesi pulmoner arter kateterizasyonu yerine düşünülebilir (ikisi arasında zayıf korelasyon bulunsu dahi).

Yükselmiş santral venöz basınç akut veya kronik pulmoner arteriyel hipertansiyonu ve sol atriyum basıncında hiçbir artma olmaksızın gelişen sağ ventrikül volum yüklenmesini yansıtır.

Aşamalı Yaklaşım

Pulmoner ödemli hastaya önerilen tanısal yaklaşımın algoritmi aşağıda **Şekil 31'**de sunulmuştur; henüz tasdiklenmemiş olmasına rağmen akut pulmoner ödemin sebebini ayırt eden değişik klinik ve laboratuvar bulguların değeri ve klinik deneyimler bu algoritim hazırlanırken dikkate alınmıştır. Teşhiste noninvazif yaklaşım kaçınılmaz olduğundan bazı hastalarda yanlış sınıflamaya sebep olabilir. Tekrarlayan ve devam eden değerlendirme gereklidir. Algoritmin uygulanması aşamalı olmakla beraber, durumu kritik hastalara sağlanan bakım dinamik bir süreçtir; sıklıkla eşzamanlı teşhis ve tedavi gerekir. Bazı tedaviler deneysel (ampirik) olarak testlerden önce (örneğin ekokardiyografi) başlatılabilir, örneğin; KPÖ'den şüphelenilenlerde kontrindikasyonu olmayanlarda diüretik verilebilir. Buna ek olarak, akut PÖ hastalarının yaklaşık %10'unda çoklu sebepler bulunabilir, örneğin; septik şok ve akut akciğer hasarında aşırı sıvı resusitasyonunu veya miyokardiyal disfonksiyona bağlı volum yüklenmesi bulunabilir, veya kötüleşen konjestif kalp yetersizliğinde pnömoni ve birlikte akut akciğer hasarı.

- Sebebi belirsiz veya muhtemelen çoklu sebebi olan PÖ'de pulmoner arter kateteri takılması gerekebilir.



ŞEKİL 31. Kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödemin birbirinden klinik olarak ayrılmasında algoritim PÖ: Pulmoner ödem, PAB: Pulmoner arter basıncı. JV: Juguler ven. (NEJM 2005;353:2788-96).

Tartışmalı Durumlar

Pulmoner ödemin sebebini belirlemek için tercih edilecek başlıca invazif yöntem pulmoner arter kateterizasyonudur. Noninvazif rutin olarak Ekokardiyografik değerlendirme ile birlikte BNP düzeyinin ölçülmesi pulmoner ödemin sebebini belirlemede sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır.

® Deneyimimize göre: Akut PÖ hastasına pratik yaklaşım:

(1) Akut pulmoner ödem bulunan hastada değerlendirmeye dikkatle alınan anamnez ve yapılan fizik muayene ile başlanmalıdır. Akut ve kronik kalp hastalığının bulguları ve semptomlarına özellikle odaklanılmalıdır. Pnömoni gibi primer akciğer hastalığı veya peritonit gibi infeksiyonun non-pulmoner kaynaklarına da dikkat edilmelidir. Özellikle bilinen kronik böbrek yetersiz-

liğinde hipervolemiye bağlı PÖ'de özellikle yaşlılarda gözden kaçmamalıdır.

(2) İskemik değişiklikleri araştırmak için EKG çekilmelidir; iskemik değişikliklerin saptanması genellikle pulmoner ödemin kardiyojenik kökenli olduğunu kanıtlamaktadır.

(3) Plazma BNP'nin ölçülmesi ve düzeyinin 100 pg/ml, (proBNP400 pg/ml) altında bulunması durumunda en faydalı gerekçedir, çünkü bu düzeylerde konjestif kalp yetersizliği olması olası değildir.

- Akut dispneik hastada BNP düzeyine göre "kritik bakımda" teşhis ve tedavi algoritması yukarıdaki bölümlerde sunulmuştur.

(4) Göğüs radyografisi incelenmelidir: NKPÖ'ye karşı olmak için (aleyhte kardiyojenik pulmoner ödemi işaret eden özelliklere dikkat edilmelidir (kalbin büyüklüğü ve ödemin santral dağılımı gibi).

(5) Şayet halen daha teşhis belirsiz ise TTE ile SV sistolik fonksiyonu ve aort- ve mitral kapak fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Algoritmik ve aşamalı tanısal yaklaşım hastaların büyük bölümünde PÖ'yü noninvazif olarak teşhis edecektir, yerinde ve doğru teşhis adımları atılırsa, tedavi stratejisi belirlenecek veya sağlanabilecektir.

Örneğin; şayet infeksiyondan şüpheleniyorsa kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotiğe başlanmalıdır, veya benzer şekilde hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı da olabilir ve PÖ'nün sebebi belirsiz ise, daha sonra mekanik ventilasyonla akciğer-koruyucu strateji uygulanması önerilmektedir (düşük tidal volum).

(6) Pulmoner ödemde şok gelişmişse PÖ'nün sebebinin tanınması ve uygun etkin tedavinin başlanması için pulmoner- arter kateteri takılmasına ihtiyaç vardır.

AKUT DİSPNEİK HASTANIN DEĞERLENDİRME VE YAKLAŞIMINDA BİYOMARKERLERİN ROLÜ

Giriş: Dispne etyolojinin hızlı ve doğru değerlendirilmesi sıklıkla güçtür. Dolayısı ile prognostik önemi büyük olan etkin tedavisinin uygulanması da gecikmektedir.

Dispne ve solunum sıkıntısı altta yatan oldukça değişik sebeplere bağlı sık görülen bir semptomdur. Primer olarak solunum ve/veya kardiyovasküler sistemdeki anormallikler dispneye sebep olmaktadır.

Sebeplerin büyük bölümü; akut- subakut dispnenin

(a) Kardiyojenik etyolojileri

AMİ, konjestif kalp yetersizliği ve bradiaritmiler

(b) Solunum patolojileri:

Astma veya KOAH'ın kötüleşmesine sekonder bronkospazm, pulmoner emboli, pnömotoraks, pnömoni veya bronşite bağlı pulmoner infeksiyonlar, aspirasyon veya anafilaksiye bağlı üst havayolu obstrüksiyonu karışmaktadır (**Tablo 40**).

Bu durumların bazıları fizik muayenede doğru teşhis edilebilmektedir; bronkospazmda respiratuvar "wheezing" bulunması, pnömotoraksta solunum seslerinin olmaması, akciğerin FM'de perküsyonda hiperrezonans ve palpasyonda azalmış toraks hareketi ve üst havayolu obstrüksiyonunda hava hareketinin olmaması ve/veya inspiratuvar "stridor veya wheeze". Bunun aksine bazı dispne sebeplerinin zamanında teşhis edilmesi önemlidir; bunların en ağır olanları; AMİ, konjestif KY, embolizmdir.

TABLO 40. Akut Dispneler

A. Kardiyak Dispne: -Pulmoner Venöz Hipertansiyon:

1. Efor dispnesi
2. Cheyne-Stokes solunumu
3. Paroksizmal gece dispnesi
4. Dekübütis dispnesi, ortopne
5. Astma kardiyale, akut akciğer ödemi

B. Solunum Sistemi Hastalıkları:

1. Bronşiyal astma
2. Pnömoni
3. Akciğer embolisi
4. Pnömotoraks, yabancı cisim aspirasyonu
5. Akut solunum sıkıntısı (*acute respiratory distress syndrome*)
6. Yağ embolisi, şok akciğeri

Biyomarkerler, değişik hasta süreçlerinin teşhisi, tedavisi, yaşam beklentisi ve tekrarının risk tabakalandırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kabul edilen ve nefes darlığında hızlı, güçlü ve doğru klinik bilgiler sunan paneldeki Biyomarkerler:

- *Sensitif D-dimer, miyogloblin, CK-MB, serum cTnI ve BNP.*

Bu 5 biyomarkerin ayrılmış analizi dispneik hastada nefes darlığının etyoloji, ciddiyeti, tedavisi ve risk profilinin değerlendirilmesine önemli bilgiler eklemektedir.

Pulmoner Embolizm

Akut pulmoner embolizm (PE) fatal bir klinik sorundur. Her yıl yaklaşık 1000 hastadan 2'si (ABD'de 500,000/yıl) PE geçirmekte ve bunların yaklaşık yarısı ölmektedir (ABD'de 200,000).

Akut PE'nin klinik tablosu oldukça değişkendir, tüm PE hastalarının yarısından fazlasının teşhis edilemediği hesaplanmıştır (Bölüm 3.2). Tedavi edilmemiş PE ile ilişkili olan mortalite oranı esasen reküran embolizme bağlı yaklaşık %30'dur. Zamanında uygulanan etkin tedavi sonucunda mortalitesi sadece %2-8'dir. Hızlı ve kesin teşhis ile etkin antikoagülasyonun çabuk verilmesi ve tromboliz indikasyonunun değerlendirilmesi zorunludur.

Duyarlı (sensitif) D –dimer, BNP ve Troponin –I biyomarkerleri başlangıç teşhisi veya PE'nin ciddiyeti ile ilgili anlamlı klinik işaretler sunmaktadır.

- D –dimer, çapraz-bağlanmış fibrinin parçalanma ürünüdür. PE hastalarının yaklaşık tamamında <500 ng/ml düzeyinde bulunabilir.

Ancak, yükselmiş D –dimer konsantrasyonu PE teşhisini koymak için yeterli değildir. Bu değerler nonspe-

TABLO 41. Modifiye edilmiş wells kriteri	
DE'nin klinik değerlendirmesi için modifiye edilmiş wells kriteri	
DVT klinik semptomları	3.0
PE olasılığından daha küçük diğer tanı	3.0
Kalp hızı >100/dk	1.5
İmmobilizasyon ve geçmiş 4 haftada cerrahi	1.5
Geçmişte DVT/PE	1.5
Hemoptizi	1.0
Malinite	1.0
Olasılık	Skor
Yüksek	>6.0
Orta	2.0-6.0
Düşük	<2.0
PE olasılığının modifiye Wells kriterleri ile klinik olarak öntest değerlendirilmesi.	
Bu objektif ölçüler klinik olarak PE olasılığını belirlemeye ve ilave tanısal tetkiklerin kılavuzluğuna yardımcı olmaktadır (Am Emerg Med 2003;42:266-75).	

sifik olup sıklıkla hastaneye yatırılan diğer hastalarda da gösterilmiştir; özellikle malinite, gebelik veya yakın da cerrahi girişim yapılanlarda.

Düşük spesifitesine rağmen, sensitif D –dimer ölçümünün şüpheli venöz tromboembolizmde (VTE) sensitivite ve negatif öngörülük değeri oldukça yüksektir. Radyoimmunassay veya enzim bağlanmış immunosorbent analizi veya Sensitif D –dimer ölçümünün negatif öngörülük değeri %97- 100'dür.

Şayet D-dimer konsantrasyonu hasta bulunduğunda doğru olarak ve hızla <500 ng/mL saptanmışsa PE'nin düşük öntest olasılığı ile büyük sayıda hasta, ileri testler, akciğer taraması için ayrılabilir. Klinik olarak DVT (derin ven trombozu) veya PE'den şüphelenilen hastaların yaklaşık %75 kadarı, VTE yokluğunu ortaya çıkarmak için en sonunda araştırmacı incelemeye gitmektedir.

Orta veya düşük öntest PE olasılığı olan hastalarda negatif sensitif D –dimer bu hastalarda gereksiz ve potansiyel riskli invazif girişimlerin ihtiyacını bertaraf edebilir (Tablo 41). Ancak öntestte PE olasılığı yüksekse ilave testlerin yapılması indikedir (venöz doppler ultrason, ventilasyon- perfüzyon taraması veya CT- anjiyogram). Pulmoner arter anatomisini değerlendirmede spiral- CT anjiyogram, noninvazif ve kolaylıkla sağlanabilmesinden dolayı hızla tercih edilen test durumuna gelmiştir, ayrıca hastalarda akciğerler ile ilgili ekstrasvasküler bilgiler de sağlamaktadır. Ancak bu girişimin PE'den şüphelenilen tüm VTE hastalarının değerlendirilmesinde kullanılması pratik değildir, çünkü önemli miktarda kontrast injekte edilmekte ve işlem için tecrübeli radyolog gereklidir, ayrıca da çok pahalıdır.

Son olarak: CT- anjiyogram kabaca birinci ideal tanısal testtir. Çünkü olası VTE'den şüphelenilenlerin 3/4'de eninde sonunda alternatif teşhislere ihtiyaç olacaktır. Tarama testi ile yüksek sensitivite ve negatif öngörülük olan sensitif D –dimer başlangıç değerlendirmesi için daha etkin ve pratiktir. Pozitif tarama ile sensitif D –dimer tetkikleri spiral CT- anjiyografi veya ventilasyon perfüzyon tarama gibi daha gelişmiş incelemeler ile takip etmeli ve desteklenmelidir.

Şayet VTE'nin öntest olasılığı yüksekse, sensitif D –dimerin negatif bulunması ikinci test yapılmadan VTE veya PE'yi dışlamak için yeterli değildir. Sensitif D –dimer genellikle VTE'yi ekarte eden esas marker olarak sunulmuştur.

cTnI ve BNP, şayet PE'ye sekonder D –dimer ile yükselmişse risk tabakalandırılmasına önemli katkı sağlayan bilgi sunabilir. Orta- büyük PE'lerin %30-50'sinde serum troponinleri yükselmiştir. Tahmin edilen mekanizma sağ kalp yüklenmesidir. PE teşhisi için faydalı değildir. Yükselmiş troponin kötü prognozun öngörmektedir; yükselmiş uzamış hipotansiyon sıklığı ve artmış hastane mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.

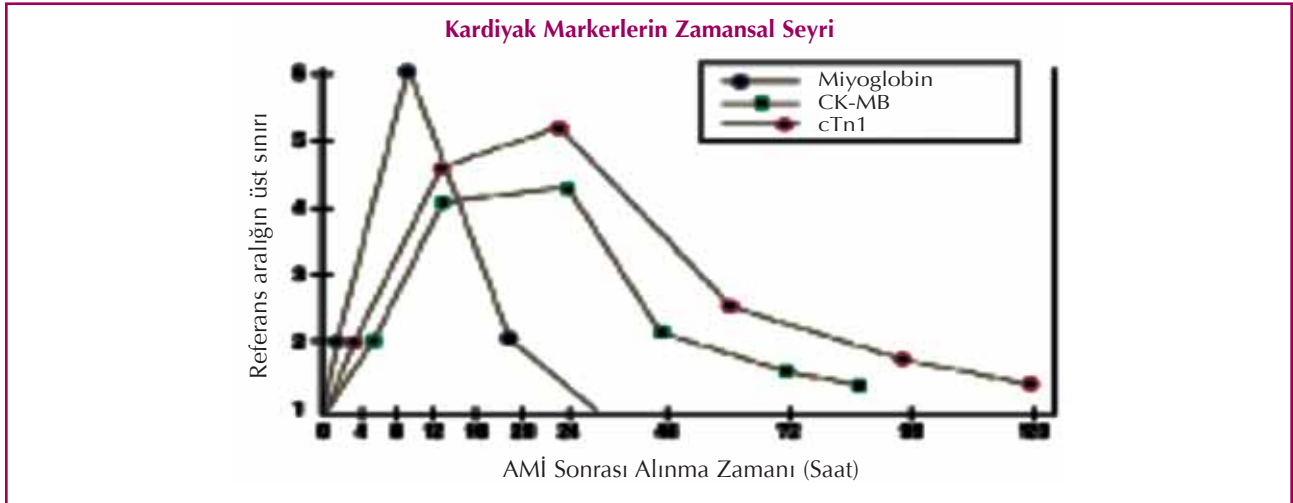
Benzer şekilde BNP'nin prognostik değeri muhtemelen anlamlıdır. KY tablosunda BNP yükselmiştir (yüksek ventriküler dolum basınçlarına cevap olarak ventrikül hücreleri atriyal natriüretik ve BNP'nin herikisinde salgılar).

PE'de serum BNP düzeyi yükselmiştir, sonraki komplikasyonların riski ve uzamış hastane yatışı ile korelasyon göstermektedir. Böylece PE tablosunda yükselmiş D –dimer ile yükselmiş TnI ve BNP sadece PE'yi değil fakat akut sağ KY'yi de işaret eder. Oysa büyük PE'de BNP'nin yükselmesi klinik olarak tanıya faydalıdır, ancak bu yükselme, yükselişin başlamasına kadar geçen süreye bağlı olduğundan, her zaman görülmez, düşük BNP düzeyi her zaman benin klinik seyir anlamına gelmez.

Bu nedenle akut PE ortamında yükselmiş cTnI ve BNP acilen Tromboliz indikasyonunun düşünülmesine yardımcı olabilir. Miyogloblin ve CK-MB'nin PE'deki rolü sınırlı görünmektedir. Bu markerlerin yükselişi genellikle bu klinik tabloda gözlenmez.

Akut Miyokard İnfarktüsü

Miyokard infarktüsünün teşhisinde biyomarkerlerin kullanılması standart yaklaşımdır. Serum troponinleri ve CK-MB miyokardiyal hücre ölümünü saptamaktadır. Az spesifik fakat oldukça yüksek sensitif diğer markerler miyokardiyal hasarı daha erken bulmaktadır. Serum miyogloblin, AMİ teşhisinde primer olarak az kullanılmaktadır, Mİ'nin erken bulunmasında büyük potansiyeli vardır. Miyogloblin, küçük molekül ağırlıklı bir hem proteindir. Hasarlanmış dokudan hızla salınır. Plazmadaki yarılanma ömrü sadece 8.9 ± 1.5 dakikadır. AMİ hastalarında serum miyogloblin konsantrasyo-



ŞEKİL 32. AMİ'de serum biyomarkerlerinin zamansal seyri.

Şekilde AMİ başlangıcından sonra kardiyak biyomarkerlerin salımının temporal (zamana ait) paterni.

Y- aksı; referans değerinin üst sınırını aşan rölatif yükselişi gösterir.

X-aksı; AMİ'den sonraki ölçülen zamanı gösterir.

Buna göre AMİ başlangıcından sonra en hızlı yükselen miyoglobindir. cTnI ise postMI en uzun süre yüksek kalan markerdir (*Am Emerg Med* 2003;42:266-75).

nu CK-MB ve troponinler gibi kabaca benzer orantısal yükselme gösterir. Gecikmiş cTnI ve CK-MB yükselişi, semptomların başlangıcından 4-6 saat geçinceye kadar bu markerlerin duyarlılığını azaltır (Şekil 32). Bazı hastalarda enzimlerde 12 saate kadar yükselme görülmez. Serum miyogloblin 1-4 saat içerisinde yükselir bu erken dönemde diğer markerlerden daha duyarlıdır.

- Çoklu- marker yaklaşımı lokal laboratuara dayanan tekli- marker yaklaşımına göre mortaliteyi daha erken ve iyi tabakalandırır.

AMİ teşhisinde serum miyogloblinin kullanımının birçok sınırlamaları bulunmaktadır. Miyogloblinin yükselişi hızlı, metabolizması ise dalgalanma veya "staccato" paterni ile karakterizedir; miyogloblin konsantrasyonunda yükselme ve düşme, bu özelliği klinik karışıklığa sebep olabilir. Ayrıca laktat dehidrogenaz gibi, miyogloblinin kalp için spesifitesi oldukça düşüktür. Değişik dokuların (özellikle iskelet kası) yaralanmaları, ile bozulmuş renal fonksiyonda klirensin azalmasına bağlı olarak miyogloblin konsantrasyonu yükselir. AMİ'yi bulmada miyogloblinin erken sensivite ve infarktı saptama kabiliyeti diğer markerlerden daha hızlıdır; bu özelliği cTnI ve CK-MB ile kombinasyonu ve seri analizlerinde biyomarker panelinin tanısal değerinin artırmasına sebep olmaktadır.

- Kardiyak troponin konsantrasyonu AMİ'den 4 saat sonra yükselmeye başlamaktadır; fakat cTnI ve CK-MB'nin tüm hastalarda yüksek bulunması için en az 12 saat geçmesi gerekir. Sonuçta; şayet başlangıç değerleri belirsiz, EKG de tanısal değilse ve Mİ'nin klinik şüphesi yüksekse: gelişin ≥ 4 saat sonrasında, Mİ'nin ilk 12 saati içerisinde biyomarkerler seri hal-

de ölçülmelidir (AMİ başlangıcı belirsizse gelişte ve 2 x 6 saat, toplam 3 defa gibi).

cTnI yüksekliği AMİ'den sonra en az 10 gün, daha geniş infarktılarda ise daha uzun süre devam eder; Mİ'nin geç dönemde teşhis edilmesine olanak sağlamaktadır.

Kreatin kinaz- MB'nin kalp dokusu için spesifitesi yüksektir ve AMİ'nin aranmasında sıklıkla kullanılmaktadır. İnfarktüsün başlamasından 4-6 saat sonra tipik olarak total CK, CK-MB yükselmeye başlar ve 12 saat geçene kadar tüm hastalarda yükselmemiştir. Yükselmiş CK-MB, özellikle iskemik semptomları bulunan ve iskelet kası hasarı olmayanlarda miyokard hasarı için rölatif spesifiktir. Bu elevasyon 36-48 saatte bazal değerine dönmektedir, dolayısı ile CK-MB geç teşhiste kullanılmaz, fakat yeniden yükselmesi reinfarktüsün saptanmasına katkı sağlar.

Markerlerinin (miyogloblin, cTnI, CK-MB) serum konsantrasyonlarından birisi veya daha çoğunun yükselmesi hemen hemen tüm AMİ hastalarında görülmektedir.

- Göğüs ağrısı ile görülen hastalarda semptomların ilk 6 saatinde CK-MB (%91 ve %89) ve miyogloblin (%78 ve %89) en sensitif ve spesifiktir, buna karşılık CK-MB (%96 ve %98) ve cTnI (%96 ve %93) 10 saatte en spesifik ve sensitiftir.
- AMİ'de bu üç biyomarkerin seri halde bakılması AMİ'nin bulunması ve miyosit nekrozunun saptanmasında en sensitif ve spesifik metottur. BNP'de AMİ teşhisi ve prognostik değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. B-tip natriüretik peptid mi-

yokardiyal duvar stresine cevabın talebi olarak sentez edilir.

Yükselmiş BNP gen transkripsiyonu infarkt dokusu veya çevresindeki Akut faz sırasında artmış duvar stresi altında ve iskemik canlı miyositlerde sıklıkla gösterilmiştir. Ancak, AMİ’de BNP yüksekliğinin miktarı KY ile birlikte görülenden daha azdır. Yükselmiş BNP iskemi veya infarktüsü ima eder; sensifite ve spesifitesi AMİ teşhisi için yeterli değildir.

Periinfarktüs dönemde bakılan BNP’nin anlamlı prognostik değeri vardır; daha yüksek BNP düzeyi daha büyük ölüm olasılığını öngörür, diğer değişkenlerden bağımsızdır (SVEF gibi).

NSTEMİ’de ise; BNP düzeyi düşük quartilde bulunan hastaların mortalitesi 10 ayda %1’den az yükselmiştir, BNP düzeyi yüksek quartilde olan hastalarda ise mortalite %10’dan fazla artmıştır; bunun yorumu, AMİ’de düşük BNP düzeyinde (<43 pg/ml) daha az aggressif stratejiler uygulanabilir (TIMI 16 çalışması).

BNP ve mortalite arasında ilişki tüm hastalarda bulunmuştur.

- Çoklu değişken analizde; yaş, diyabet, renal yetersizlik, kalp yetersizliği, ST değişiklikleri troponin düzeyleri ve CRP gibi değişkenlerin düzeltilmesi sonucunda: *NSTE akut koroner sendromda BNP ve mortalite arasında bağımsız ilişki gösterilmiştir* (N Engl J Med 2001; 345: 1012-21).

BNP düzeyi ayrıca KY’nin gelişmesi ve progresyonu ile anlamlı ilişkilidir. BNP değerleri KY gelişme riskini ve yükselmiş mortalite riskini belirlemeye yardımcıdır.

- **Önemli not:** *düşük BNP düzeyi benin klinik seyri garantisi etmez ve Reininfarktüs riski yüksek olan hastaları da saptayamaz.*
- AMİ’de D- dimer az miktarda yükselme gösterir, sebebi koroner arter içerisinde trombus teşekkül etmesi ve parçalanmasıdır, ancak D- dimer güvenilir olmayıp AMİ AMİ teşhisine katkı sağlayamaz.

Konjestif Kalp Yetersizliği

Kronik ve ilerlemiş KY’de yüksek ventrikül dolum basınçlarına cevap olarak ventrikül hücreleri BNP salgılamak için toplanır. Semptomatik ve asemptomatik SV disfonksiyonunda BNP’nin plazma konsantrasyonu yükselir. BNP’nin hızla ölçülmesi dispnenin pulmoner ve KY’ye bağlı sebeplerinin ayırt edilmesini sağlar.

- BNP’nin >100 pg/ml bulunması KY’yi teşhisini onaylar (sensifite, spesifite ve öngörülük doğruluğu: %90, %76, %80).
- BNP, KY teşhisinde yaygın olarak kullanılan NHANES ve Framingham kriterlerinden daha üstündür (N Engl J Med 2002;347:161).
- FDA (*Food Drug administration*), BNP’yi KY teşhisine yardımcı olarak onaylamıştır.
- Dispneye sebebi olarak kalp yetersizliğinin BNP dü-

zeyi ile öngörülmesi; BNP düzeyi >400 pg/ml: yüksek pozitif öngörme değeri, buna karşılık <100 pg/ml: oldukça yüksek negatif öngörme değeri vardır.

- Dolayısı ile normal BNP düzeyi dispnenin altta yatan KY’ye bağlı olup olmadığını hızla belirlemede çok faydalıdır.
- ESC 2008 KY kılavuzunda: BNP düzeyi < 100 pg/ml olduğundan negatif öngörme değeri <%98’dir, bunun anlamı:

KY teşhisini ekarte etmek için BNP düzeyinin ölçülüp bilinmesi bir gerekliliktir.

Özellikle uzun süredir devam eden KOAH ve konjestif KY’de dispne teşhisinin kanıtlanabilmesi sıkıntılıdır. Altta yatan amfizem göğüs radyografisinde kardiyomegali ve pulmoner ödemi maskeleyebilir, ayrıca pulmoner ödem KOAH hastalarındaki gibi “wheezing” meydana getirebilir.

Bu durumda BNP’nin ölçülmesinin değeri, özellikle bazal düzeyi biliniyorsa paha biçilmezdir. Akut dispneik hastada belirlenmiş BNP değerleri gelecek kardiyak olaylar için çok iyi prognostik değer taşımaktadır. BNP >400 pg/ml bulunan hastaların yarısından fazlasında sonraki 6 ayda kötü kardiyak olaylar gelişmiştir (KY ile hastaneye yatış, acil bölüme gitme, veya toplam mortalite).

- BNP, KY’de hastanın hastaneye kabul ve çıkış kriterlerini destekleyen, tedavisini biçimlendiren ve titre edilmesine katkı sağlayan, kardiyak komplikasyonları ve KY ile tekrar yatışı öngörmede objektiflik (esneklik) sağlayan ilk markerdir.

ANP gibi BNP, önhormonu proBNP’nin C-terminal ucundan bölünmüştür ve terminal bölümü (NT-proBNP) de dolaşıma salınmıştır (Bölüm 1.4). NT-proBNP proBNP’nin inaktif amino yeridir, ve BNP gibi, serumda ölçülebilir. Klinik olarak BNP’ye benzerlik gösterir (Bölüm-1.2, 1.3).

® Akut Dispne ve Biyomarkerler; Yorumları:

(1) Nefes darlığında sunulan Biyomarker-Listesi’nin birçok kısıtlayıcı faktörü bulunmaktadır (Tablo-42).

Tıp bilminde, hiçbir test tekbaşına kusursuz değildir ve %100 doğru bilgi sağlayamamaktadır. Teklif edilen listedeki birçok biyomarker, yüksek duyarlılık ve negatif öngörülüklerine göre seçilmiştir, fakat bunların spesifite ve pozitif öngörülük değerleri rölatif olarak düşüktür.

- Yükselmiş D- dimer, PE dışında birçok klinik durumda görülmektedir (immobil kişiler, altta yatan malinitesi veya yakında cerrahiye gitmiş olanlar gibi). Bunların yükselmeleri klinikte dikkatle açıklanmalıdır. Çünkü, düşük riskli klinik durumlarda yükselmiş sensitif D- dimer PE anlamına gelmez.

Benzer şekilde miyogloblin de birçok klinik durumda yükselebilir (genellikle iskelet adalesi yaralanmaları veya renal yetersizlik).

TABLO 42. Değişik hastalık durumlarında nefes darlığı biyomarkerler listesinin öngördüğü sonuçlar

	D-Dimer	Myoglobin	CK-MB	cTnI	BNP
PE	+	-	-	±	±
AMİ	±	+	+	+	±
KKY	-	-	-	-	+
(-) PE, AMİ veya KKY	-	-	-	-	-

Bu tabloda beklenen değişik hastalık durumlarında biyomarker yükselişinin öngörülen şekli örneklenmiştir.

Şayet PE bulunuyorsa, bu durumda sensitif D- dimer yükselmiştir, PE'nin masif olup olmamasına bağlıdır, sağ kalp yüklenmesine sebep olmuşsa sonra cTnI ve BNP de yükselir. AMİ'de, miyokardiyal nekrozunu işaret eden kardiyak biyomarkerler (CK-MB ve miyogloblin, cTnI) yükselmiştir. Yükselmiş BNP ve muhtemelen D- dimer de AMİ'de görülebilir.

Tekbaşına BNP yükselmesi KKY tablosunda çok değerlidir. Şayet bu durumların hiçbirisi bulunmuyorsa, o zaman ölçülen biyomarkerlerin birisi dahi yükselmemiştir (semptomlar başladıktan birkaç saat sonra zaman içerisinde seri ölçümlerde dahi).

PE: Pulmoner emboli, KKY: Kronik kalp yetersizliği.

(American Journal of Emergency Medicine 2005;23: 371-8)

Tekbaşına yükselmiş miyogloblinin öngörme değeri AMİ teşhisi için oldukça düşüktür; yerine AMİ'de CK-MB ve cTnI ölçümü yapılmalı ve bunların sonuçlarının klinik, EKG bulguları ve iskemik şikayet ile ilişkisi araştırılmalıdır.

- *Biyomarkerlerin zaman içerisinde seri olarak ölçülmesi doğru AMİ teşhisi için gereklidir.*

Ölçülmesi önerilen Biyomarkerler listesinin amacı; dispneik hastada klinisyene klinik bilgilerin ötesinde muhtemel teşhisleri, özellikle düşük olasılıklı olanları işaret eden hızlı yardım sağlamaktır.

Sonuç olarak biyomarker profilleri çok iyi klinik bilgiler sunabilir, özellikle duyarlı ve yüksek negatif öngörücülüğü yüksek markerlerin düzeyleri normal veya negatif ise.

Akut dispneik hastanın değerlendirilmesinde önerilen hızlı marker listesi teşhise yardımcıdır; acele uygun tedavinin belirlenmesine ve hastanın risk tabakalandırılmasına, PE, AMİ ve KKY'nin ekarte edilmesine yardım eder (Tablo 42).

(2) Kalp yetersizliği: Halkın yaşam kalitesini düşüren ve gittikçe büyüyen ve bütün toplumu ilgilendiren önemli bir genel sorundur. 65 yaş üzerindeki hastaneye yatışların önde gelen sebebidir. Tıp bilmindeki gelişmelere paralel olarak son 15 yılda tüm ölümler %2 azalırken KKY'ye bağlı ölümler ise aynı dönemde %28 artmıştır, (ABD'de).

2007'den sonra yayınlanan ADHERE çalışmasına göre KKY:

Kronik sistolik KKY'de VKİ (vücut kilo indeksi) mortalite ile ters ilişkilendirilmiştir (*Obezite paradoksu*). Bu çalışma grubunda hastaneye yatırılan KKY hastalarında yüksek VKİ ile düşük hastane mortalite riski anlamlı ilişkili bulunmuştur.

ADKY'de Vazodilatör veya diüretik tedavisinin erken başlanması (mediyan 2.8 saat ve görüldükten 15.5 saat sonra) hastanede yatış süresi ve yoğun bakım ünitesine transfer edilme ihtiyacını azaltmıştır.

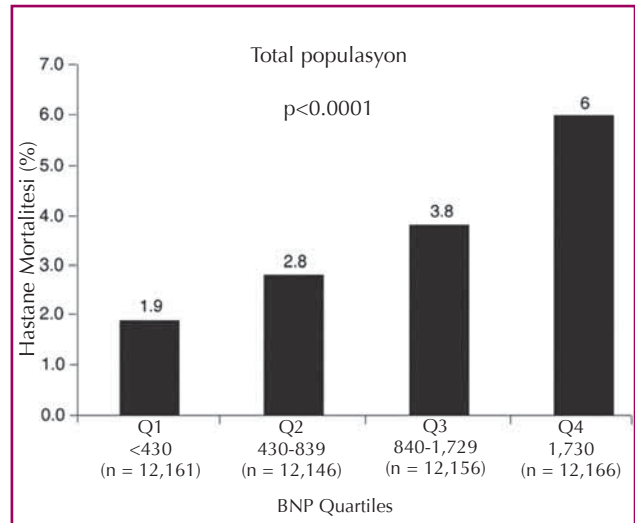
ADKY ile hastaneye yatırılanların %52'si kadın olup bunlar erkeklerle göre daha yaşlı olup, korunmuş SV fonksiyonu bunlarda daha fazla bulunmuştur.

Hikayede, kadınlarda KAH ve diğer risk faktörleri daha az, fakat hipertansiyon daha sık saptanmıştır.

Heriki cinsiyete benzer İV diüretik tedaviler verilmiştir. Kanıta-dayalı oral tedaviler heriki cinsiyette az kullanılmıştır. Bu farklara rağmen heriki cinste hastanede kalış süresi ve mortalitesi benzerdir.

BNP ile ADKY'nin hastane mortalitesi korelasyon göstermiştir. Tüm hasta grubunda hastanede mortalite riski %3.6 bulunmuştur.

BNP düzeyine göre risk tabakalandırıldığında BNP quartilleri ile hastane mortalitesi arasında linear ilişki saptanmıştır (**Şekil 33**).



ŞEKİL 33. ADHERE kayıtlarında başlangıçtaki BNP düzeylerine göre hastane mortalitesi riski. Q: Quarktiller. (American Journal of Emergency Medicine 2005;23:371-378).

TABLO 43. BNP düzeylerine göre tabakalandırılmış hasta sonuçları (ADHERE)

	Q1 (<430)	Q2 (430-839)	Q3 (840-1,730)	Q4 (>1730)	p Value
Mekanik ventilasyon	3.1	3.7	3.9	4.1	p = 0.0002
Kardiyak arrest	0.6	0.9	1.2	1.7	p < 0.0001
Hastanede yatış süresi (gün)	5.2	5.7	5.9	6.3	p < 0.0001
Yoğun bakım girişi (%)	12.8	15.4	16.6	19.6	p < 0.0001

Yaş, cinsiyet, BUN, kreatinin, sodyum nabız ve istirahat dispne gibi faktörler çok değişkenli analizde düzeltildikten sonra dahi BNP quartilinin mortalite öngörücülüğü halen daha yüksek kalmıştır.

BNP quartil grupları, sistolik fonksiyonu korunmuş ve düşmüş olan hastalarda bağımsız olarak mortaliteyi öngörür.

BNP quartil grupları ayrıca diğer klinik sonuçları da öngörmektedir (mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesindeki süre) (**Tablo 43**).

- Yukarıdaki sonuçlara göre: ADKY'de hastaneye kabulde ölçülen BNP, düzeylerinin sistolik fonksiyonu azalmış veya korunmuş hastalarda hastane mortalitesinin, diğer klinik ve laboratuvar değişkenlerden bağımsız anlamlı öngörenidir.
- Günümüzdeki, KY kılavuzları BNP testinin tek tanıl amaçlı ve sadece başlangıçta teşhisi belirsiz olanlarda kullanılmasının düşünülmesini tavsiye etmektedir (**Tablo 44**).
- ADHERE çalışmasının sonuçlarına göre: BNP veya proBNP, ADKY'nin hastaların değerlendirilmesine eklenmesi düşünülmelidir.
- *BNP sonuçları, KY düşündüren şikayetleri olan hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.*
- Buna karşılık akut koroner sendromların yaklaşım

ve tedavi kılavuzunda prognoz ve risk tabakalandırılması için önerilen biyomarkerler BNP ve cTn I'dır.

(3) Dispne: bir çok etyolojisi bulunan Kompleks bir duygudur. Sebebi açıklanamamış dispnesi olan hastada iskemi ve kötü prognoz olasılığı yüksektir, benzer popülasyonlarda dispnesi olmayanlara göre kardiyak olayların görülme sıklığı artmıştır (**Şekil 34**).

Acil bölümlerde dispnenin belirlenen sebepleri oldukça değişik olup çoğunlukla kardiyak ve nonkardiyak hastalıklardır (**Tablo 45, Tablo 46**). Bazı hastalarda ise Kardiyak ve pulmoner etyolojilerin kombinasyonu olabilir.

Kardiyak etyolojiden şüphelenildiğinde, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngörmek için egzersiz stres testi ve ekokardiyografi sıklıkla istenmektedir. Acil Bölüm koşullarında, sol kalp yetersizliğinin hızla teşhis edilmesi, uygun tedavinin acilen başlanması için önemlidir (özellikle obez hastalarda, kronik pulmoner ve kalp hastalığı birlikte olanlarda).

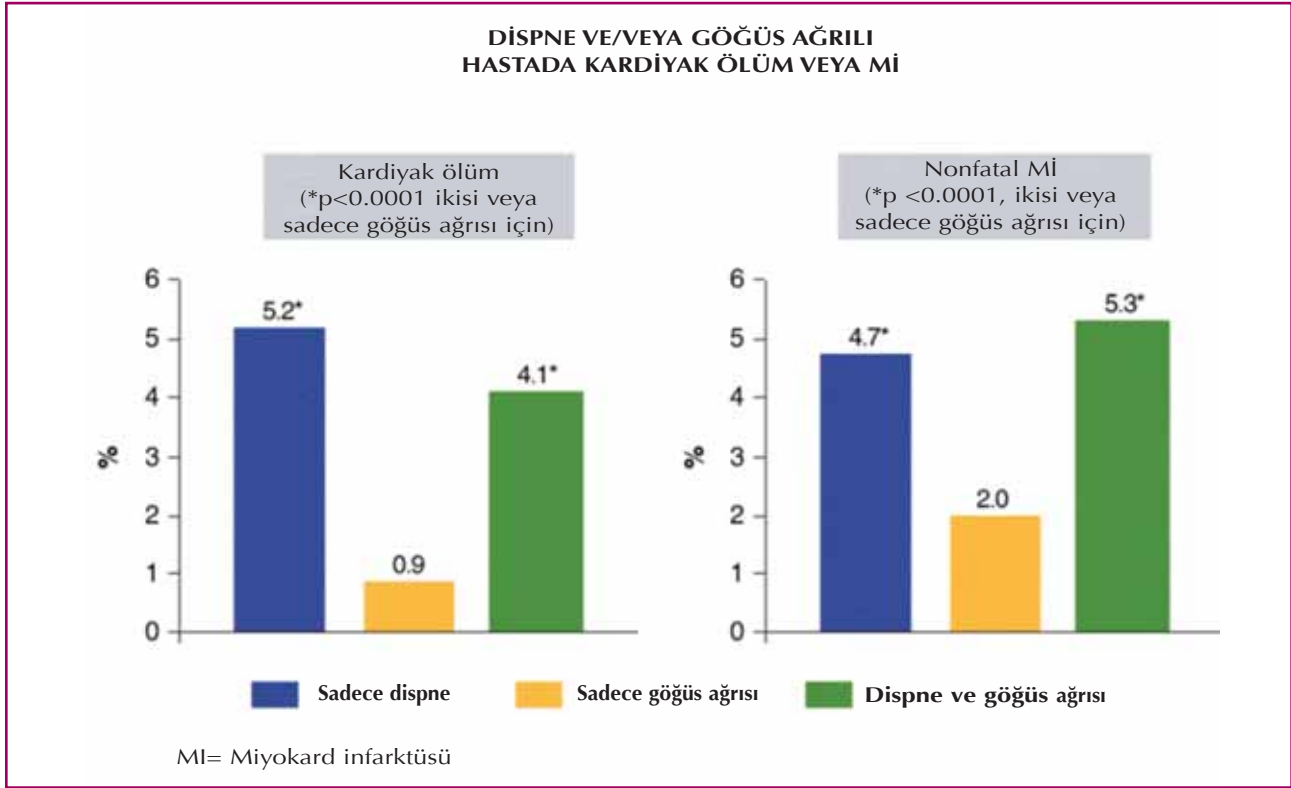
Akut dispneli hastada KY'yi teşhis etmek için; yatakbaşı BNP ölçülmesi ile Doppler Eko ile kombine edilebilir.

Yükselmiş BNP düzeyi, teşhisi bilinmeyenlerde KY teşhisinin ağırlık kazanmasını sağlar veya KY'nin düşünülmesini teşvik eder. BNP'nin <80 pg/ml bulunması KY teşhisini dışlamakta, >300 pg/ml ölçülmesi ise teşhisi doğrular.

TABLO 44. 2005-AHA/ACC, 2006-HFSA KY kılavuzlarında BNP ölçümünün kullanımı ile ilgili tavsiyeler

ACC/AHA 2005 Kalp Yetersizliği Güncel Kılavuz	HFSA 2006 Pratik Kılavuz: Akut KY Teşhisi
• Acil durumda bulunan KY'nin klinik teşhisi belirsiz hastaların değerlendirilmesinde BNP ölçümü fayda sağlayabilir (Kanıt A) • KY hastalarında tedaviye kılavuz olması için seri BNP ölçülmesi henüz saptanamamıştır (Kanıt C)	• Dekompanse KY Teşhisinde primer olarak semptom ve bulgular esas alınmalıdır (Kanıt C) • Teşhis belirsizse, KY ile uyumlu semptom ve bulguları olan hastalarda, dispnenin değerlendirmesinde BNP veya NT-proBNB konsantrasyonun belirlenmesi düşünülmelidir (Kanıt A)

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; HFSA = Heart Failure Society of America.



ŞEKİL 34. Dispne ve/veya göğüs ağrılı hastalarda kardiyak ölüm veya Mİ. (ADHERE Registry American J of Emergency Medicine)

TABLO 45. Dispnenin ayırıcı teşhisi: Nonkardiyak veya nonpulmoner dispne

Kardiyak veya Pulmoner Karışık

- KOAH ve kor pulmonale
- Kondisyonsuzluk
- Kronik PE
- Travma

Nonkardiyak/Nonpulmoner

- Metabolik durumlar (asidoz, anemi gibi)
- Periferik damar hastalığı
- Ağrı
- Obezite
- Vertebra veya göğüs duvarı deformiteleri
- Nöromusküler hastalıklar (multipl skleroz, musküler distrofi gibi)
- Otorinolarengeal bozukluk (polipler, septal deviyasyon gibi)
- Büyümüş tansiller
- Supraglotik/subglotik havayolu daralması

Fonksiyonel

- Anksiyete
- Panik bozukluklar
- Hiperventilasyon

KOAH: Kronik pulmoner obstrüktif hastalık
PE: Pulmoner emboli

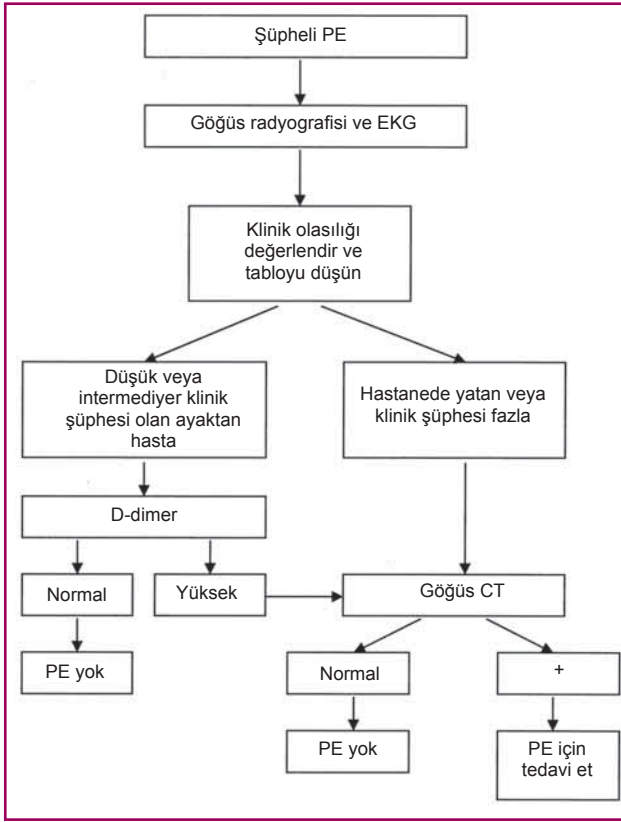
- İntermediyer BNP düzeylerinde (80 ve 300 pg/ml arasında); Dopler Eko KY'nin ekarte edilmesini destekleyebilir.

- *BNP düzeyi, KY varlığını dışlanmak için tekbaşına kullanılmamalıdır.*

(4) Pulmoner Embolizm: Pulmoner embolizm (PE) ve derin ven trombozu (DVE) dahil venöz tromboembolizm insidensi, yaş ve cinsiyetten bağımsız 100,000'de 117 olup, 60 yaşından sonra çoğunluğu PE olmak üzere DVE insidensi artmaktadır.

- Mortalitesi, beklenenden az teşhis edilen PE ile ilişkilidir ve teşhisten sonra ilk 3 ayda %15'i aşmaktadır. PE hastalarının yaklaşık %25'inde başlangıç tablosu ani ölümdür.

PE, çoğunlukla alt ekstremit ve pelvis derin venlerinden gelmektedir. Bu venlerdeki trombusun yerinden çıkması ve pulmoner arterlere embolize olması hemodinami ve gaz değişiminde anormalliklere sebep olur. PE'ye hemodinamik cevap embolinin büyüklüğüne, hastada altta yatan kardiyopulmoner duruma ve kompensatuar nörohormonal adaptasyona bağlıdır. Fiziksel obstrüksiyona ilave olarak, akut PE pulmoner artere salınan vazokonstriktörler ve hipoksemi sonucunda, pulmoner arteriyel obstrüksiyon daha şiddetlenir, pulmo-



ŞEKİL 36. PE şüphesinde algoritm: Çoklu- markerli tanısal yaklaşım esastır. PE şüphesinin araştırılmasında klinik karar verilebilmesi için D- dimer testi, göğüs CT istenmesi kuraldır.

***Wells'in yukarıda Modifiye edilmiş klinik karar kriterlerine göre:** Derin ven trombozunun semptom ve bulgularının bulunması: 3 puan, alternatif teşhis PE'den daha düşük olasılıksa: 3 puan, kalp hızı >100/dk: 1,5 puan, yakında geçirilmiş cerrahi cerrahi, immobilizasyon: 1,5 puan, önceden venöz tromboembolizm geçirmiş: 1,5 puan, hemoptizi: 1 puan: son 6 ayda tedavi veya palyatif bakım görmüş malinite: 1 puan.

4 veya altında puan almış hastalar PE olasılığı olmayan diye sınıflandırılmıştır. PE olasılığı olanlar direk olarak göğüs CT'ye gitmiştir, oysa PE olasılığı olmayanlar D- dimer testine gönderilmiştir; sadece D- dimeri anormal bulunanlar göğüs CT'ye yönlendirilir. **PE olasılığı olmayanlarda negatif D- dimer testi sonucu ve negatif göğüs CT taraması ile PE dışlanır.** (Circulation 2006;114:e28- e32)

- Alternatif görüntüleme şekilleri: Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) taraması, magnetik rezonans (MR) anjiyografi, transtorasik ve trans özefajyal ekokardiyografi (TTE, TÖE), ve invazif pulmoner anjiyografi.
- V/Q tarama major renal bozukluğu, kontrast anafilaksisi bulunan hastalarda veya gebelikte kullanılmaktadır.

MR anjiyografi; proksimal arterlerdeki PE'yi göstermede umut verici yöntemdir (iyodlu kontrast ve ionize radyasyon risklerini önler). TTE, kanıtlanmış akut PE'de risk tabakalandırılmasında önemli rolü vardır, sağ ventrikül basınç yüklenmesinde sağ ventrikül (SĞV) disfonksiyonu saptamak gibi. PE hastalarında Ekokardiyografi bulguları: SĞV dilatasyonu ve hipokinezisi, SV'ye doğru paradoks İVS hareketi, triküspit regürjitasyonu ve pulmoner hipertansiyon. Bölgesel SĞV disfonksiyonu ile apeksi ayıran serbest duvarın ağır hipokinezisi (*McConnell belirtisi*) PE için spesifiktir. Normotensif akut PE hastalarında SĞV hipokinezisi erken ölümün bağımsız öngörenidir. Hemodinamik olarak instabil hastalarda TTE çabuk yapılmalıdır (PE'yi ima eden SĞV yetersizliği kanıtlarını açığa çıkarabilir, Mİ, aort disseksiyonu ve perikardiyal tamponad gibi durumların ayırıcı tanısında katkı sağlar). TÖE direk olarak proksimal arterlerden görüntü sağlar.

- Pulmoner anjiyografi diğer yöntemlerin tanıya katkısı olmadığı ve PE'den kuvvetle şüphelenilen nadir durumlarda uygulanır. Alt ekstremitelerin venöz ultrasonografisi derin ven trombozunu açığa çıkararak PE teşhisini destekler.

Tanısal yaklaşım algoritmi **Şekil 36'**de sunulmuştur.

GÖĞÜS RADYOGRAFİSİ

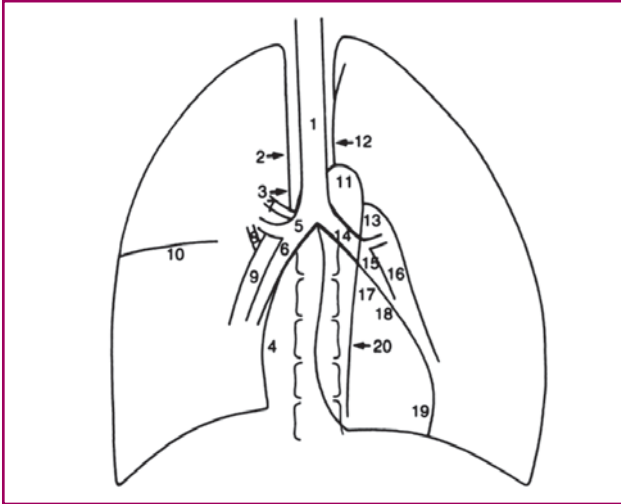
Genel Bilgiler

Normal posteroanterior göğüs radyografisi: Röntgen tüpü ile film kaseti arasındaki mesafe 6 ayak (1.82 metre) olup (1 ayak = 30 cm) hasta tam inspirasyonda iken göğsün önü film kasetine karşı bastırılarak çekilir; böylece mıknaştırma minimum olup, detayların netliği de artar.

Aşkar lezyonlara odaklanılmaya çalışılsa dahi göğüs filminin sistematik olarak analiz edilmesi önemlidir.

Filmin analizinde aşağıdaki noktalara işaret edilmelidir:

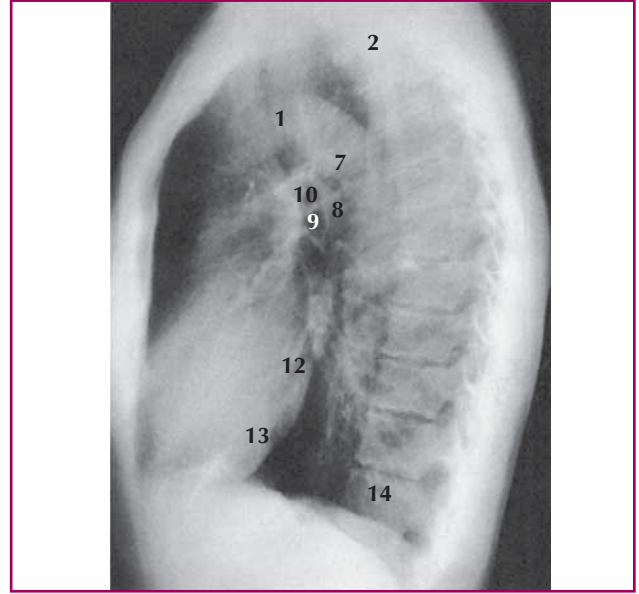
- Hastanın pozisyonunu kontrol et, göğsün ön yüzü film kasetine dik olacak, dönük olmayacak; çünkü yumuşak dokularda asimetreye sebep olabilir, akciğerin birisinin yoğunluğunda belirgin artma meydana getirebilir (**Şekil 37**); mediastinal kaymaya benzeyebilir veya mediastinin yer değiştirmesini gizleyebilir.
- Yumuşak doku ve kemikler,
- Akciğer alanları,
- Hilus,
- Trakeobronşiyal sistem (dallanma),
- Kalp gölgesi,
- Vasküler pedikül,
- Torasik aorta,
- Diyafram ve kostofrenik açıları kontrol et.



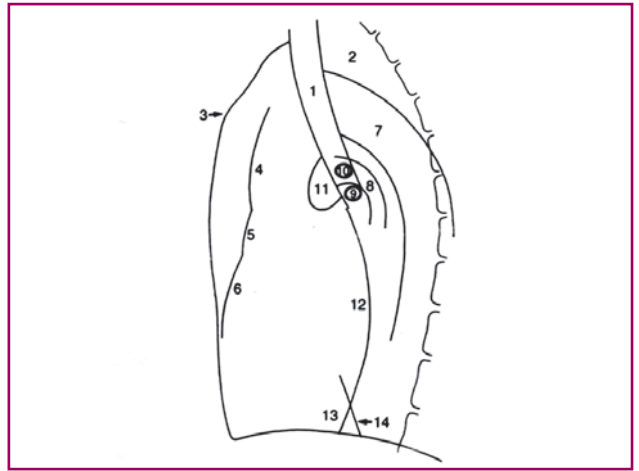
ŞEKİL 37. Göğsün Posterpoanterior çizimi: 1, Trakea. 2, Sağ innominat ven. 3, Vena kava superiyor. 4, Sağ atriyum. 5, Sağ ana bronş. 6, İntermediyer bronş. 7, sağ üst lob arteri. 8, sağ üst lob veni. 9, Sağ pulmoner arterin inen dalı. 10, Orta Küçük fissür; genellikle üçüncü ve dördüncü kostonun ön ucunda uzanır, horizontal yukarıya doğru hafif konveks. 11, Aortik boğum. 12, Sol subklavyan arter. 13, Sol pulmoner arter. 14, Sol ana bronş. 15, Sol alt lob bronşu. 16, Sol alt lob arteri. 17, Ana pulmoner arter. 18, Sol ventriküler apendiks (normal kalpte ayrı bel görülmez). 19, Sol ventrikül apeksi. 20, Desandan aorta.

Normal lateral göğüs radyografisi (Şekil 39): Lateral göğüs radyografisi de aynı mesafeden (6 ayak, 1.82 metre) ve tam inspiryumda çekilir. Sol lateral pozisyon (sol yan filme yakın) tercih edilir; çünkü bu pozisyonda sağ hilum solun önünde gösterilir, hilusun ayırt edilmesine imkan sağlamaktadır. Sağ lateral pozisyonda, hilus üst üste biner.

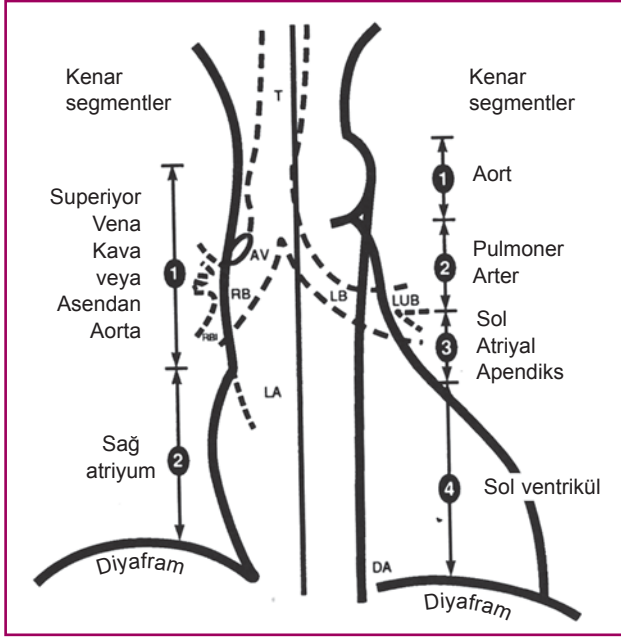
Şekil 39'da lateral göğüs radyografisi şematize edilmiştir; bu uygulamaya göre bölümlenen mediastinum sistematik olarak analiz edilmelidir, çünkü mevcut lez-



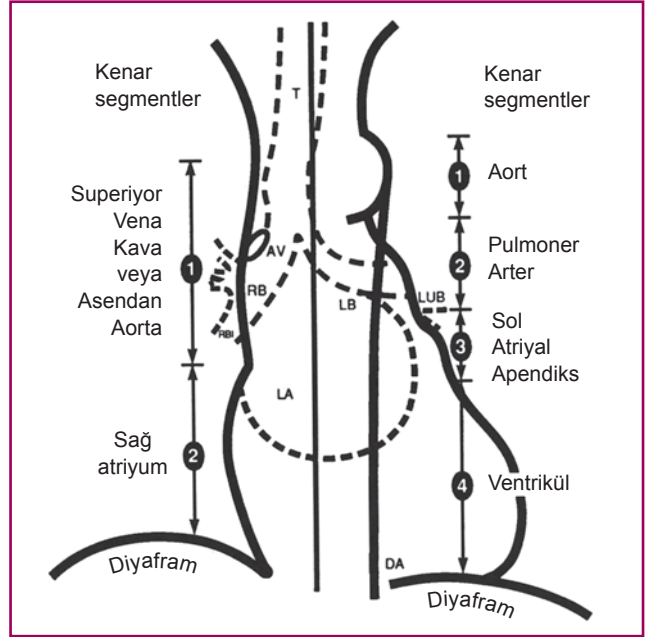
ŞEKİL 38. Normal sol lateral göğüs radyografisi. Numaralama Şekil 39'daki gibidir.



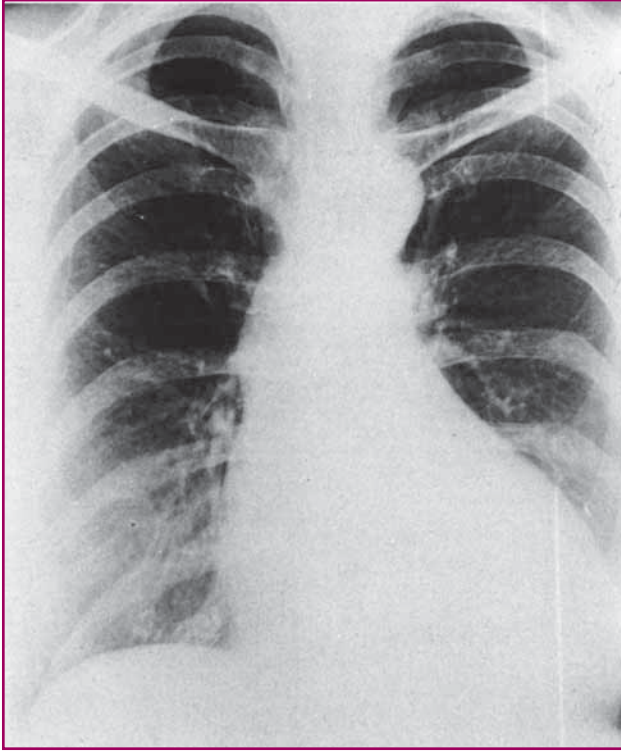
ŞEKİL 39. Göğsün Lateral çizimi: 1, Trakea. 2, Retrotrakeal üçgen. 3, Manibriosternal köşe (Louis açısı). 4, Asendan aorta. 5, Sağ ventrikül. 7, Aort kemerinin posteriyor görünümü. 8, Sol pulmoner arter. 9, Sol üst lob bronşunun kökü. 10, Sağ üst lob bronş kökü. 11, Sağ hilus. 12, Sol atriyum. 13, Sol ventrikül. 14, İnferiör vena cava.



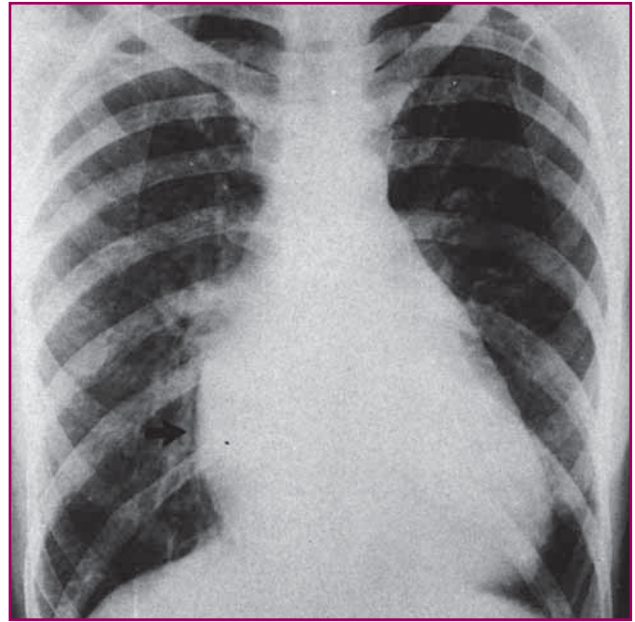
ŞEKİL 40. Göğsün AP bakış açısında, Sol ventrikül büyümesinin anlaşılması. Büyümüş SV'nin sol alt kenarı normal ventriküle göre sola ve aşağıya doğru daha fazla uzanmış. Kısaltmalar: Şekil 42'deki ile aynı (Hurst JW. Cardiovascular diagnosis. 1993, P.433).



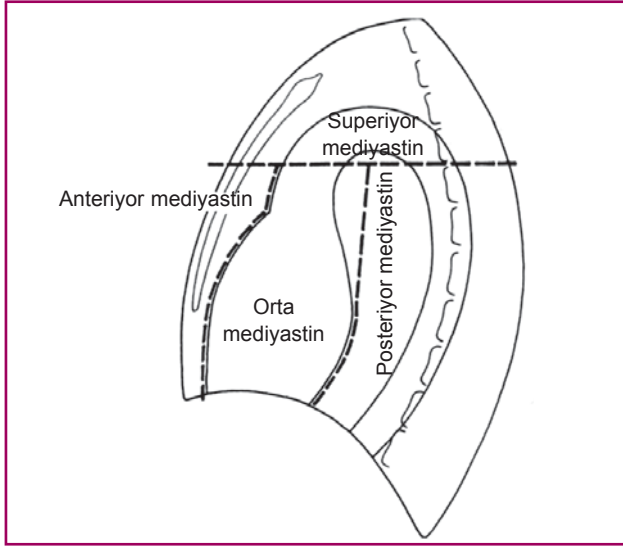
ŞEKİL 42. Sol atriyum büyümesinin göğsün AP görüşünde (bakış açısından) anlaşılması. Büyük sol atriyum sol ana bronşa yükselme meydana getirebilir. PA göğüs radyografisinde sol atriyum normal çift kontur yapabilir ve sol atriyum apendiksi daha belirgin duruma gelebilir. Ana pulmoner arter normalde daha büyük olabilir, çünkü sol atriyum basıncı sıklıkla normalden yüksektir böylece Aort topuzu, ana pulmoner arter, sol atriyal apendiks ve normal sol ventrikül kalbin sol kenarında "4 tümsek" denilen görüntüyü oluşturur. AV: azigos ven, RB: sağ bronş, RBL: sağ intermediyer bronş, LA: Sol bronş. LB: Sol bronş, LUB: Sol üst lobbronşu, DA: Desendan aortanın sol kenarı (Hurst JW. Cardiovascular diagnosis. 1993, P.433).



ŞEKİL 41. Sol ventrikül büyümesi. Kalbin transvers çapı genellikle büyümüştür. AP bakış açısında kalbin sol kenarı hafif konveksite göstererek diyaframa doğru iner. Lateral bakış açısı, SV büyümesi ile ilgili daha doğru bilgiler sağlar. Geriye doğru projeksiyonda kalbin arka kenarı sol ventrikül (SV) büyümesi hakkında bilgi verir (Conway N. Atlas of cardiology.1977, Fig. 499,500).



ŞEKİL 43. Sol atriyal büyüme. SA (sol atriyum) büyümesi normalde AP bakış açısında görülür. Sol kalp kenarının dolgunluğu (SA apendiks lokalize dolgunluk meydana getirir) ve sağ kalp kenarında çift konturda (siyah ok) şüphelenilir (Conway N. Atlas of cardiology.1977, Fig. 499,500).



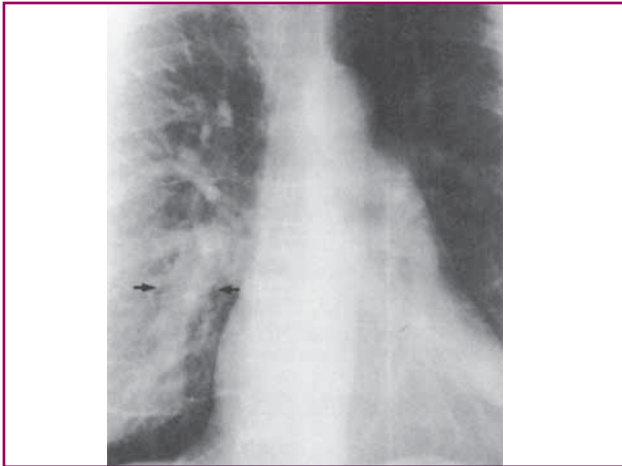
ŞEKİL 44. Sol lateral bakıştan mediastiniyumun bölümleri.

yon değişik bölümlerde çevresel lokalizasyon gösterir. Mediastiniyumun en sık kullanılan anatomik sınıflaması Şekil 44'de gösterilmiştir.

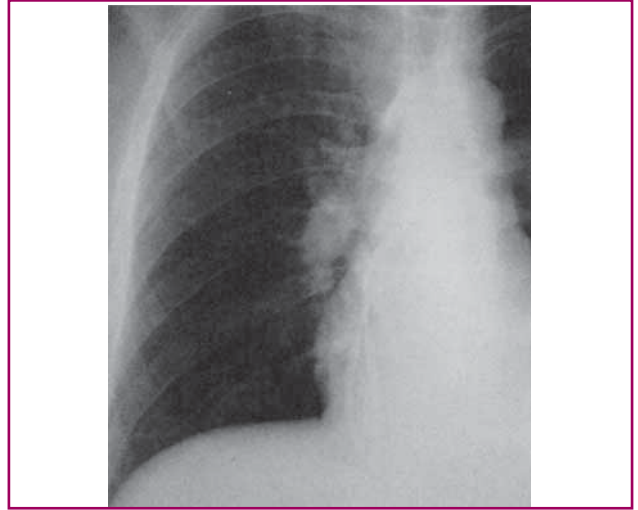
Rutin sistematik inceleme aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Yumuşak doku ve kemikleri kontrol et, özellikle torasik vertebra.
- Anterior mediastin,
- Orta mediastin,
- Posteriyor mediastin, diyafram ve posteriyor kostofrenik açıları ve
- Superiyor mediastini kontrol et.

Hilus: Radyografik hilus çoğunlukla pulmoner arterler olan vasküler gölgeleri içerir.

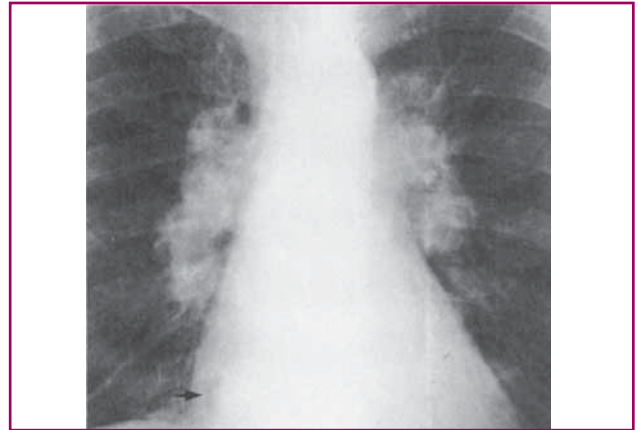


ŞEKİL 45. ASD'de artmış pulmoner arter akımından genişlemiş hilus. Not: Ana pulmoner arterin hafif belirginleşmesi. Sağ desendan pulmoner arterin genişliği (oklar) 20 mm (normalde maksimum 16 mm).

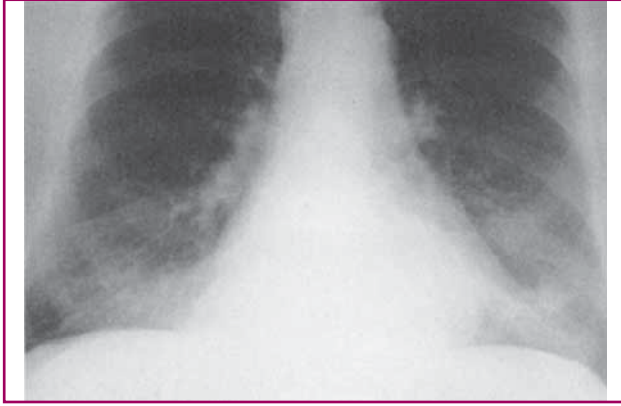


ŞEKİL 46. Masif pulmoner emboliye bağlı sağ desendan pulmoner arterin şişmesi ile sağ hilusun genişlemesi. Pulmoner arterin transvers çapı 22 mm. Şişme proksimal pıhtı ile pulmoner arterin basıncının artması sonucunda değildir, trombus ile şişmiştir.

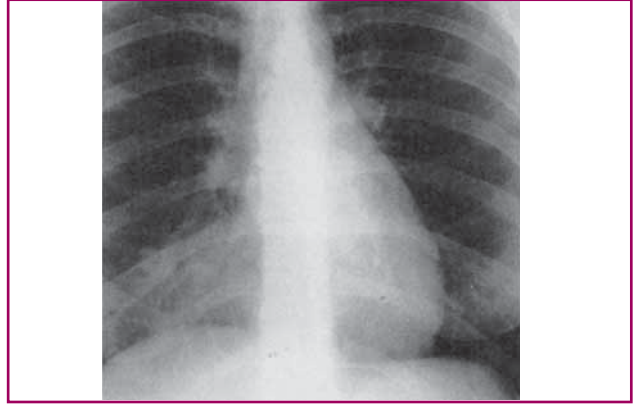
- Genişlemiş hilus; yapısal normal hilusa rağmen genişlemiştir. Pulmoner arterlerin genişlemesi ile meydana getirilir, örneğin; yükselmiş pulmoner arter basıncı veya sol- sağ şantlarda artmış pulmoner arter akımı (Şekil 45), kor pulmonale, şiddetli pulmoner hipertansiyondaki gibi.
- Pulmoner arterin unilateral genişlemesi masif embolizasyonda olabilir; trombus ile yükselmiş pulmoner arter basıncı arter genişlemeye gider, çapı 16 mm'yi aşmamalıdır (Şekil 46).
- Sol pulmoner arterin çapı kolayca ölçülemez (çünkü bir bölümü laterale, bir bölümü de sol alt lob bronşuna, posteriyora doğru seyredir).
- Genişlemiş ve lobullü hilus hiler adenopati için karakteristiktir (Şekil 47).



ŞEKİL 47. Hilusun adenopatiye bağlı bilateral simetrik büyümesi ve lobulasyonu. Pulmoner sarkoidoz düşünülmelidir. (Melanoma ve hipernefron metastazlarında da görülür) Not: Aşağıda sağ kalp gölgesinin arkasında 2-5 cm intra pulmoner metastatik kitle (siyah ok).¹⁸



ŞEKİL 48. Kalbin heriki alt kenarının perikardiyal yağlar ile bulanıklaşması.



ŞEKİL 50. Orta lobun mediyal segmentinin konsolidasyonu ile kalbin sağ kenarının bulanıklaşması.

Kalp gölgesi: Kalp kenarlarının anatomik yapısı Şekil 37’de şematize edilmiştir.

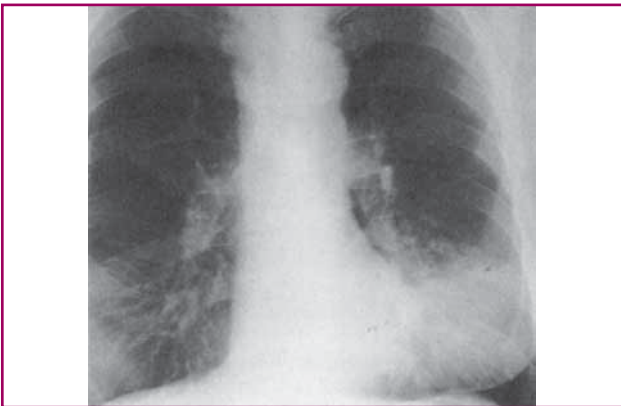
- Kalbin daralmış transvers çapı KOAH’ta meydana gelir, ana pulmoner arterde belirginleşme ise primer veya sekonder pulmoner hipertansiyonda oluşur. Pulmoner semptomları olan hastalarda bunlar önemli faktörler olabilir.
- Lokalize pulmoner hastalıkta Kalp kenarlarının berraklık ve açıklığı önemli bulgulardır. (“Silüet bulgusu”nun anlamına dikkat edilmeli).

Silüet bulgusuna sebep olan; normalde keskin kenarlı olan kalp, aorta veya diyaframın heskin kenarının herhangi bir intratorasik opasite tarafından oblitere edilmesidir; bu yapılar tanjantiyal planda (teğet) birbirine temas etmelidir. Buna karşılık tanjantiyal planın önü ve gerisinde olan yapılar kenarı oblitere etmezler.

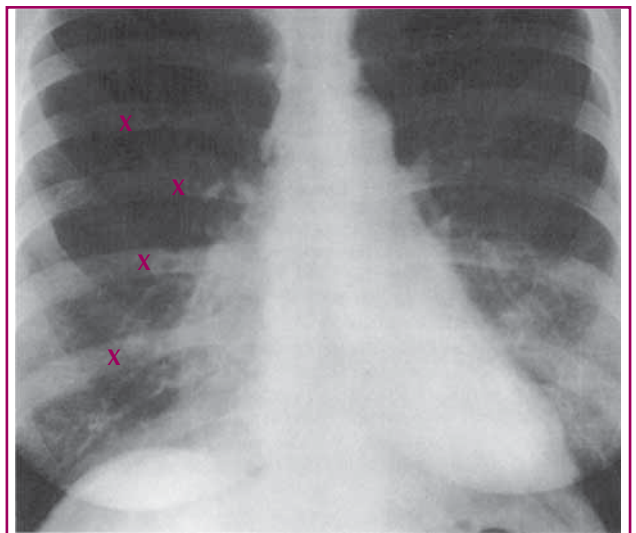
- Kalbin kenarları, alt görünümde kardiyofrenik açılar içerisindeki kalp kenarları (perikardiyal yağlardan dolayı bulanık olabilir) hariç uniform olarak kes-

kindir. Sol perikardiyal yağ yastığı genellikle kenarı bulanıklaştırır; bilateral yağ yastıkları daha az sıktır (Şekil 48), izole sağ perikardiyal yağ yastığı çok nadirdir.

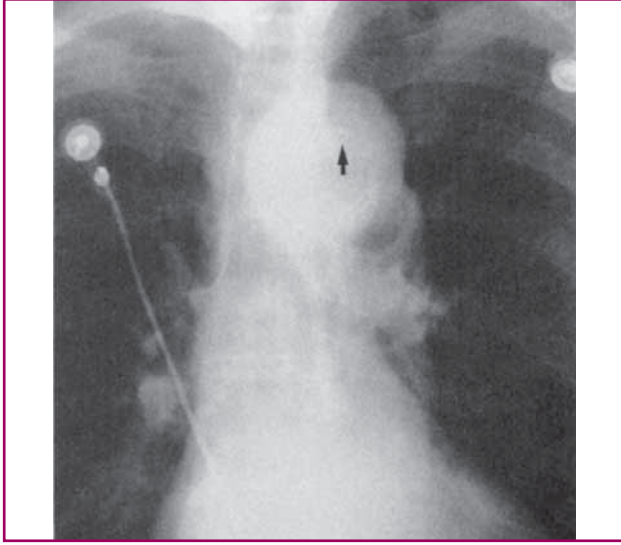
- Kalbin sol kenarının bulanıklaşması lingular hastalık için karakteristiktir (Şekil 49).
- Sağ orta lob hastalığı kalbin sağ kenarını bulanıklaştırır (Şekil 50).
- Kalbin sağ kenarının bulanıklaşması bastırılmış sternumun genel bulgusudur (Şekil 51), buna bağlı olarak posteriyoranteriyor bakışta posteriyor kostalar normale göre daha horizontaldır ve anteriyor kostalar ise daha vertikaldirler.



ŞEKİL 49. Lingular konsolidasyon ile kalbin sol alt kenarının bulanıklaşması.



ŞEKİL 51. Bastırılmış sternum ile kalbin sağ kenarının bulanıklaşması. Bastırılmış sternum için karakteristik Kosta şekline dikkat edin. Kostaların posteriyor görünüşü (X) daha keskin ve meyilli.



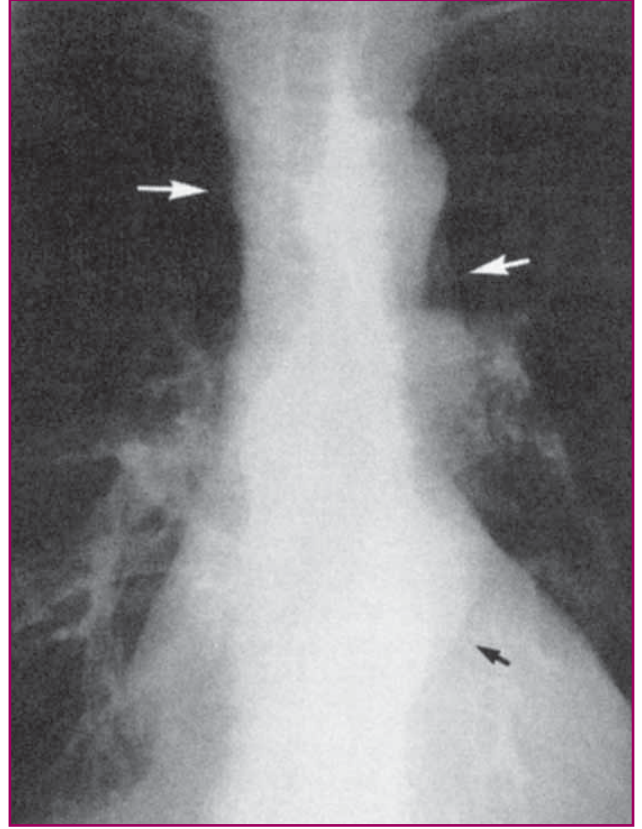
ŞEKİL 52. Aortik boğum belirgin olarak sirküferensiyel genişlemiş, aortik kemerin anevrizmasını gösterir. İntimal kalsifikasyon görülebilir (siyah ok), ve bu bulgu aort duvarı kalınlığının ölçülmesine imkan sağlar. Aort duvarı belirgin kalınlaşmıştır (16 mm), disseke olmuş anevrizmayı işaret eder.

Torasik Aorta: Sağ atriyumun superiyor vena kava ile oluşturduğu düz kenarını üzerinde mediastinin sağ- üst kenarındadır. Fakat, ateroskleroza bağlı kıvrımı açılmış (katlanmamış) asendan aorta superiyor vena kavanın ötesine geçebilir; konveks bombelik oluşturabilir.

- Asendan aortanın lateral kenarı sağ atriyuma teğet çizilen vertikal çizgiyi aşmaz; şayet aşmışsa aort stenozunda poststenotik dilatasyon veya aort anevrizması varlığı gözden geçirilmelidir.
- >65 yaşın üzerindeki erişkinlerde aortada intimal kalsifikasyon sıktır. Aortun boğum yerindeki kalsifikasyon aort duvarının media kalınlığının belirlenmesine imkan sağlar; >6 mm olmamalıdır. **Şekil 52** aort kemerinde belirgin bir anevrizmayı gösterir, intimal kalsifikasyon aort duvarı kalınlığının 16 mm olduğunu gösterir; dissekan aort anevrizmasını işaret eder.
- Çocuklar ve genç erişkinlerde desendan aorta çoğunlukla vertebranın önündedir. Hasta yaşlandıkça aorta tortüöz olmaya başlar, vertebral sütunun soluna daha fazla yatar; kalbin arkasında çift yoğunluk oluşturur; bu üst desendan aorta gölgesi devamlılığına karışabilir (**Şekil 53**).

Diyafram ve Kostofrenik Açılar: Radyolojik geleneğe göre sağ ve sol hemidiyaframdan sağ ve sol diyafram diye bahsedilmektedir.

- Heriki diyafram ve kardiyofrenik açılar, perikardiyal yağa bağlı kardiyofrenik açılarının bulanıklaşması hariç normalde iyi belirlenmiştir (sınırları net). Diyaframın bulanıklaşması komşu akciğer alanlarının iltihaplanması sonucudur.
- Sağ diyaframın kubbesi normalde sola göre 1 cm



ŞEKİL 53. Kalbin sol kenarı gerisinde sol paravertebral yumuşak doku gölgesi (siyah ok). Şayet üst desendan aorta kenarı devamlılığı tanınmazsa paravertebral yumuşak doku şişmesi ile karıştırılabilir (beyaz ok). Sağ paravertebral bele (kavise) ve büyümüş nodullardan kaybolmuş paratrakeal çizgiye de dikkat edilmeli (beyaz ok).

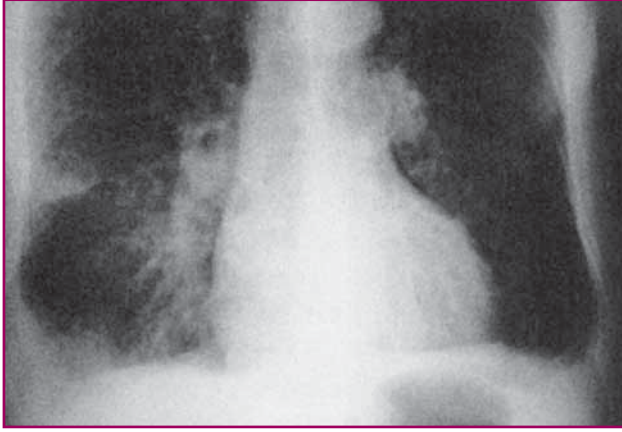
daha yüksektir. Sağ ve sol kardiyofrenik açılar ise genellikle aynı düzeydedir.

- Sağ diyaframın çizgisi kalbin sağ kenarına ulaşınca kaybolur.
- Sol diyafram ise vertebral sütuna kadar medial olarak görünür.
- Diyaframın zayıflamış ve yükselmiş anteromediyal “flanş” (flange=kenar); özellikle sağda sıktır.
- Şayet zayıflık yaygın ve diyaframın büyük bölümünü tutmuşsa buna “*diyaframın eventrasyonu*” denmektedir. Eventrasyon felç olmuş diyaframdan ayırt edilebilir; eventrasyonda kostofrenik açı normal düzeyinde kalmıştır.

Plevral effüzyon:

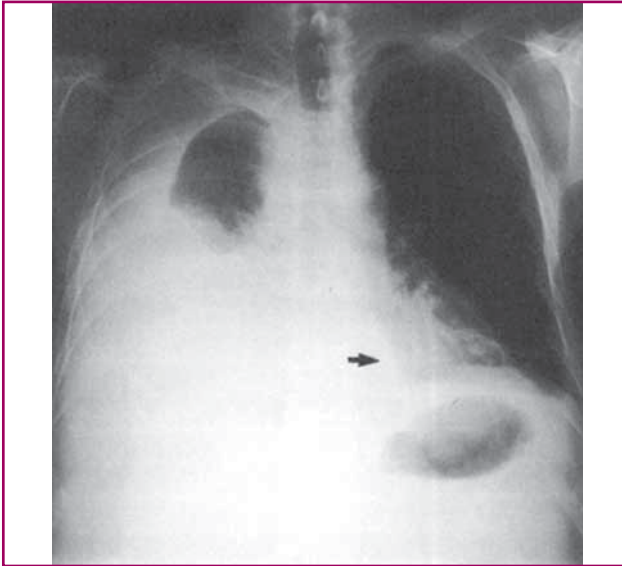
Kostofrenik açıda bulunan eser miktardaki sıvı açığı sadece bulanıklaştırır.

- Minimal plevral efüzyon açığı oblitere eder, sınırları iyi belirlenemez (**Şekil 54**).
- Büyük efüzyon homojen yoğunluğa sebep olur, iyi belirlenemeyen sınırları kostofrenik açıdan yukarıya ve içeriye doğru ve akciğerin aksiller kenarı boyunca genişler.



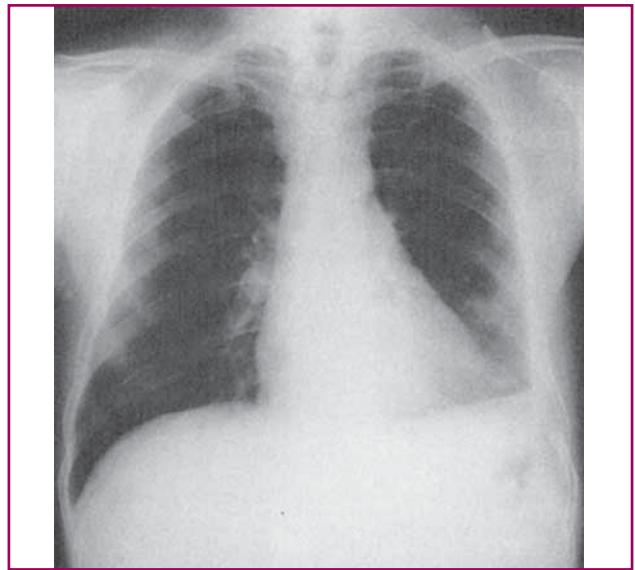
ŞEKİL 54. Heriki akciğere yayılmış primeri bilinmeyen metastatik nodüller ile bilateral plevral efüzyon. Sol kostofrenik açığı oblitere eden az miktarda sol plevral efüzyon ve hastalık ile sınırlanmış kenar. Daha büyük sağ plevral efüzyon kenarı da hastalık tarafından sınırlandırılmıştır, akciğerin aksiler kenarı boyunca uzanıyor. Sağ üst lobun anterior segmentinde küçük ateletazi var, küçük fissürün dış yüzüne dayanmakta.

- Masif efüzyonlar akciğer apeksinin mediastinal yüzünün üzerinde genişler (Şekil 55), genellikle mediastinin ters yöne kaymasına sebep olur. Büyük efüzyonlar genellikle altta yatan akciğerin kompresyon ateletazisine sebep olur (özellikle bazal segmentlerin). Şayet ateletazi yeterli miktarda ise mediastinal kayma meydana getirir.
- Özellikle büyük efüzyonlar diyaframda depresyona sebep olabilir ve sağ tarafta genellikle azigo-özefajyal girinti orta çizginin soluna kayar.



ŞEKİL 55. Masif sağ plevral efüzyon, akciğerin üst lobun mediastinal yönünde apeksin üzerinde uzanıyor. Orta ve alt loblara tam kollapsından mediastinal kayma yok. Sol paravertebral opasite (ok) sağ plevral efüzyon sonucunda azigo-özefajyal girintinin (oyuk) orta çizgide sola bel vermesidir.

- Sıvının sebep olduğu obliterasyonu kanıtlamak için, lateral dekübitus pozisyonunda film çekilmesi önemlidir (plevral adezyonlarda değil); efüzyonun volum indeksini verir.
- KOAH veya geçmişteki fibröz adezyonlara bağlı; kostofrenik açının bulanıklaşması veya obliterasyonu meydana gelebilir; bu genellikle kostofrenik açıdaki sıvıdan (keskin ve iyi sınırlanmıştır) ayırt edilebilir.
- Eski plevral adezyonların belirtilerine ek olarak yakın zamanda oluşmuş efüzyonlarda diyafram düzleşmiş ve lateral yüzü yükselmiştir (Şekil 56). Fibröz adezyonlardan dolayı lateral yüz geriye kalan diyafram ile inspirasyonda çökmez; diyaframın normal "piston hareketi"nin bozulması. Nadiren sıvı akciğerin altında toplanabilir; subpulmoner veya infrapulmoner efüzyonlar. Posteroanterior ve lateral açılardan karakteristik görünüşleri: Posteroanterior açıdan, diyaframın kubbesi mediyal 1/3 bölümde bulunur, infrapulmoner efüzyonda, lateral 1/3 bölüme kaymıştır, genellikle kostofrenik açıda minimal efüzyon vardır.
- Vasküler paternin ilave belirtileri diyafram kubbesi gerisinde görülmez; posteriyor kostofrenik efüzyonla ilişkili bulunur.
- Sol tarafta, infrapulmoner efüzyon kolayca teşhis edilir; çünkü gastrik hava cebi ile diyafram kubbesi arasındaki boşluk artmıştır.
- İnfra pulmoner efüzyon, lateral dekübitus açıda kolaylıkla kanıtlanır.
- Diafragmatik plevra kalsifikasyonu; asbestoz (midsiller bölgenin plevral kalınlaşması ve kalsifikasyonu), amfizem, tüberküloz plörezi ve pnömotoraksi takip edebilir ve görülebilir. Nadiren asemptomatik idiyopatik diyafram kalsifikasyonu da görülebilir.



ŞEKİL 56. Sol kostofrenik açığı oblitere eden eski plevral kalınlaşma. Fibroza bağlı adezyonun plevral reaksiyonunu işaret eder.

Yazardan Kıسادan Hisse

Konjestif KY'de en sık yanlış yorumlanan tanı aracı, basit ve geleneksel bir yöntem olmasına rağmen Tele radyografidir. Bunun en önemli nedenleri, yatakbaşı uygulanabilen bu yöntemin önemsenmemesi (teknik olarak çekiminden-yorumlanmasına kadar her aşamada) ve hastanın hikayesi ve klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmemesi ve özellikle kardiyologların daha gelişmiş ve pahalı modern tanı yöntemlerine (ekokardi-yografi, totaks CT gibi) özenmesidir.

- “Bilmin en doğru kanıtları, basit ve klinik deneyimler ile kazanılmış ve kanıtlanmış olanlardır”.

Bunun en doğru örnekleri: KY teşhisinde; hasta hikayesi, fizik muayene bulguları ile birlikte yorumlanan Tele radyografi ve EKG bulgularıdır.

® Pulmoner konjesyonun klinikte doğru değerlendirilmesine göğüs radyografisi büyük katkı sağlayabilir:

Pulmoner konjesyonun radyografik bulguları SV dolum basıncı yükseldikçe düzenli bir progresyon meydana getirir.

1. Hafif yükselmiş basınçlarda; pulmoner kan akımı üst lob damarlarına yönlendirilir. Bu sürecin sonucu üst lob pulmoner damarlarda dilatasyondur (“sefalizasyon”). Göğüs filminde bu dağılımının (redistribisyon) görünmesi SV yetersizliğinin en erken ortaya çıkan doğru klinik bulgusudur (özellikle oskültasyon bulguları yokken). Bu evrenin semptomları sınırlıdır; hafif dispne ve taşipne olmayabilir veya minimaldir.

2. Dolum basınçları yükselmeye devam ettikçe, intravasküler sıvı akciğerlerin intertisyel boşluğuna transüde olur (transudasyon). Bunun sonucunda gelişen intertisyel ödem radyografik olarak perivasküler ve peribronşiyal manşet bağlanmış gibi görülür; interlober septalara sıvı birikmesi (Kerley septal çizgileri); veya hilusta daha belirgin diffüz retiküler şekiller. Pulmoner ödem ile ilişkilendirilmiş hiçbir spesifik oskültasyon bulgusu yoktur ve hastanın tüm klinik bulguları taşipne ve solunum eforunda artma ile sınırlandırılmış olabilir.

3. SV dolum basıncının daha fazla artması belirgin pulmoner ödeme sebep olabilir. Alveoler ödemin değişik radyografik manifestasyonları bulunur.

Perihiler bölgelerde simetrik yoğunluklar olabilir (klasik “bat-wing” veya “butterfly”: “Yarasa kanadı veya kelebek görüntüsü” oluşturulur), veya diffüz, uniform dağılmış, karışık, benekli ve sınırları belirsiz yoğunluklar olabilir.

Alveoler ödemde göğüs oskültasyonunda belirgin, yaş raller ortaya çıkarılabilir, hasta genellikle gaz değişiminin bozulmasına sekonder gelişen solunumsal baskı ve sıkıntı altındadır. Sıklıkla, ölçülen yükselmiş SV dolum basıncı ve pulmoner konjesyonun radyografik ve klinik görüntüleri arasında gecikme olabilir (tanısal fazın yavaş ilerlemesi).

**İntertisyel/alveolar ödem veya sefalizasyonunun radyografik bulgularının olmaması, subjektif solunum şikayetleri, dispne, veya anormal arteriyel kan gaz değerleri olan hastada normal PKUB kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.*

KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER KONJESYONUN RADYOLOJİK BULGULARI

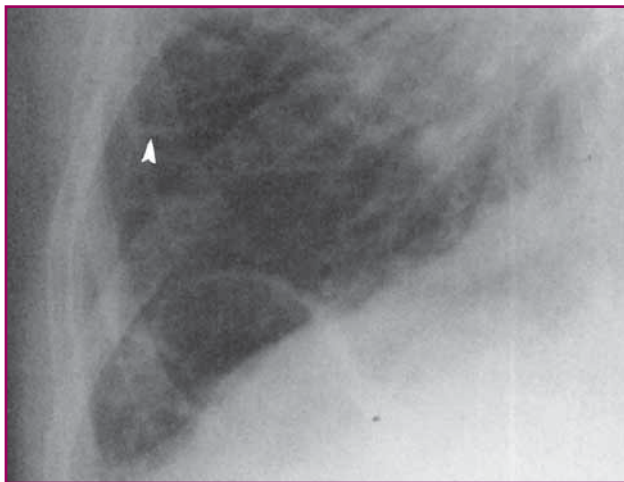
A. Pulmoner Ödem

Pulmoner mikro dolaşımın basıncının yükselmesi (hidrostatik veya kardiyojenik pulmoner ödem), artmış alveolar membran permeabilitesi (nonkardiyojenik pulmoner ödem veya artmış permeabilite) veya herikisinin sonucunda meydana gelir (Bölüm 3.2).

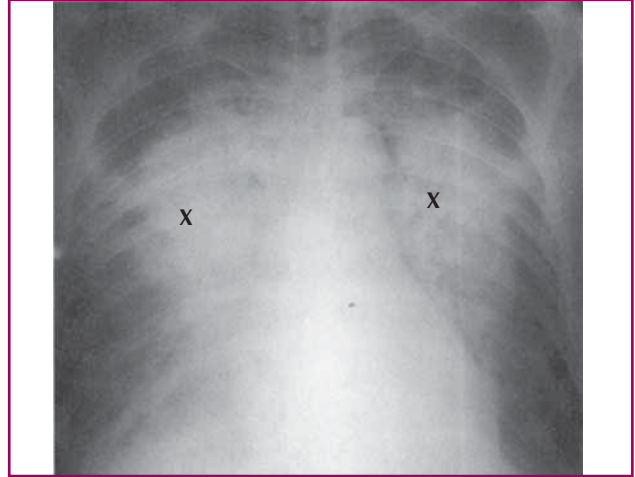
Kardiyojenik ödemin nonkardiyojenik ödemden ayırt edebilmemin esası her zaman bir anlaşmazlık konusu olan göğüs radyografisindeki görünüme dayanmaktadır:

Kardiyojenik Pulmoner Ödemin Radyolojik İşaretleri

- **İntertisyel pulmoner ödem;** perihiler sisli, pulmoner bulutlanma, ve Kerley B çizgileri (bazalarda plevraya uzanan septal çizgiler, uzunluğun 2 cm, genişliği 1-2 mm'yi aşmamalıdır) (**Şekil 57**).
- Alt lob damarlarının konstriksiyonu ve üst bölge damarlarının dilatasyonu; pulmoner venöz hipertansiyon belirtisi. Bu bulgu mitral stenozunda tipiktir. Ancak KOAH'ta göğüs radyografisi hasta sırt üstü yatar pozisyonda çekilmişse görülebilir.
- **Plevral efüzyonlar;** özellikle sağdaki kostofrenik açının (soldakinden daha büyüktür) bulanıklaşması, önemli bir bulgudur.
- İnterlobar fissür sıvı birikmesi sonucunda kalınlaşmıştır (en iyi lateral filmde görülür).



ŞEKİL 57. İntertisyel ödemde Kerley- B çizgileri. Bunlar kısa opak çizgilerdir (beyaz ok ucu). En iyi akciğerlerin lateral yüzüne doğru görülür. Tümörün lenfatik yayılımına bağlı da interlobular septanın kalınlaşması aynı şekilde görülebilir.



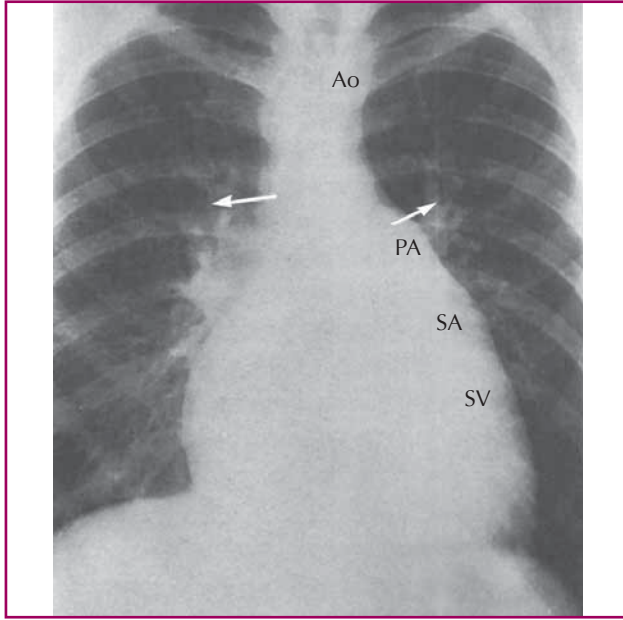
ŞEKİL 58. Üremik hastada SV yetersizliğindeki gibi klasik kelebek kanadı (butterfly, bat wing) şeklinde pulmoner ödem (X).

- Santral pulmoner arterlerin dilatasyonu.
- Şayet SV yetersizliği ağır ise veya sebep mitral stenoz ise pulmoner ödem ciddi olabilir ve “*kelebek*” görünümü belirginleşir (**Şekil 58**).
- Her tip KY'de kalp hafifce büyümüştür (AMİ, kor pulmonale, mitral stenozu, aort stenozu). Kalp büyüklüğü normal sınırlarda kalabilir.
- Radyolojik KY taklitlerinin dışlanması önemlidir (viral ve diğer pnömoniler, alerjik pulmoner ödem, lenfanjitis karsinomatoza, yüksek rakım, alveolar proteyinozlar).
- Nadiren üremi ve toksik maddelerin inhalasyonu ve serebrospinal sıvı basıncının artışı radyolojik değişikliklere sebep olabilir.

B. Vasküler dağılımın değişmesi (pulmoner venöz hipertansiyon)

Pulmoner venlerin gidişi, akciğerlerin içinde daha yüksek pozisyondan sol atriya doğru, normal göğüs radyografisinde belli-belirsiz görülür. Mitral darlığında gibi sol atriyum basıncı herhangi bir sebepten dolayı yükselirse pulmoner venler daha belirgin hale gelir (**Şekil 59**).

- Pulmoner venöz sistemde basınç yükselince, kan akımında akciğerlerin yukarı bölgelerindeki damarlara yönelme meydana gelir (kanlanmanın *redistribisyon*: yeniden dağılımı); üst loblardaki damarlarda genişlemeye sebep olur. Bu bulgu, seri çekilen radyografilerde redistribisyon gelişimini gösterildiğinden çok güvenilirdir. Normalde akciğerlerin üstteki lob alt loblara göre rölatif olarak oligemiktir. Sol atriyal basınç belirgin yükseldiğinde üstteki lob venleri genişler, altlob venleri ise kasılır.



ŞEKİL 59. Mitral stenozu ve regürjitasyonunda akciğerlerin üst loblarında belirgin pulmoner venler (oklar). Akciğerlerde anormal kan akımı dağılımı sol atriyal basınç yükselmesi ile ilişkilidir. Kalbin sol lateral kenarında 4 tümseğe dikkat edin. Sol atriyal ve sol ventriküler genişleme var. Ao: Aorta, PA: Pulmoner arter sol, SA: Sol atriyum, SV: Sol ventrikül.

- Vasküler oluşumun tersine çevrilişi pulmoner hipertansiyon gelişince şiddetlenir (sadece alt bölgeye giden arterlerin konstriksiyonunun etkisi ile). Genişlemiş ve birbirine yaklaşmış üst lob venlerinin büyüklüğü diüretik tedavisi ile azalabilir (**Şekil 60**).

Bu belirti iki durumda geçerli değildir:

- Sırtüstü yatır pozisyonda film çekilen normal hasta.
- Bir hastalığa bağlı olarak vasküler kompliyans değiştikçe üst lobların perfüzyonu artmaktadır (bazal amfizem, mitral stenozu gibi).

C. İntertisiyel Ödem

Sıvının transüstasyonu başlangıçta intertisiyel boşluğun içerisine olmaktadır ve aşağıdaki bulguları oluşturur, bunlar:

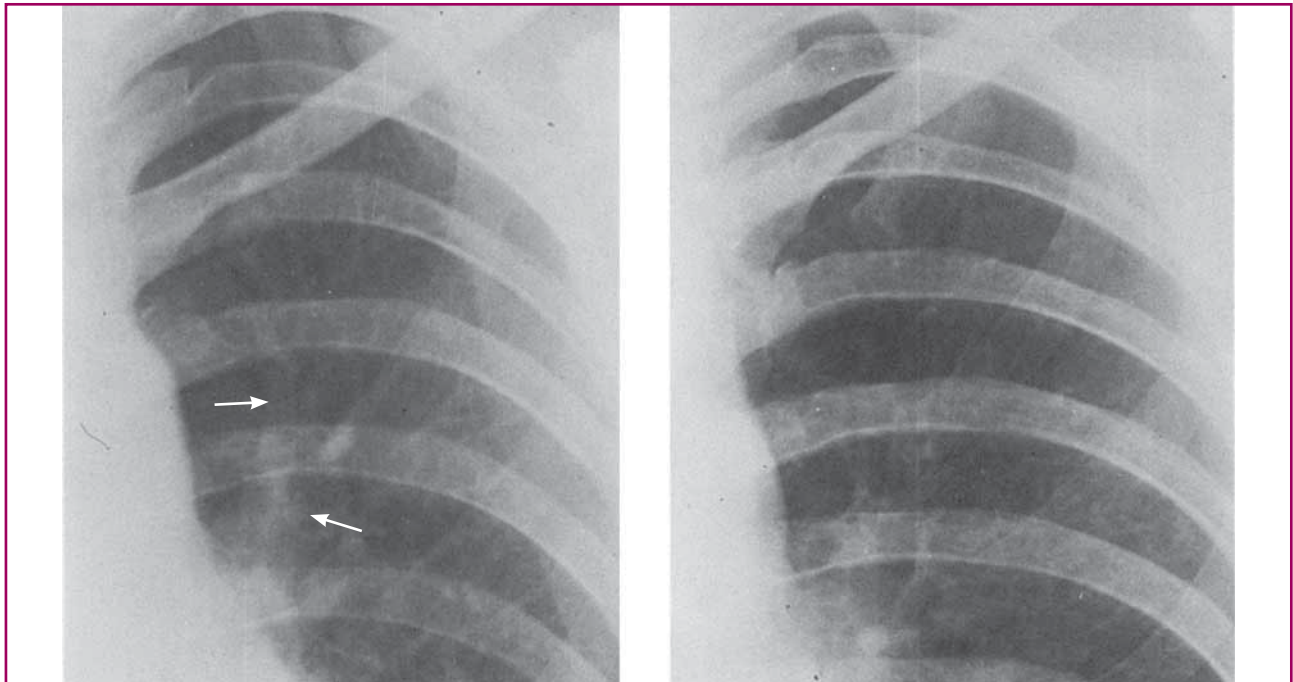
- Pulmoner damarların keskin sınırları kaybolmakta,
- İnterlobuler septa kalınlaşmakta (*Kerley A ve B çizgileri*) (**Şekil 57**).
- Bronşiyal duvarların kalınlaşması.
- İnterlobar fissürlerin kalınlaşması.
- Pulmoner hilusun puslanması.

Alveolar Ödem

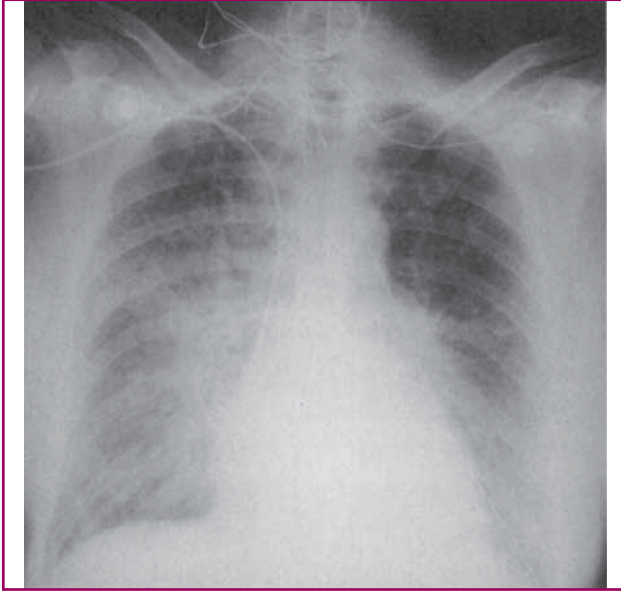
Devam eden sıvı transüstasyonunun pulmoner hava boşluklarını (alveol) doldurması; parenşimal konsolidasyonlar ile ilişkili olan bazı belirtiler oluşturur (**Şekil 61**).

- Diffuz bilateral kenarları belirsiz opasiteler.
- Asiner gölgeler.
- Kelebek şeklinde dağılım (**Şekil 58**).

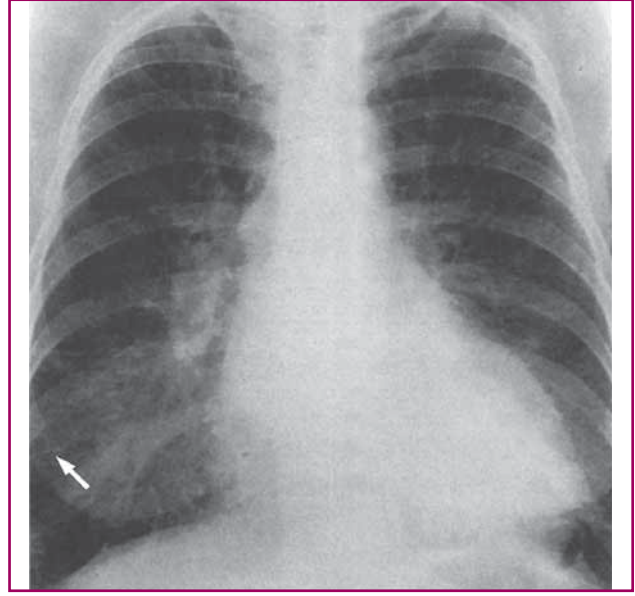
Kalbin büyümesi, vasküler pedikülün genişlemesi, ve plevral efüzyon çoğunlukla bulunmaktadır, fakat



ŞEKİL 60. Üst lob venlerinde pulmoner venöz konjesyon (beyaz oklar). Solda: Şişmiş üst-lob venlerinin kapanışı görülmekte. Ağda: Diüretik tedavisi ile büyüklüğünün azalışı.



ŞEKİL 61. Alveoler pulmoner ödem. Her iki akciğerde hastalık ile sınırlanmış opasiteleşme, bunlar perihiler bölgelerde daha belirgin.



ŞEKİL 62. Akciğerlerin aşağı alanlarında Kerley B çizgileri görülmekte (ok). Ayrıca perivasküler manşetlenme (cuffing) var, pulmoner ven belirgindir. Bu anormallik SV disfonksiyona bağlıdır. Kalp büyümüştür

bunların kardiyojenik pulmoner ödemde bulunması uniform değildir.

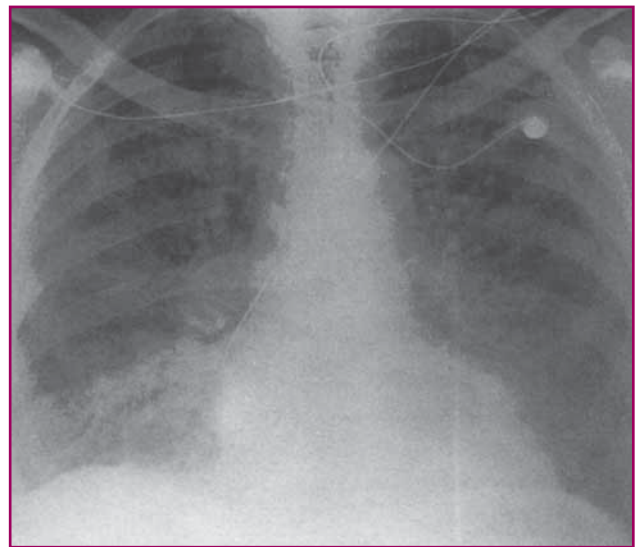
Artmış permeabiliteye bağlı pulmoner ödemde bulgular; kalp büyüklüğü, vasküler pedikül normaldir. Kerley A veya B çizgilerin yokluğu, plevral efüzyonların olmaması, ödemin periferik dağılımı ve hava bronkogramlarının bulunması nonkardiyojenik pulmoner ödem teşhisini işaret edebilir.

Konjestif kalp yetersizliği, postero-anteriyor göğüs radyografisinde aşağıdaki anormal bulguların birkaçının tanınması ile teşhis edilebilir:

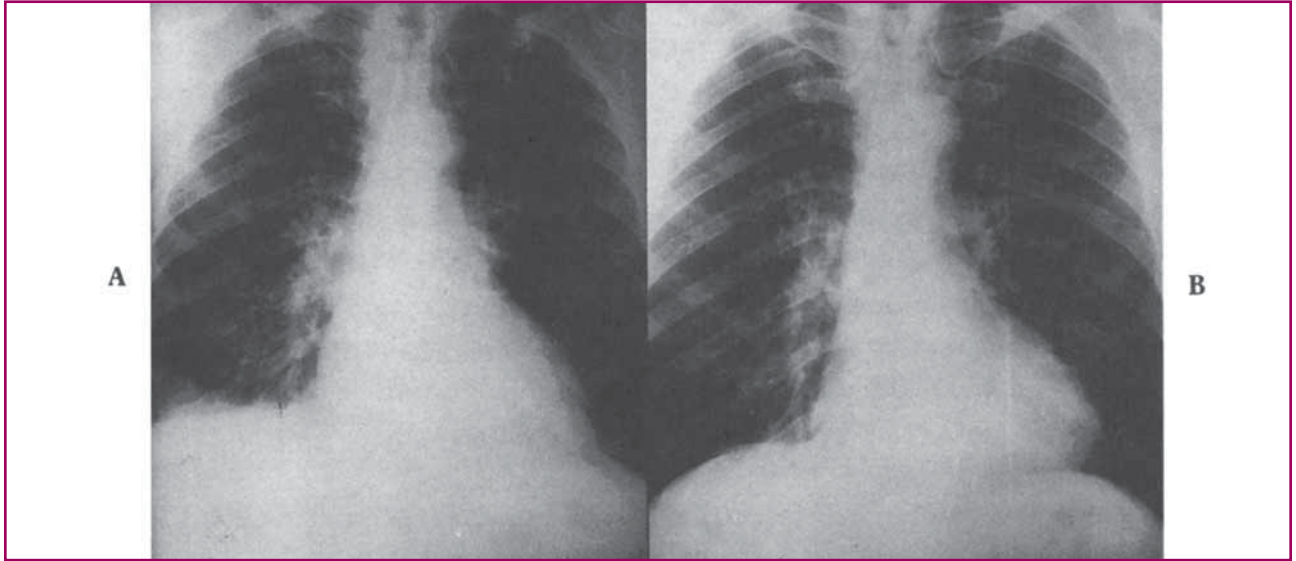
- Sol atriyal basıncı yükseldiğinde superiyor pulmoner venler daha belirginleşir (**Şekil 59**).
- Sol atriyum basıncı yükselmişse Kerley B çizgileri görünür duruma gelir (**Şekil 62**). Bu çizgiler ödematöz interlobular septumlardır. Mitral darlığında KY hastalarına göre daha sık görülür.
- İntertisyel ödem akciğerlerin intertisyel dokularında aşırı sıvı birikmesine bağlıdır. Bu pulmoner arter dallarının çevresinde de görülür (*periarteriyel manşetlenme*). Pulmoner arter dallarının kenarları fludur, çünkü periarteriyel sıvı kenarları bulanıklaştırmıştır (**Şekil 63**).
- Plevral sıvı, KY'ye bağlı her iki kostofrenik açıda görülebilir. Sağda sola göre daha büyüktür (**Şekil 64**).
- KY'ye bağlı plevral sıvı sadece sol tarafta nadiren

görülür. KY'ye bağlı büyük sağ plevral efüzyonda mediastiniyum kaymayabilir; çünkü azalmış kompliyansa bağlı olarak akciğerler normale göre daha sertleşmiştir.

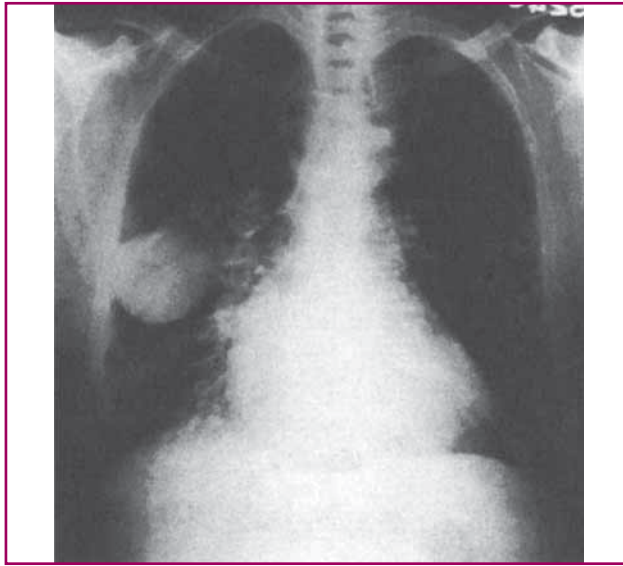
- “*Fantom tümörü*”, interlobar fissürde tutulmuş kapsüle olmamış plevral efüzyon. KY tedavisi sonucunda temizlenir (**Şekil 65**).



ŞEKİL 63. SV disfonksiyonuna bağlı ödem. Akciğerler bulutlanmış ve bulanık. Pulmoner arterlerin kenarları ayırt edilemiyor (periarteriyel manşetlenme), pulmoner venler belirgin, büyümüş kalp.



ŞEKİL 64. 57 yaşında erkek, KAH ve kalp yetersizliği. A- Sağda subpulmoner sıvı görülmekte; ayrıca hafif interstisyel ödem de var. B- KY tedavisinden 4 gün sonra Subpulmoner ve interstisyel pulmoner ödemin temizlenişi.



ŞEKİL 65. "Fantom Tümörü". KY'ye bağlı plevral sıvı, sağ major interlobar fissürde toplanabilir, tümör görüntüsü verebilir. Sıvı KY tedavisinden sonra kaybolur.

® Hemodinamikler Hakkında Yatakbaşı Fikir Sahibi Olmak:

Değişik fiziksel ve radyografik bulgular ile hemodinamik değerler arasında, pulmoner arter kateteri ile invazif monitorizasyon yapmadan, ventrikül fonksiyonu ve dolum basınçlarını belirlemeye yarayan çeşitli korelasyonlar kurulmaya çalışılmıştır. Bunlar hastanın kliniğinin hemodinamik değerlendirilmesine katkı sağlar.

Pulmoner hemodinamikler, progressif pulmoner konjesyonda tarif edilen radyografik değişiklikler ile koreledir.

- PKUB <12 mmHg olan hastalarda, göğüs radyografisinde konjestif kalp yetersizliğini ima eden değişiklikler bulunmaz, bu durumda KKY'nin hiçbir tipik fizik bulgusu da yoktur.
- SV dolum basıncı 12-18 mmHg'da üst lop dağılım (*redistribisyon*) paterni ve perivasküler manşetlenme görülür.
- PKUB 18-25 mmHg'da perihiler bulanıklaşma belirlenir hale gelir.
- Alveoler ödemin erken kanıtları PKUB 25 mmHg'yi aşınca görülür.
- 18 mmHg düzeyi, hasta grubunu etkin olarak minimal veya klinik konjestif yetersizlik olmayan ve orta – ağır klinik konjestif KY olarak ayırır.

Radyografik değişikliklerin klinik doğruluğu mutlak değildir, kritik düzeyde yükselmiş PKUB'nin yorumlanması radyografik kriterler ile mümkündür.

- Fizik muayenede bibaziler raller ile redistribüsyonun kanıtları, interstisyel ödem, veya alveoler ödem bulgularının kombinasyonunun; PKUB>18 mmHg hastaların saptanmasında tanısıl doğruluğu %85'dir.
- Abdominoguler reflü testi (AJR)'nin, sağ ventrikül yetersizliği olmayan hastalarda yükselmiş SV dolum basınçlarının saptanmasına katkı sağladığı işaret edilmiştir. Bu testte, 10 saniye midabdominal bölgeye baskıdan sonra Juguler venöz kan sütunun yükselişinin inspeksiyonu gerekir. Pozitif test, kompresyon sırasında juguler venöz basıncın yükselmesi ve kompresyonun kaldırılması ile

bunun birdenbire kanın en az 4 cm düşmesi (3 mmHg) olarak tanımlanır. Pozitif ise; AJR PKUB'nin >15 mmHg değeri ile anlamlı korelasyon gösterir (Bu testin konjestif KY'yi saptamada duyarlılığı düşüktür; %33, ancak spesifitesi ise %95'e yaklaşır).

- Valsalva manevrasından sonra kan basıncının ölçülmesi (sistolik kan basıncı), SV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır: Bu teknik tansiyon cihazının manşeti kullanılarak da uygulanabilir; sistolik kan basıncı zirvesinin 15 mm Hg üzerine kadar şişirilen manşet; korotkoff sesleri oskültasyonunda, ıkınma salındıktan sonra seslerin duyulabilirliğinin sistolik hedefi geçmesi; ventrikül fonksiyonunun normal göstergelerini öngörür. Relaksasyondan sonra Korotkoff seslerinin kaybolması; PKUB $\geq$ 15 mmHg ve pulmoner konjesyonun radyografik kanıtları bulunan hastayı saptamada: Sensifitesi %78- 90, spesifitesi %57- 100'dür. Bu testin, akut hastalarda 10 saniye Valsalva manevrasının uygulama zorluğundan dolayı kullanımı kısıtlıdır.
- Orantılı nabız basıncı (PPP; proportional pulse pressure): SV yetersizliğinin bulunmasını başarı ile öngörmekte ve Kİ'nin hesaplanmasına imkan sağlamaktadır. PPP aşağıdaki formülde tanımlanmıştır:

$$PPP = \frac{\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç}}{\text{sistolik basınç}}$$

- <0.25 değeri: %91, Kİ <2.2/L/dk /m² ve %93, Kİ <2.0L/dk/m² hastaları tanımlamaktadır. PPP'yi hesaplamak özellikle SV disfonksiyonunun ciddiyetini gösteren (dekonpanse olmuş hipotansiyon) değerli bir ipucu olabilir.
- Kİ başparmağın ısısı ölçülerek hesaplanabilir; başparmak ısısı $\leq$ 27 derece C (santigrad) ölçüldüğünde: Kİ < 2L/dk/m² (sensivitesi %95), ısı $\geq$ 29 derece C'de ise: Kİ >2L/dk m² bulunur (öngörülüşü %100).

® Yardımcı değerlendirmeler

ADKY'nin değerlendirilmesini destekleyen ve etyolojisini belirleyen birçok test kullanılmaktadır:

- Göğüs radyografisi, hızla sağlanabilmesine rağmen sadece hastaların %75'de KY'yi doğrulayıcı kanıtlar bulundurtur.
- KY hastasında göğüs radyografisi tamamen normal olabilir. Kardiyomegali –torasik oranda (KTO) artma görülebilir (>%50), ancak bunun KY teşhisi için sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

AMI'ye bağlı akut KY'de kardiyomegali bulunabilir. Artmış KTO sebepleri: Sol veya sağ ventrikül dilatasyonu, SV hipertrofisi, bazen ise büyük perikardiyal

efüzyon olabilir. Bu nedenlerin ayırtilmesi için ekokardiyografi gereklidir.

- Göğüs radyografisinde Sol KY'ye uyan bulgular: Dilate olmuş üst lob damarları, kardiyomegali, interstiyel ödem, genişlemiş pulmoner arterler, plevral efüzyon, alveolar ödem, belirginleşmiş superiyor vena kava, ve Kerley B çizgileri.
- Ancak, KYli tüm hastaların %25'de radyolojik hiçbir bulgu yoktur, çünkü akut radyografik anormallikler klinik semptomlar başladıktan sonra 6 saat geçene kadar görülmeyebilir. Buna rağmen göğüs radyografisi semptomları bulunan hastalığın yaklaşımda yardımcıdır, bu bulgular kesin ve tam değildir.
- Göğüs radyografisinde interstiyel ödemin bulunması, diyastol-sonu basınç veya sol atriyal basıncın en az 25 mmHg olduğunu işaret eder; ADKY olasılığını 12 kat artırır. Semptomlar ve bulgular (ortopne,ödem, raller, üçüncü kalp sesi, yükselmiş juguler ven basıncı) ADKY için önemli uyarıdır.

Radyolojik özelliklerin yükselmiş SV diyastolik basıncının (>30 mmHg) tanınmasında öngörücülüğü düşüktür. (kardiyomegali, vasküler redistribüsyon, interstiyel veya alveolar ödem).

EKG AMİ ve iskemi, SV hipertrofisi ve aritmilerin saptanmasında yardımcı olabilir. ADKY hastalarının yaklaşık %31'de atriyal fibrilasyon bulunur. Kalp bloğu, kalp pili disfonksiyonu (CRT disfonksiyonunun prevalansı yüksek) KY semptomlarının ortaya çıkmasına kolaylaştırır.

Araştırılacak laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, temel metabolik panel, kardiyak biyomarkerler (başta BNP/proBNP, troponinler), özellikle warfarin kullanan hastalarda INR. Gereğesi varsa karaciğer fonksiyonları ve tiroid testleri deincelenmelidir (yüksek INR, hipalbumemi, kardiyak kaşeksi durumlarında).

- Bu testlerin bazıları hastanın risk tabakalandırılmasına yardımcı olur.
- *BUN >43 mg/dL, KY'de hastane mortalitesinin tek en iyi öngörenidir, birlikte sistolik kan basıncı < 115 mmHg ikinci, ve kreatinin $\geq$ 2.75 mg/dL üçüncü önemli mortalite öngörenidir . Bu faktörlerin iki veya üçünün kombinasyonu mortalite olasılığını artırır. (JAMA 2005;293(5):576)*

- KY hastasında hiponatremi, yetersiz dolaşım homeostazisinin bulgusudur; daha uzun süre hastane yatışı ve daha yüksek hastane ve taburcu sonrası erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Konjestif KY ile hastaneye yatırılan ve taburcu edilenlerin yaklaşık %25'de hiponatremi saptanmıştır.

Anemi, ise KY'de iyi bilinen kötü prognostik bir indikatördür (Bölüm 3.1). Demir eksikliğine uymaktadır, sebebi; malabsorbsiyon, beslenme eksikliği,ve bozulmuş metabolizması. Konjesyon bulguları olan KY'de hemodilüsyon da aneminin ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır.

Yüksek kırmızı hücre genişlik dağılımı (RDW: Red cell Distribution Width), mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir.

- B-tip natriüretik peptid (BNP): En az üç tip natriüretik peptid tanımlanmıştır. B-tipi ticari olarak tedarik edilebilen tek testtir. BNP, ventriküler gerilme veya volem yüklenmesi sonucunda salgınmaktadır, KY teşhisine yardımcı olmaktadır. KY geçirmemiş hastalarda, BNP düzeyi hastaları gelecek olay riski için de tabakalandırılabilir; acil bölüme gelen hastalarda 6 ayda ölüm veya KY ile yeniden hastaneye yatış olasılığı: BNP >480 pg/mL bulunanlarda yaklaşık %40, buna karşılık 230 pg/mL olanlarda sadece %3'dür.

Stabil koroner arter hastalığı bulunan fakat KY hikayesi olmayanlarda NT-proBNP'nin <400 pg/mL ölçülmesi ventriküler disfonksiyon varlığını etkin olarak ekarte ettirir. Bu peptidin iki formunun testi sağlanabilmektedir (BNP, ve prekürsör formu NT-proBNP). Herikisi de KY'nin varlığı veya yokluğunu belirlemede yardımcı ve büyük umut verici görünmektedir (BNP<100, proBNP<400 pg/mL kronik KY teşhisini ekarte eder) (bakınız Şekil-66).

- *KY teşhisi tekbaşına BNP veya NT-proBNP ile konulmamalıdır; hastanın hikayesi, fizik muayenesi, göğüs radyografisi, ekokardiyografi, diğer laboratuvar testleri ve EKG ile birleştirilmelidir.*
- BNP düzeyi'nin etkileyen durumlara özel dikkat edilmelidir. BNP düzeyi, yaşlılarda, kadın cinsiyette ve azalmış renal fonksiyonda yükselebilir. Morbid obezitenin BNP düzeyini düşürme olasılığı vardır.
- Bu testin tartışılan görüşlerinden birisi; 100 ve 500 pg/mL arasındaki orta düzeydeki değerlerinde de KY bulunabilmesidir; bu durumda klinik yetenek, tecrübe ve ileri tetkikler gerekebilir. **Şekil 67**'daki algoritma klinisyene yardım edebilir. Yükselmiş BNP ile birlikte yükselmiş troponinler (miyonekroz biyomarkeri) 12 kat yükselmiş mortalite ile ilişkilendirilmiştir, herikisinin seri şekilde ölçülmesi risk değerlendirmesine önemle eklenmelidir. N-terminal pro-B tip natriüretik peptid, akut KY şüphesinde tedavi yaklaşımını düzeltmiştir.

Ekokardiyografi, SV EF, volem ve çapları, kapak fonksiyonlarının belirlenmesinde ve infektif endokardit varlığı veya yokluğunun araştırılmasında oldukça faydalıdır (Bölüm 1.9). Yeni teşhis edilmiş her KY hastasına ilk yaklaşımın bir parçası olarak ekokardiyografi yapılmalıdır; doku doppler ile SV diastol sonu basıncı E:E oranı ile hesaplanabilir, ADKY'den şüpheleniliyorsa yükselmiş SV diastol-sonu basıncını ima eden **E:A oranı** belirgin yükselmiştir.

AKUT DEKOMPASE KY'DE YATAK BAŞI TAVSİYELER

® Dekompanse KY'de Pratikte Kanıtlanmış İnciler:

Hikaye ve fizik muayenede, KY'nin semptom ve bulguları sıvı retansiyonuna veya düşük kalp debisine (hipoperfüzyon) bağlı olarak iki gruba ayrılmış görünmektedir. Sıvı retansiyonu sıklıkla hastanın tıbbi yardım aramasına sebep en erken bulgu ve semptomdur. Bu semptom ve bulgular akut veya kronik dekompanse kronik kalp yetersizliği hastalarında, yeni meydana gelmiş ADKY hastalarına göre daha belirgin ve yaygındır.

- Sıvı retansiyonu farklı organlarda farklı bulgu ve semptomlar meydana getirebilir. Örneğin: Akciğer konjesyon ve ödemi nefes darlığı; karaciğer konjesyonuna bağlı sağ-üst kadranda ağrı veya dolgunluk, kuvvetsizlik; sol-üst kadranda dalak konjesyonuna bağlı dolgunluk veya ağrı, mezenterik ödeme bağlı şişkinlik hissi, midedeki ödemden dolayı yemeklerden sonra kolay doyma, abdominal duvarın sıvı ile infiltrasyonuna bağlı abdomen bölgelerinde ağırlık gibi.
- Düşük kalp debisi veya hipoperfüzyona uygun azalmış egzersiz toleransı, erken yorulma, uyku hali, enerji eksikliği (canlılık ve kuvvet noksanlığı) bulunur veya hasta kendini kötü hisseder; bunların sebebi genel hipoperfüzyondur. Hipoperfüzyon, miyokardiyal hipoperfüzyona bağlı olarak anginayı kötüleştirir veya serebral hipoperfüzyon sonucunda senkop, presenkop, veya gözkararması meydana getirebilir.
- KY'nin erken evresinde, sıvı retansiyonunun semptom ve bulguları üstündür, daha sonraki dönemde ise özellikle iyi tedavi edilmiş ve aşırı sıvı retansiyonu bulunmayan hastalarda düşük kalp debisi veya hipoperfüzyonunun semptom ve bulguları belirginleşir.

ADKY ile yatırılan hastalarda mortalitesi yüksek olanların (%2.1'den %21.9'a kadar) tanınması: ADKY'de mortaliteyi öngören değişkenlerden mortalitenin en iyi ve tek öngöreni yatışta yükselmiş BUN (≥ 43 mg/dL), bunu yatışta düşük sistolik kan basıncı (< 115 mmHg) ve daha sonra yüksek kreatinin düzeyi (≥ 2.75 mg/dL) takip eder (**ADHERE** çalışması).

BUN ve kreatinin düzeyleri yükselmiş hastalarda yüksek mortalitenin sebebi; sıvı durumunun dengelenmesi için aktive olmuş kardiyovasküler sistemin kompansatuar mekanizmasının yenik düşmesidir.

Bu yetersizlik klinik dekompanseasyon olarak ortaya çıkar (hastaneye yatışın başlıca sebebi) bedeli; maksimal doz diüretikçe rağmen renal fonksiyonun azalmasıdır: Artmış BUN ve kreatinin ilerlemiş ciddi KY'nin bir bulgusudur.

- * **Diüretik etkinliği ve pratik uyarılar:** Öncelikle; Hastanede yatan hastaya acil ortamda, İV diüretik verilmelidir, şayet etki optimal değil, maksimalden daha az diürez olmuşsa, İV diüretiklerin sıklığı daha fazla diürez için günde 2 veya 3 defaya yükseltilebilir (bu uygulama daha yüksek tek doza göre daha az fizyolojik karışıklığa sebep olur).
- Oral ilaçların kötü emildiği hastalarda Furosemid yerine Torsemid düşünülebilir; oral emiliminin iyi olmamasından dolayı özellikle sağ KY'de diüretik etkisi birden değişebilir; bunlarda sıvı retansiyonu yüksek diüretik dozlarına rağmen refrakterdir. Günde bir veya iki defa klortiyazid veya metolazonun (etkisi daha güçlü, renal yetersizlikte daha uzun süreli etki) furosemide eklenmesi, persistan sıvı retansiyonunda düşünülmelidir.

- Hasta diüretikleri yuttuktan sonra birkaç saat sırt üstü yatmalıdır, idrar çıkışı artacaktır.
- Diüretik (furosemid) idame dozu öğleden evvel saat 09'dan önce verilmelidir. Nadiren saat 07-15 arasında verilmesi gerekebilir, 15'den sonra verilmemeli, uykuyu bozabilir.
- Günde bir defada 160 mg verilmesi, iki defa 80 mg vermek yerine tercih edilmelidir (çünkü ağır KY hastalarında tubuluslar 80 mg doza dirençli olabilir).
- 160 mg üzerindeki dozlar tercihan 120 (sabah) ve 80 mg (öğleden sonra, erken) bölünebilir.
- NYHA sınıf -IV hastalarda birinci günde en az 120 mg, sonraki gün ise 80 mg (alternatif, dalgalı- uygulama: 120 – 80 -120 – 80 mg) yeterli kontrol sağlayabilir.

Furosemid yan etkileri: Hipokalemi, sülfür bileşiklerine alerjisi olanlarda hipersensitivite, çok nadiren lökopeni, gutun presipite olması, hipokalsemi ve hipomagnezemi.

İlaç etkileşimi: sefalosporin veya aminoglikozid gibi antibiyotikler yüksek dozda kulp- diüretik verilen renal disfonksiyonu olan hastalarda ototoksisiteyi artırabilir. NSAİİ'ler kulp- diüretikleri ve tiyazidlerin etkilerini antogonize eder.

ADKY'DE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Acil tedavi: Hasta acil bölüme ADKY'ye bağlı erken ödem veya aşikar pulmoner ödem ile kabul edildiğinde; akciğer konjesyonu ve nefes darlığını rahatlatmak için **(1)** İV diüretik verilmelidir. Hasta diüretikçe hızlı ve tam cevap verir, **(2)** ondan sonra İV vazodilatörler (nitrogliserin gibi), infüzyondan birkaç saat sonra pulmoner arter basıncının düşmesine ve nefes darlığının rahatlamasına yardım edebilir (Bölüm-2.6).

2005 AHA (Amerikan Kalp Cemiyeti), kısa dönem vazodilatör kılavuzuna göre: ADKY'de konjestif semptomların hızla düzelmesi için vazodilatörlerin diüretik tedaviye ilave edilmesi: Semptomatik hipotansiyonu olmayanlarda İV nitrogliserin, nitroprussid veya nesiritid kullanılması düşünülmelidir.

- Bu ilaçlarla kan basıncının sık takip edilmesi önerilmektedir.
- Semptomatik hipotansiyon gelişince bu ilaçların dozu düşürülmeli veya kesilmelidir. Semptomatik hipotansiyon geçtikten sonra dozun yükseltilmesine tekrar başlanabilir.
- İV vazodilatörler (nitroprussid, nitrogliserin, nesiritid), ADKY hastalarında ve agresif diüretik ve standart oral tedavilere persistan ağır KY'de düşünülebilir.

İlk 24 Saatteki Tedavi:

Yatışın birkaç saatinde ve semptomatik düzelmeden sonra, hastaya ACEİ ve Bb tedaviler tekrar başlanabilir (şayet hastanın konjesyonu az ve kan basıncı yeterli; >100 mmHg).

Uygulanacak diğer genel tedavi önlemleri:

- Birinci gün yatak istirahati.
- Rehabilitasyon eğitimi: Hareketlenmeye sonraki gün başlanmalı, düşük sodyum diyeti uygulaması, egzersiz eğitimi, sıvı kısıtlaması, vücut ağırlığı elektrolitler, BUN, kreatinin hergün kontrol edilmeli,
- Derin ven trombozuna karşı korunma başlatılmalı
- Sıvı dengesinin negatif tutulması için sıvı girişi ve çıkışı sıkıca takip edilmelidir.
- Hastaneye yatıştan 24 saat sonra hastada semptomatik düzelme olmuşsa; iyi idrar çıkışı ve negatif sıvı dengesine devam edilmeli, İV diüretik oral şekline değiştirilmeli ve hasta kronik KY tedavisine hazırlanmalı ve sonraki 48 saatte çıkış planlanmalı (ADKY'de ortalama yatış süresi yaklaşık 5 gündür).

Olmazsa Olmaz Tedaviler

ACEİ tedavi: KY'de, plaseboya göre mortalite ve KY ile hastaneye yeniden yatışı anlamlı olarak azaltır. Bu fayda tedaviye başlandıktan sonra erkenden görülmüş

TABLO 47. Maksimize veya optimize medikal tedavi

- ACEİ'lere, düşük dozlarda başlanmalı ve özellikle hiponatremik hastalarda hipotansiyona dikkat edilerek dozu yavaşça artırılmalıdır. ARB, ACEİ tolere edilemiyorsa kullanılabilir.
- Bb, yavaşça ve düşük dozlarda başlanmalıdır, kısa dönemde KY kötüleşmesi, yorgunluk, hipotansiyon veya bradikardiye dikkat edilmeli.
- Diüretik, sıvı fazlalığını uzaklaştırmak ve konjesyonun semptomlarının hafifletmek için kullanılmalıdır. Optimal oral doz sırasında negatif sıvı dengesi devam ettirilmelidir. Düşük doz aldosteron antagonisti (spironolakton 25 mg, günde iki defa), ağır KY'de remodelingi geriletme için indikedir. Yüksek doz aldosteron antagonisti spironolakton 25 mg, günde 3 defa), karaciğerde meydana gelen (yıkılamadığından) aşırı aldosteron üretimine bağlı asit sıvısının uzaklaştırılması için kullanılır.
- Dijital, atrial aritmi; hızlı ventrikül cevaplı fibrilasyon veya flutter bulunan KY hastalarında ventrikül hızını kontrol etmek için en iyi indikasyondur.

olup, daha sonra uzun süre devam etmiştir (fayda Bb, diüretik, ASA kullanımı ve hastanın demografik özelliklerinden bağımsız).

Beta bloker (Bb) tedavi: Semptomatik KY'de, NYHA sınıfının kötüleşmesine bağlı yeniden hastaneye yatışı azaltır. Hasta iyiliğinde faydalı etkileri vardır, optimal medikal tedavidir (ACEİ gibi). Kronik idame tedavisi sırasında semptomatik kötüleşen KY hastaların çoğuna Bb tedavisinin devam ettirilmesi önerilmektedir.

Hastaneye Yatışın İkinci Günü:

İkinci günde oral ilaçların optimal dozları ayarlanmalıdır (Tablo 47).

Bazı hastalar maksimal doz tedaviye rağmen maksimal düzelmeye göstermez veya hastanın fonksiyonel kapasitesi NYHA- 2'ye dönemez. Bunların normal hayatlarını sürdürebilmeleri için başka tedavi seçenekleri araştırılmalıdır. Şayet SVEF < %35 ve dal bloğu bulunuyorsa aşağıda tarif edilen seçenek değerlendirilmelidir:

Semptomu Düzeltmek ve Mortaliteyi Azaltmak için Cihaz Tedavisi: Bazı durumlarda, sağ ve sol ventrikül, elektrik aktivasyonun ileti gecikmesine bağlı olarak fizyolojik uyum içinde kasılamaz ("ventriküler dissenk-

roni"). Bu durum KY ve dal bloklı hastaların %15-30'da olmaktadır. İki ventrikül arasındaki dissenkroniyi düzeltmek için biventriküler pacing ile CRT denenmiştir (Bölüm 1.7).

- CRT; interventriküler mekanik gecikmeyi, sistol-sonu volum indeksini, mitral regürjitasyon jeti alanını azaltmış, SVEF'sini yükseltmiştir, sonuçta; mortalite ve morbidite düşmüş, semptomlar ve yaşam kalitesi düzelmiştir.

Kronik KY'de CRT indikasyonları Tablo 48'de sunulmuştur.

CRT-D, CRT-P (Defibrilatörlü, pacing yapabilen CRT-cihazları); mortalite riskini %36 azaltmıştır.

Hastaneye Yatışın Üçüncü Günü:

Hastayı hastaneden çıkışa hazırlamak için; tüm laboratuvar sonuçları (özellikle; BUN, kreatinin, elektrolitler, hemoglobin, hematokrit, albumin, BNP düzeyi, EKG, SVEF, göğüs radyografisi), kullanılan ilaçlar ve egzersiz düzeyi tekrar gözden geçirilmelidir. Ondan sonra hasta, bakıcısı ve aile üyeleri hazırlanmalı ve aşağıdaki konular hakkında eğitilmelidir; ilaçlar, diyet, egzersiz, kötüleşmiş KY'nin semptom ve bulguları ve KY nüksünü önleyici tedbirler hasta ve yakınlarına anlatılmalı ve bunun önemi vurgulanmalıdır.

TABLO 48. Kronik refrakter KY'de CRT ve ICD indikasyonları

Biventriküler pacing, asemptomatik veya hafif KY semptomları olan hastalarda önerilmemektedir.

1. CRT, SVEF $\leq$ %35, sinüs ritmi ve OMT'ye (optimal medikal tedavi) rağmen fonksiyonel kapasitesi NYHA –III veya –IV semptomları ve kardiyak dissenkronisi olan sinüs ritmindeki hastalar (QRS >120 ms). **Fonksiyonel kapasitesi III- IV, AF ritminde, EF<0.35 ve QRS >0.12 saniye, olan hastalarda CRT takılması mantıklı olabilir (2008).**
2. ICD, EF'si düşmüş, kardiyak arrest, VF, veya hemodinamik stabilize VT hikayesi olan hastalarda sekonder korunma için.
3. ICD, iskemik kardiyomiyopati hastalarında, post-Mi en az 40 günde, SVEF $\leq$ 0.30, kronik OMT'ye rağmen fonksiyonel kapasitesi NYHA –II veya –III olanlar. **EF<0.35 ve fonksiyonel kapasitesi II-III ve EF<0.30, fonksiyonel kapasitesi sınıf –I, II olan, Mi geçirmiş hastalarda ICD indikedir (2008).**
4. ICD, non-iskemik kardiyomiyopati ve $\leq$ 0.30, OMT ile NYHA –II veya –III olan hastalarda primer korunma için.

Atrial pacing'e göre iki-odacıklı pacing AF sıklığını azaltmış ve yaşam kalitesi ile fonksiyonel durumu düzeltmiştir, ancak ölüm veya KY riskini etkilememiştir.

(JACC 2005;46:1116-1143)

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler

Akut veya kronik kalp yetersizliği: Akut kalp yetersizliği (AKY) adı, sıklıkla pulmoner ödem dahil pulmoner konjesyonun bulguları (ve/veya periferik hipoperfüzyon belirtileri olsun olmasın) ile karakterize, "yeni" AKY anlamında veya kronik KY'nin (KKY) dekompanseasyonu için kullanılmaktadır.

AKY'nin diğer şekilleri ise hipertansif AKY, pulmoner ödem, kardiyojenik şok, yüksek debili yetersizlik ve sağ kalp yetersizliğini içermektedir. KKY sıklıkla akut kötüleşme ile noktalanmakta olup, KY'nin en sık şeklidir.

Sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği: KY'nin çoğunluğu SV sistolik disfonksiyonu ile birliktedir. Olguların çoğunluğunda sistolik ve diyastolik KY ayrı patofizyolojik varlıklar olarak düşünülmez. Diyastolik KY, KY semptom ve bulguları ile SVEF'si dinlenimde normal ise teşhis edilir (Bölüm 1.5). Diyastolik disfonksiyon gençlerde rölatif olarak sık değildir fakat önemi yaşlılarda artar. Normal SVEF'si kadınlarda daha sıktır (hipertansiyon miyokardiyal hipertrofi ile fibrozun diyastolik kardiyak disfonksiyona yardımcı olması).

Sağ ve sol KY: Ağırlikta olan pulmoner veya sistemik/venlerin konjesyon sendromlarına atıfta bulunur. Bu adlar en ağır hasarın hangi ventrikülde görüldüğünü göstermez.

Kronik Kalp Yetersizliğinin Tanımı

- Kalp yetersizliği, hiçbir zaman sadece bir teşhis değildir.

KY teşhisinde hasta hikayesi, fizik muayenesi ve yerinde yapılan uygun araştırmalara dayanarak verilen klinik karara güvenilmelidir.

Kalp yetersizliği aşağıdaki özellikleri bulunan bir sendromdur: KY'nin semptomları; istirahatte veya egzersiz sırasında tipik olarak nefes darlığı, yorgunluk ile ayakbileğinde şişme gibi bulgular ve dinlenimde kardiyak disfonksiyonunun objektif kanıtlarının bulunması (SVEF'si, Tele, K/T oranı gibi).

Kalp yetersizliğine yöneltilmiş tedaviye cevap teşhis için tekbaşına yeterli olmamakla beraber, KY'de genellikle tedaviye cevap olarak rölatif olarak hızlı semptomatik düzelme (diüretikler ve nitratlar gibi) gerçekleşeceği umulur, hastanın semptom ve bulguları biraz düzelir.

Asemptomatik SV sistolik disfonksiyonu semptomatik KKY'nin habercisi olarak dikkate alınmalıdır, yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

ESC-2008 KY Kılavuzunda, Kalp Yetersizliği Tanımı:

- * KY, hastalarda şu özelliklerin görüldüğü bir klinik sendromdur:

• 1. Tipik KY semptomları:

Dinlenme veya egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk veya ayak bileklerinde şişme.

Ve

• 2. KY bulguları:

Taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral efüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali.

Ve

• 3. Dinlenme sırasında kalpte yapısal veya fonksiyonel anormalliğe bağlı objektif kanıt:

Kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış.

Klinik Pratikte Kalp Yetersizliğinin Teşhis Metodları

Kalp yetersizliği teşhisinde semptom ve bulgular: KY'nin klinik şüphesi özellikle kardiyak fonksiyonu değerlendirmeye yönelik daha objektif testler ile kanıtlanmalıdır.

Nefesdarlığı, yorgunluk, ayakbileği ödemi KY'nin en karakteristik semptom ve bulgularıdır, ancak bunların yaşlı hastalar, obez ve kadınlarda yorumlanması ve açıklanması güç olabilir.

Yorgunluk KY'nin temel semptomudur. Kaynağı kompleksdir; düşük kalp debisi, periferik hipoperfüzyon, iskelet kaslarının kondisyonuzluğu.

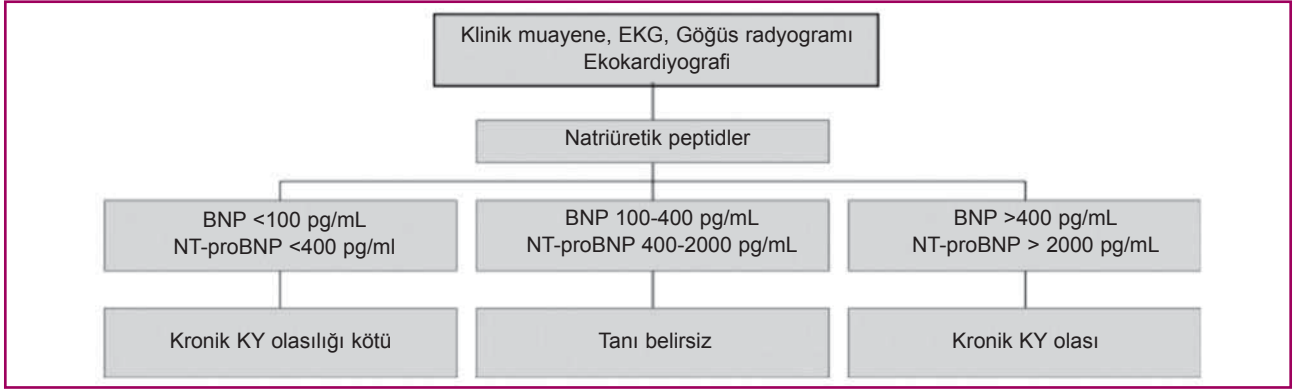
Periferik ödem, yükselmiş venöz basınç ve hepatomegali sistemik ven konjesyonunun karakteristik bulgularıdır.

KY'nin klinik bulguları klinik muayenede dikkatle değerlendirilmelidir (inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon).

Semptomlar ve KY'nin ciddiyeti: Semptomlar ile kardiyak disfonksiyonunun ciddiyeti arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Ancak özellikle tedaviden sonra semptomlar devam ediyorsa költü prognoz ile ilişkili olabilir.

Elektrokardiyogram: Normal EKG KKY teşhisinin dikkatle tekrar gözden geçirilmesini işaret eder.

Göğüs radyografisi: KY'nin başlangıçtaki teşhis araştırmasının bir parçası olmalıdır. Kardiyomegali ve pulmoner konjesyon dikkatle araştırılmalıdır. Tipik bul-



ŞEKİL 66. KY'yi düşündürülen semptomları bulunan, tedavi uygulanmamış hastalarda Natriüretik peptidlerle KY tanısı algoritmi.
(European Heart Journal 2008;29: 2388-2442).

gular, semptomlar ve anormal EKG bulguları bağlamında anlamlı öngörücü değeri vardır.

Natriüretik peptidler: Bazı natriüretik peptidler veya onların habercilerinin (özellikle BNP ve NT-proBNP) plazma konsantrasyonları (BNP>400, proBNP>2000 pg/mL) kalp yetersizliğinin teşhisine yardımcıdır (**Şekil 66**).

- Tedavi edilmemiş hastalarda natriüretik peptidlerin düşük-normal konsantrasyonda (BNP<100, proBNP<400 pg/mL) ölçülmesinin sonucunda: *"Hastanın semptomlarının sebebi muhtemelen KY değildir"*.
- BNP ve NT-proBNP'nin önemli prognostik potansiyeli vardır, bununla birlikte tedavinin monitörizasyonunda da rolü değerlendirilmelidir.

Ekokardiyografi: Dinlenimde, kardiyak disfonksiyonun gösterilmesi için başvuru metodu. SV fonksiyonunun en önemli ölçüsü SVEF'dir (sistolik fonksiyonu korunmuş hastalardan sistolik disfonksiyonu bulunanların ayırt edilmesi için).

Diyastolik disfonksiyonunun tanısal kriterleri: Primer diyastolik KY'nin tatmin edici teşhisi için 3 durumun aynı anda bulunmasına ihtiyaç vardır: (1) KKY'nin semptom ve bulgularının bulunması, (2) normal veya hafifce anormal SV sistolik fonksiyonu (EF $\geq$ %45-50) ve (3) anormal ventriküler relaksasyonun, diyastolik şişebilirlik veya sertleşmenin bulunması (transmitral "E-velosite" zirvesinin düşmesi, kompensatuar atriyal "A-velositesinin" yükselmesi: düşmüş E/A oranı). Bundan başka pulmoner hastalığın dışlanması esastır (Bölüm 1.5, 1.9).

İlave Non-İnvazif ve İnvazif Testler

Koroner arter hastalarında dinlenimde ekokardiyografi yeterli bilgi sağlayamamaktadır (ağır veya refrakter KKY ve koroner arter hastalığı), bu durumda daha ileri noninvazif testler gerekebilir (stres ekokardiyografi, radyonüklid görüntüleme ve CMR).

Kardiyak magnetik rezonans (CMR) görüntülemesi: Çok yönlü, doğruluğu yüksek, tekrarlanabilen bir görüntüleme tekniğidir. Sol ve sağ ventrikülün volumları, global fonksiyonu, bölgesel duvar hareketlerini, miyokardiyal kalınlığı, miyokardiyal kitleyi ve kardiyak kapakları değerlendirebilir.

Akciğer fonksiyonu: KKY teşhisinde akciğer fonksiyon ölçümlerinin çok az değeri vardır. Ancak nefes darlığının solunumsal sebeplerini ekarte etmek için yararlıdır. KY hastalarında önemli bir komorbidite olan Obstrüktif akciğer hastalığının yaygınlığını tayin etmek için spirometri faydalı olabilir.

Egzersiz testi: KY teşhisindeki değeri kısıtlıdır. Ancak KY için tedavi almayanlarda normal egzersiz testi KY teşhisini ekarte edebilir. KKY'de egzersiz testi uygulamasının ana sebebi KY tanısından ziyade prognostik tabakalandırma, fonksiyonel durum ve tedavinin değerlendirilmesi içindir.

İnvazif Araştırma

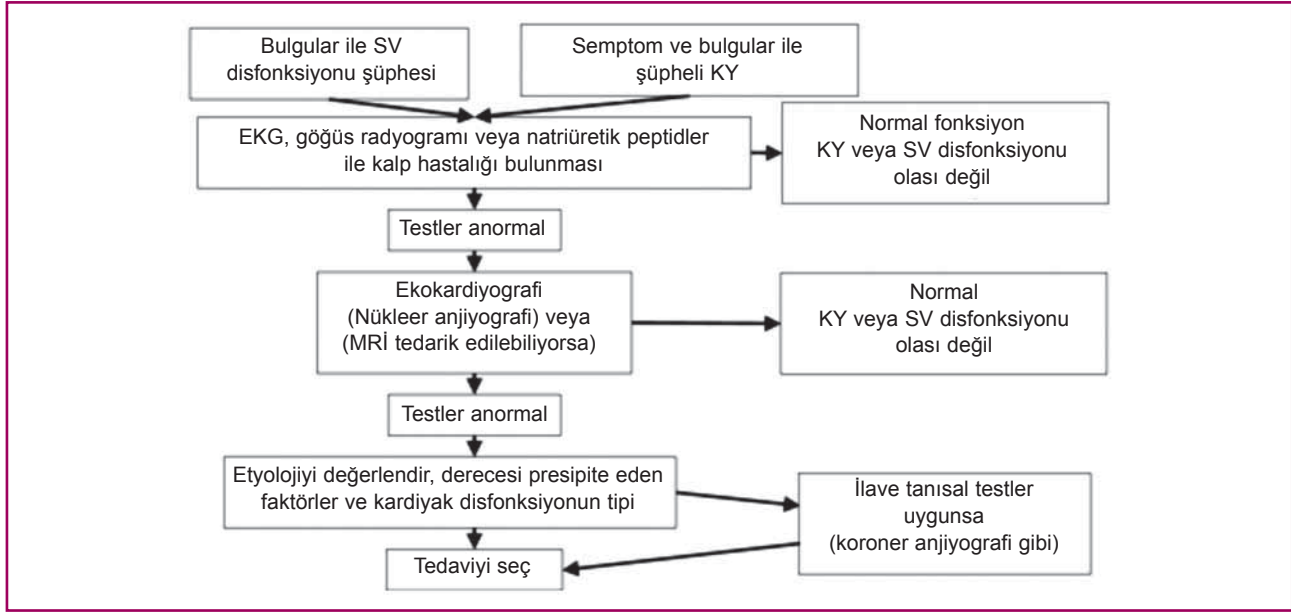
- KKY'yi saptamak için genellikle gerekmemektedir, fakat prognostik bilgiler sağlamak için KKY'nin sebebini açıklamak için önemli olabilir.

Kardiyak kateterizasyon: (a) Akut veya kronik dekompanse olmuş KY'de ve ağır KY hastalarında (başlangıç tedavisine cevap vermeyen şok veya akut pulmoner ödem) koroner anjiyografi düşünülmelidir.

(b) Angina pectoris veya miyokardiyal iskeminin herhangi bir kanıtı bulunanlarda uygun tedaviye yanıt alınamıyorsa koroner anjiyografi de düşünülmelidir.

Hastanın angina pectoris olmaması ve medikal tedaviye cevap alınması durumunda koroner anjiyografi indike değildir.

(c) Etiyolojisi bilinmeyen refrakter KY'de ve ağır mitral regürjitasyonu veya aort kapak hastalığı kanıtları bulunan hastalarda da koroner anjiyografi indikedir.



ŞEKİL 67. Kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonunun teşhis Algoritmi: (ESC-2005. European Heart Journal 2005;26: 1115-11140)

Hemodinamik monitorizasyon: Hastaneye yatırılan hastalarda; kardiyojenik şok veya uygun tedaviye cevap vermeyen KKY hastalarına tedaviyi yönlendirmek için pulmoner arter kateteri takılması düşünülmelidir.

Kronik tedaviyi biçimlendirmek için rutin sağ kalp kateterizasyonu uygulanmamalıdır.

- Geniş bir perspektifte KY şüphelendiren semptom ve bulguları bulunan ve tedavi verilmemiş hastalarda, invazif ve noninvazif yöntemlerde tanısal yaklaşım algoritması aşağıda sunulmuştur (Şekil 67).

KY Teşhisi ile İlgili Semptomlarının Patofizyolojik Mekanizması

Kalp yetersizliği semptomlarının kaynağı tam olarak anlaşılamamıştır (Bölüm 1.4). Yükselmiş pulmoner kapiller basınç (PKPB) hiç şüphesiz pulmoner ödemden sorumludur. Ancak yükselmiş PKPB egzersiz dispnesinden sorumlu tek faktör değildir (diğerleri; akciğerde toplanmış su ve plazma albumini). Nefesdarlığını mitral regürjitasyonun derecesindeki değişimler de etkilemektedir. Kısacası KY'nin major semptomları nefes darlığı ve yorgunluktan sorumlu patofizyolojik faktörler oldukça multifaktöryel, çok-yönlü bir kompleksitir, bu faktörlerin en önemlileri:

- "Düşmüş kalp debisi, sistemik perfüzyonunun azalması, artmış sistemik vasküler direnç, nörohormonal aktivasyonlar (başta RAAS ve SSS), sıvı ve sodyum retansiyonu ve hipervolemi, MR şiddetinin artışı ile pulmoner vasküler dirençte başlangıçta kompensatuar amaçlı yükselme gibi".

AKUT DEKOMPANSASYON ÖNCESİ VE SONRASINDAKİ KRONİK SÜREÇTE TEŞHİS VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Birçok hasta akut dekompanseasyon ile hastaneye gelmeden önce dekompanseasyon ilkeze oluşsa dahi bunların çoğunda kalp yetersizliği önceden vardır (NYHA- I veya Evre A, B hastalar).

Dekompanseasyondan kurtulan hastalar ise hastaneden çıktıktan sonra kompanse olarak kalsalar dahi kronik KY olarak yaşamaya devam ederler. Dolayısı ile akut dekompanseasyon KY'nin kronik ve progressif kliniko-patolojik sürecinde sadece klinik bir kesittir.

ADKY hastasının etkin yaklaşım ve tedavisi AMİ'deki gibi sadece akut dekompanseasyonun tedavi edilerek hastanın kurtarılması olmayıp, mevcut kronik patolojinin ilerlemesi durdurulup, mümkünse geriletilmelidir. Bu amaca ulaşmak için hedeflenen tedavi stratejisi, hasta hastaneden çıkmadan önce akut epizodun hemen sonrasında planlanıp uygulanmaya başlanmalıdır.

- Aşağıdaki bölümde KY'nin tüm klinik ve patolojik spektrumunu içine alan bu stratejinin temel felsefesi ve yukarıdaki ADKY tedavisine eklenmesi gereken kronik tedavi unsurları sunulmuştur.

® Yaklaşım Stratejisinin Temel Felsefesi

ADKY, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan kronik sürecin bir parçası veya kesitidir; bu süreç bazen akut dekompanseasyon ile (yeni ADKY) ilk defa başlamakta veya tetiklenmekte, bazen ise devam eden süreç içinde onun hızlanması ve kötüleşmesine katkı sağlayan bir alevlenmedir (Kronik KY'de akut dekompanseasyon).

TABLO 49. KY'de radyolojik bulgular

- Genellikle sol KY, mitral darlığında pulmoner venöz hipertansiyona bağlı görülen Alt lob damarlarının belirgin konstriksiyonu ve üstteki damarların dilatasyonu.
- İnterstisyel pulmoner ödem: Pulmoner bulutlanma (*gölgelenme*); perihiler puslanma; perivasküler veya peribronşiyoler manşetlenme (*"cuffing"*, boğma); septal Kerley A ve daha sık B çizgileri.
- Subplevral veya plevral efüzyonlar; soldan daha fazla sağda kostofrenik açının kapanması (keskinliğinin azalması).
- Alveolar ödem (kelebek şeklinde).
- Sıvının birikmesi sonucunda interlober fisürün kalınlaşması (en iyi lateral filmde görülmekte).
- Santral sağ ve sol pulmoner arterlerin dilatasyonu.
- Sağ inen pulmoner arter çapının >17 mm; pulmoner arter çapının arttığını gösterebilir (normalde 9-16 mm).

- Heriki durumun ortak bileşkesi; kardiyak moleküler düzeyde başlayan patolojik olaylar silsilesinin devam edeceği, ve gerekli önlemler alınmadığı takdirde ise hep olumsuzla doğru ilerleyecektir.

• **ADKY'de yaklaşım felsefesinin ana teması:**

(1) ADKY'de akut tedavi başarısının hastane-sonrası dönemde de sürdürülmesi.

(2) Mevcut olan veya gelişeceği beklenen Kronik KY, bir fenomendir; bunun makro klinik, histo- şimik ve norohormonal kardiyak ve sistemik manifestasyonları vardır. (3) Dolayısı ile KY'de sürekli ve kalıcı başarı sağlanması tedavinin ana hedefi olmalıdır.

- Bu stratejinin etkinliği ADKY'den kurtulan hastaların hastaneden çıkışı sırasında yeniden değerlendirilip, aşağıdaki kanıta dayalı stratejilerin saptanıp uygulanması ile mümkün olmaktadır.

Bu bilgiler hasta ve yakınlarına anlatılıp, hastane dışında hastayı takip edecek doktora iletilmelidir.

Teşhis

1. Teşhisin doğruluğunu sağlamak için hastanın hikayesi, fizik muayenesi ve PA ve lateral göğüs radyografisi yeniden incelenip bulgular gözden geçirilmelidir. Birçok hasta akciğerlerin bazallerinde krepitasyon duyulmasından veya periferik ödemden dolayı KY diye yanlış tedavi edilir. Krepitasyonlar KY olmamasına rağmen bulunabilir, Aşık SV yetersizliğine rağmen olmayabilir de. Ödem ise muhtemelen kardiyak olmayan diğer sebeplere bağlıdır. Göğüs radyografisi krepitasyonlar görülmeden önce pozitif olabilir, ödem veya yükselmiş JVB da radyografik bulguların öncesinde olmayabilir.
2. Göğüs radyografisi klinik teşhisi kanıtlamaktadır. KY'nin aşağıda belirtilen radyolojik bulgularının tanınması çok önemlidir (**Tablo 49**).

Kalp büyüklüğü: Göğüs radyografisinde kardiyomegali sıklıkla.

- Ancak kesin KY'nin sebebi olan birçok durumda kalp gölgesi normal bulunabilir, örneğin:

- a) AMİ.
- b) Mitral stenozu.
- c) Aort stenozu.
- d) Akut aort regürjitasyonu.
- e) Kor pulmonale.

- Kardiyomegali geçmişte fazla önemsenmiş olup bulguları çoğunlukla KY etyolojisini, teşhisini ve ciddi yetini destekleme eğilimi gösterir.

"PA filmde kalp gölgesi normale KY değildir" deyimi günümüzde kesinlikle geçersizdir. Ciddi kalp patolojisine rağmen kalp büyüklüğü normal olabilir. SV anevrizması veya hipokinetik, akinetik veya diskinetik bölgelere sebep olan tekrarlayan Mİ'lerde göğüs duvarının inspeksiyon ve palpasyonunda kalp önünde impulsalar görüle ve saptanabilir ("tahtaravalli hareketi" gibi) dahi PA göğüs radyografisinde kardiyomegali görülmebilir.

Kardiyojenik pulmoner ödemin aşağıdaki radyolojik taklitlerinin ekarte edilmesi gerekir:

- Dolaşım yüklenmesi (volum fazlalığı, kronik böbrek yetersizliğindeki gibi).
- Akciğer enfeksiyonu (viral ve diğer pnömoniler).
- Alerjik pulmoner ödem: Eroin ve diğer nitrofurantoinler.
- Lenfanjitis karsinomatoza.
- Üremi.
- Toksik maddelerin inhalasyonu.
- Artmış serebrospinal sıvı basıncı.
- Boğulma.
- Yüksek rakım.
- Alveolar proteinozlar.

Yukarıdaki durumların ekarte edilmesinde Ekokardiyografi önemlidir, valvuler lezyonların ciddiyeti, SV kontraktilesi, SVEF'sinin değerlendirilmesinde ve KY sebeplerinin doğrulanmasında çok önemli bilgiler sağlar (Bölüm 1.9).

3. Acil- bölümde pulmoner sebeplerden kardiyak dispneyi ayırt etmek için B- natriüretik peptid hızla test edilmelidir (**Şekil-66**).
4. Ekokardiyografi KY sebeplerini ve KY klinik ve radyolojik olarak tastiklenmiş hastada kalp fonksiyonlarını değerlendiren tek testtir. Ekokardiyografi araştırmanın anahtarıdır. KY'nin düzeltilebilen sebepleri ekokardiyografide süratle gösterilebilir (valvular hastalık, perikardiyal ve diğer problemler gibi) (Bölüm-1.9).

SV fonksiyonları hakkında yeterli bilgiler sağlanabilir (kötü ventrikül kasılması, anevrizma ve fraksiyonel kısalma gibi).

EF < %40 azalmış SV sistolik fonksiyonunu gösterir. %20-30-35-40-45 EF değerlerinin bazı anlamları olabilir (özellikle Post-Mİ hastaların takibinde). Radyonüklid ventrikülografi EF'nin belirlenmesinde daha doğru sonuçlar sağlar. Fakat bu yöntemle hipertrofi, valvular hastalıklar, perikardiyal tamponad gibi ayırıcı tanıda önemli olan hastalıklar değerlendirilememektedir.

Kalp Yetersizliğinin Tanımı

- Kalp yetersizliği sadece bir teşhis değildir. Kompleks bir klinik sendromdur. Herhangi bir fonksiyonel veya yapısal kalp hastalığı sonucunda ventrikülün dolumunun ve kanı fırlatmasının bozulmasıdır. En önemli manifestasyonları egzersiz toleransını kısıtlayan dispne, yorgunluk ve pulmoner konjesyon ile periferik ödeme sebep olan sıvı retansiyonudur. Heriki anormallik kişinin fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesini bozmuştur. Bunların klinik tabloya aynı zamanda hakim olması gerekmez. Bazı hastalarda egzersiz dispnesi bulunurken sıvı retansiyonunun çok az kanıtı vardır. Bir başkası primer olarak ödemden şikayet ederken, dispne ve yorgunluk semptomlarını çok az söyler. Bunun sebebi başlangıç ve sonraki değerlendirmeler sırasında volum yüklenmesi tüm hastalada bulunmayabilir.

“Kalp yetersizliği” terimi eski terim “konjestif kalp yetersizliği” yerine tercih edilmektedir.

KY klinik sendromu, perikardiyum, miyokardiyum, endokardiyum veya büyük damarların hastalığı sonucunda meydana gelebilir. Hastaların büyük bölümünde semptomlar SV miyokardiyumun fonksiyonun bozulmasına bağlıdır, oldukça geniş spektrumlu SV fonksiyon bozukluğu ile birliktedir: normal SV büyüklüğü ile korunmuş EF'den ciddi dlatasyon ve/veya belirgin azal-

TABLO 50. Kalp yetersizliği tanımlaması

1. İstirahatte veya egzersiz sırasında KY semptomları (nefes darlığı, yorgunluk).
-ve-
2. Sistolik ve/veya diastolik Kardiyak disfonksiyonun objektif kanıtları (tercihan ekokardiyografi).
-ve-
3. Şüpheli hastada KY'ye yönelik tedaviye cevap (diüretik tedavi ile 5 günde >4.5 kg kaybetmek).

*** **Kriter I ve II mutlaka olmalıdır.**

ESC-2005 KY kılavuzu

mış EF'ye kadar. Hastaların çoğunluğunda EF ne olursa olsun sistolik ve diastolik disfonksiyon birliktedir.

Normal EF'li hastanın farklı hikayesi olabilir ve bunlara düşük EF'li hastalara göre farklı tedavi stratejileri gerekebilir.

Batı dünyasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dilate kardiyomiyopati KY sebeplerinin önemli bir bölümüdür. Dilate kardiyomiyopati hastalarının en fazla %30 kadarı genetik olabilir. Valvular kalp hastalığı ise halen KY'nin sık görülen sebeplerindendir (Bölüm 1.2).

Gerçekte, kalp hastalığının her şekli sonunda KY sendromuna götürebilir.

KY'nin kardiyomiyopati veya SV disfonksiyonuna eşdeğer olmadığı vurgulanmalıdır. Bu sonraki terimler KY gelişmesine sebep olan olası yapısal veya fonksiyonel sebepleri tarif etmektedir. Bunun yerine KY klinik sendromu tanımlamaktadır. Karakteristikleri; medikal hikayesinde spesifik semptomlar (dispne ve yorgunluk) ve fizik muayene bulgular (ödem, raller).

- Özet olarak; kalp yetersizliğinin kardiyomiyopati veya SV disfonksiyonuna eşdeğer olmadığı vurgulanmalıdır. Kalp yetersizliği hastanın hikayesi ve fizik muayenesindeki spesifik semptom ve bulgular ile karakterize olan ve tarif edilen “**klinik bir sendromdur**”.
- KY teşhisi için tek bir tanısal test yoktur. Bundan dolayı teşhisi; büyük ölçüde dikkatli hasta hikayesi ve fizik muayenesine dayanmaktadır (“**klinik teşhis**”).

Buna göre **ESC** (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) ve **Framingham** kalp çalışmasının KY tanımlaması **Tablo 50-51**'de sunulmuştur. Bu tanımlamalarda “Kalp yetersizliği” terimi “kronik kalp yetersizliği” yerine kullanılmaktadır (**Tablo 50, Tablo 51**).

TABLO 51. Framingham kalp yetersizliği çalışması kriterleri

Major kriter:

Paroksizmal noktürnal dispne
Juguler venöz dolgunluk
Pulmoner raller
Radyografik kardiyomegali
Akut pulmoner ödem
Üçüncü kalp sesi
Santral venöz basınç >16 cm H₂O
Hepato-juguler deflu

- Otopsi: Pulmoner ödem, viseral konjesyon veya kardiyomegali
- Ağırlık kaybı: KKY tedavisine 5 günde cevap, ≥ 4.5 kg.

Minor kriter:

Bilateral ayakbileği ödemi
Noktürnal dispne
Olağan eforda dispne
Hepatomegali
Plevral efüzyon
Vital kapasitenin 1/3 azalması
Kalp hızı ≥ 120 /dk

- **Kalp yetersizliği teşhisi: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter.**

Murray JJV, Pfeffer MA. Heart Failure Update. Martin Dunitz 2003. p.7

TABLO 52. KY'nin NYHA sınıflaması

Sınıf-I: Fonksiyonel kapasitede kısıtlama yok: Sıradan fiziksel egzersiz aşırı yorgunluk, dispne veya çarpıntıya sebep olmaz.

Sınıf-II: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma: İstirahatte rahat, fakat sıradan aktivite yorgunluk, dispne veya çarpıntı ile sonuçlanır.

Sınıf-III: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. İstirahatte rahat. Sıradan aktiviteden daha azı semptomlara sebep olur.

Sınıf-IV: Rahatsız olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamaz. KY semptomları istirahate rağmen vardır. Herhangi bir fiziksel aktivitede rahatsızlık artar.

Bu sisteme göre hasta 4 fonksiyonel sınıftan birine ayrılmaktadır (Tablo 52).

2. Progressif, Kalp yetersizliği: SV disfonksiyonu miyokardiyumda bulunan veya meydana gelen bir miktar hasar sonucu başlamakta ve kalbi etkileyen tanınabilen yeni bir olay olmasa dahi genellikle de progressif bir süreç gösterir. Bu progresyonun en önemli manifestasyonu: *SV geometrisi ve yapısının değişmesidir; boşlukların dilatasyon ve/veya hipertrofi sonucunda, daha sferik (daireysel) olmasıdır.*

Bu sürece **kardiyak remodeling** (yeniden biçimlenme) denmektedir (Bölüm 1.4).

Kalp boşluğu büyüklüğü ve yapısındaki değişiklik sadece yetersizlik kalbinin duvarları üzerindeki hemodinamik stresleri artırıp, kalbin mekanik fonksiyonunu baskılamakla kalmayıp, mitral kapağın kaçak akımını da artırır (regürjitasyon akımı). Bu etkiler dönüp remodeling sürecinin giderek daha kötüleşmesini ve devam etmesini sağlar.

Kardiyak remodeling genellikle semptomların gelişmesinden öncedir (bazan aylar veya hatta yıllar) ve semptomlar görüldükten sonra da devam eder, tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesine yardım eder. KAH'ın kontrol edilememesi (risk faktörlerinin baskılanamaması), diyabet, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyonun başlaması da KY'nin progresyonuna katkı sağlar.

- Yapısal anormalliklerin gelişmesi ile ilgili olarak hastada aşağıdaki 3 klinik sonuçtan biri bulunabilir: (1) Hastalar semptomlar gelişmeden önce ölebilir. (2) Hastada gelişen semptomlar tedavi ile kontrol edilebilir. (3) Hasta progressif KY ile ölür. Ani ölüm herhangi bir zamanda bu kliniko-patolojik gidişi kesebilir.

Birçok faktör SV remodeling sürecini hızlandırır; kardiyak remodelingde endojen nörohormonal sistemin aktivasyonu önemli ve büyük rol oynamaktadır; hastanın klinik KY'ye ilerlemesini sağlar.

Semptomlar, Patoloji ve KY'nin Ciddiyeti

NYHA Fonksiyonel Sınıflaması:

Semptomlar ve kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti arasında kötü bir ilişki vardır. Ancak özellikle tedaviden sonra devam eden semptomlar prognoz ile ilişkili olabilir. KY teşhisi bir defa sağlanmış ise semptomlar KY'nin ciddiyetini sınıflamak ve tedavinin etkilerini gözlemek için kullanılabilir.

- **Semptomlar nörohormonal blokerler dozlarının optimal titrasyonu için kullanılmamalıdır.**
Aşağıdaki NYHA sınıflaması hastanın fonksiyonel durumunu tayin etmek için yaygın kullanılmaktadır (Tablo 52). Bir diğer sınıflama semptomların hafif orta veya ciddi olarak ayrılmasıdır.
- NYHA sınıf- I hastalarda kardiyak disfonksiyonunun objektif kanıtları bulunmalıdır (KY semptomlarının geçmiş hikayesi ve KY tedavisi almakta, KY'nin temel klinik kriterlerini doldurmak gibi).

1. Semptomatik, Kalp yetersizliği: Çok sık kullanılan bu yaklaşımda genellikle KY'nin sebep olduğu fonksiyonel kapasite kısıtlamasının derecesinin ölçmek için, NYHA tarafından geliştirilen yöntem kullanılmaktadır.

TABLO 53. KY'nin kalp kasının yapısı veya hasarı temelinde evrelendirmesi

1. **Evre – A:** KY riski yüksek hasta.
2. **Evre – B:** Asemptomatik SV disfonksiyonu.
3. **İyi kompanse olmuş Evre –C:** Hastaların minimal semptomları olup, ayaktan tedavi edilmekte.
4. **Erken dekompanse olmuş Evre –C:** Dekompanse KY ile ilk defa hastaneye yatırılan hasta.
5. **Tekrar dekompanse olmuş Evre –C:** Sık dekompanse olan KY ile tekrar hastaneye yatırılan hastalar.
6. **Stabil, çok düşük EF'li, Evre –C:** Hastalar önceden birçok kez hastaneye yatmış olup şimdi KY- polikliniğinde takip edilmektedir.

Nguyen T.N: Management of Complex Cardiovascular Problems.
Blackwell 2007.p221)

- KY'li hastalarda dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin- II, aldosteron, endotelin, vazopressin ve sitokinler artmıştır (ayrı ayrı veya birlikte). Bu nörohormonlar kalbin histo-patolojik yapısı ve fonksiyonlarını kötü etkilemektedir. (a) Bu nörohormonal faktörler, sadece sodyum retansiyonu ve periferik vazokonstriksiyona sebep olan ventrikül üzerindeki hemodinamik stresleri artırmakla kalmayıp, bir de (b) kalp hücreleri üzerinde de toksik etkiler sergileyip miyokardiyal fibrozu stimüle eder (bunlar yetersizlikteki kalbin mimari yapısını değiştirip performansını bozar). (c) Nörohormonal aktivasyonun ayrıca miyositler ve interstisyum üzerinde direk etkileri de vardır; bu hücrelerin performansı ve fenotiplerini değiştirirler (apoptozise neden olurlar).
- KY hastalığının gelişimi yaklaşık 4 evrede tarif edilebilir (Tablo 53). KAH gibi saptanmış risk faktörleri ve KY gelişiminin semptomatik ve asemptomatik evreleri için gerekli yapısal değişiklikler. *Her evreye hedeflenmiş tedaviler KY'nin mortalite ve morbiditesini düşürebilir.*

2005-ACC/AHA-KY'nin Klinik-Patolojik Evrelendirmesi

- Evre -A KY'de, (KY gelişme riski yüksek, saptanan herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok): hasta tam olarak asemptomatik olup yapısal anormallliği yoktur.
- Evre -B'de, (KY gelişmesiyle yakında bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok): hastanın SV remodelingi bulunmakta fakat KY'nin semptom ve bulguları yoktur.
- Evre -C'de, (Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı var): Hastanın KY'nin geleneksel semptom ve bulguları vardır.

- Evre -D'de, (Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenimde saptanmış KY semptomları var): Hastada refrakter son- evre KY bulunmaktadır.

- Ancak bu sınıflamalara rağmen KY hastalarının klinikte ölçülen EF'leri; %20 %65 arasında değişmektedir. Bunlarda konjesyonun düzeyi *kuru-nemliden*, pulmoner ödemde *"suda boğulma"* ya kadar bir yerde bulunabilir, prognozu ise; *mükemmelden ölüm'e* kadar değişir.

Dolayısı ile bu hastalar, KY'nin değişik fazları veya evrelerine göre farklı tedavi stratejileri gerektiren ayrı alt- başlıklar altında sınıflandırılmalıdır.

Kalp Yetersizliği Hastasında Başlangıçta ve Devamlı Olarak Yapılması Gereken Klinik Değerlendirmeler:

1. KY bulunan hastada, kardiyak ve nonkardiyak hastalığı veya KY gelişimi ve progresyonuna sebep olan davranışları saptamak için hikaye ve fizik muayene alınmalı ve yapılmalıdır.
2. Dikkatli hikaye: Geçmişte ve halen devam eden alkol, yasadışı ilaç kullanımı, halen veya geçmişte alınan standart veya "alternatif tedaviler" ve kemoterapi ilaçların kullanımı KY hastasında mutlaka sorulanmalıdır.
3. Başlangıçtaki değerlendirmede, günlük yaşamdaki rutin veya arzulanan aktiviteleri yapabilirliği tayin edilmelidir.
4. Başlangıçtaki muayenede hastanın volum durumu, hidrostatik kan basıncı değişiklikleri değerlendirilmeli, vücut ağırlığı ölçülmeli ve vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır.
5. Başlangıçtaki laboratuvar değerlendirmesi: Tam kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri (kalsiyum ve magnezyum dahil edilmeli), serum kreatinin, açlık kan şekeri, glikohemoglobin, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri ve TSH.
6. 12D EKG ve göğüs radyografisi (PA ve lateral) başlangıçta tüm hastalara çekilmelidir.
7. 2D- ekokardiyografi ile Doppler başlangıçtaki değerlendirmede yapılmalıdır (SVEF, SV büyüklüğü, duvar kalınlığı ve kapak fonksiyonlarını değerlendirmek için). Radyonüklid ventrikülografi SVEF ve ventrikül volumlarını değerlendirmek için yapılabilir.
8. KY bulunan her çeşit revaskülarizasyona uygun KY hastasında, angina veya anlamlı iskemisi bulunması durumunda koroner anjiyografi yapılmalıdır.

(2005-ACC/AHA kılavuzu. JACC 2005;46/6: 1179- 207):

NYHA VE KLİNİKOPATOLOJİK EVRELENDİRMeye GÖRE KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Prensip olarak KY tedavi planı, risk faktörlerinin tedavi ve korunmasını, sonuçları kanıtlanmış ilaçların verilmesini ve klinik bozulmasını önlemeyi içermelidir. Başlıca stratejiler **Tablo 54** sunulmuştur.

Risk faktörlerinden korunma ve yaşam şeklinin düzenlenmesi tedavi planının “Köşe taşıdır”. KY’nin erken (A ve B) ve geç evrelerinin (C ve D) esas tedavisidir. Korunma sekonder plandadır, çünkü ana amaç ağır semptomatik manifestasyonları ve dekompanse KY’nin komplikasyonlarının hemen kontrol edilmesidir. KY’yi presipite ve kötüleştiren tüm ilaçlar veya koşullar açıkça tanımlanmalı ve korunulmalıdır. Tüm ilaçlar arasında Bb, ACEİ veya ARB’ler kesinlikle temel ilaçlardır. Bunlar olmadan hasta henüz KY’nin esas tedavisini almış değildir. Tamamlayıcı ilaçlar; diüretikler, digoksin, aldosteron antagonistleri ve vazodilatörler (hidralazin ve isosorbid dinitrat). Bu ilaçlar, sıvı retansiyonu veya maksimal tedaviye (Bb ve ACEİ/ARB) rağmen semptomatik olanlarda seçenektir.

Hastalık ilerleyince, hasta daha kötü duruma dönüşür ve aşırı sıvı retansiyonu varsa daha fazla diüretik kullanılır. Sonra daha ağır KY’yi kontrol edebilmek için hastalardaki rölatif kontrindikasyona rağmen Bb ve ACEİ/ARB daha sık ve daha yüksek dozlarda verilir. Daha fazla komorbidler ve yan etkiler (bnöbrek yetersizliği, karaciğer disfonksiyonu veya ortostatik hipotansiyon) olur, böylece Bb, ACEİ veya ARB dozlarının

TABLO 54. KY hastasında temel stratejiler

- Yaşam şeklinin düzenlenmesi
- Presipite eden ve kötüleştiren faktörlerden korumak
- Temel farmakolojik tedaviler;** Bb, ACEİ/ARB
- Diüretikler veya vazodilatörler ile **tamamlayıcı tedavi**
- Yapısal anormallikleri geriye döndürmek (remodeling, hipertrofi veya dilatasyon)
- Cihaz tedavileri:** İCD (NYHA –III –IV, EF), bi-ventriküler pacing, CRT

azaltılma veya kesilmesi için tartışılma olasılığı artar. Bu evrede, cihaz tedavileri düşünülebilir

Sistolik Kalp Yetersizliğinin İlaç Tedavileri

ACC/AHA’nın 2005’te yayınlanan KY kılavuzunda, tedavinin yukarıda sunulan KY fonksiyonel sınıflama ve evrelerine göre verilmesi tavsiye edilmiştir (**Tablo 52, Tablo 53**).

Tablo 55’da, iki sınıflama fonksiyonel kapasitenin derecesi ile hastalık sürecinin progresyonunu değerlendiren evrelendirme birleştirilmiştir.

Her tedavi planında risk faktörlerinden korunma ve yaşam şeklinin düzenlenmesi köşetaşlarıdır. Erken evrelerdeki KY’de (A ve B) bu stratejiler ana tedavilerdir,

TABLO 55. NYHA ve AHA-evrelendirmesine göre KY’de tedavi stratejileri

NYHA-FK AHA-Klinikopatolojik Sınıflama	Sınıf-I: Evre-A + B Asemptomatik SV disfonksiyonu	Sınıf-II: Evre-C Orta şiddetle aktivitelere semptomatik	Sınıf-III: Evre-C Hafif egzersizle semptomatik	Sınıf-IV: İstirahatte, minimal aktivitede semptomatik
SVEF: %	40-50	30-40	<30	<30
TEDAVİ	1. ACEİ 2. Beta-bloker +  KORUNMA: <i>Optimal korunma:</i> KB, lipid ve tiroid hastalıkları, DM, sigara alkol alışkanlığı, kilo (şişmanlık) AF ve taşikardiler, valvular lezyonların zamanında düzeltilmesi ve tedavi	1. ACEİ + 2. Bb + 3. Küçük doz diüretik	1. Yeterli dozda diüretik 2. ACEİ 3. Bb 4. Spironolakton 5. Digoksin	1. Diüretik 2. ACEİ 3. Sprinolakton 4. Digoksin 5. Bb; kompanse olmuş ve sınıf-III’e gerilemiş 6. Bunlara refrakter ise özel girişim = Evre-D

(Khan MG: Cardiac Drug Therapy, sixth edition. Saunders Elseviers Science. 2003,p.288)

sonraki geç evrelerde ise korunma ana tedaviye sekon-
derdir. Çünkü ileri KY evrelerinde dekompanse KY'nin
ağır semptomatik manifestasyonları ve komplikasyon-
larının acilen kontrol edilmesi primer hedeftir.

KY'yi kötüleştiren tüm ilaçlar ve durumlar net ola-
rak tanımlanıp bunlardan etkin olarak korunmaya ça-
lışılmalıdır.

KY tedavisinin major ilaçlarının arasından Bb, ACEİ
veya ARB'ler tartışmasız mutlak temel ilaçlardır ("*ol-
mazsa olmaz ilaçlar*"), KY'nin her evre ve her fonksiyonel
sınıfında mutlak kontrindikasyonu yok ise bu tedaviler
verilmelidir, bu durumda kullanılmamaları ciddi tedavi
hatasıdır. Bunlarsız hastada etkili temel KY tedavisi ek-
siktir (yetersiz tedavi).

Tamamlayıcı ilaçlar; diüretikler, digoksin, aldosteron
antagonistleri, ve vazodilatörler (hidralazin ve izosor-
bid dinitrat) seçilmiş durumlarda kullanılır ve zeminde
temel ilaçları almakta olan hastalara belirli koşullarda
ilave edilirler. Bunlar, sıvı retansiyonu olan veya mak-
simal medikal tedaviye rağmen (BB, ACEİ / ARB) halen
semptomatik hastalarda seçenek tedavileridir (*zorunlu
olmayan tedaviler*).

• **Not:** KY tedavisinin uzun- süreli stratejik planı, ya-
pısal kardiyak anormalliği geriye döndürecek tedavi
modelidir, aggressif olarak erkenden gerçekleştiril-
melidir.

AHA KY Evrelendirmesine göre Kronik KY Tedavisinde Başlangıçtaki Yaklaşım: Tedavi hedefinin Belirlenmesi

- **Evre –A'da;** tedavinin primer amacı, risk faktörleri-
nin önlenmesi ve tedavisidir.
- **Evre –B'de** de, yaklaşım aynıdır: Klinik kötüleşme-
nin önlenmesi (Evre –C'ye ilerlemesi) ve risk faktör-
lerinin tedavisi. Bu hastalar risk faktörlerinden iliş-
kisiz, Bb, ACEİ, tercihen bunların kombinasyonunu
almalıdır.
- **Evre –C,** akut dekompanseasyonun birçok kez kötü-
leşmesinin en sık ve ana sebebi sıvı yüklenmesidir.
Sıvı ve tuz kısıtlaması ve diüretikler temel tedavi-
dir, ancak bunlar yaşamı uzatmazlar; ancak çeşitli
komplikasyonlara sebep olurlar.

Ancak diüretiklerin mantıksız, gelişigüzel ve
etkili sıvı kısıtlanması olmadan, birlikte ACEİ alma-
dan kontrolsüz kullanımı, Evre –C tüm hastalarda
KY'yi sıklıkla kötüleştirir. Düşük debi bu hastalarda
büyük problemdir, fakat KY'nin son evresine yakla-
şana kadar bunun klinik belirtileri çok belirgin de-
ğildir (Evre –C'nin sonu ve Evre -D).

Genel olarak, KY için tüm korunma ve tedavi model-
leri, değişik yaygınlıkta olsa dahi tüm hastalara uygu-
lanmalıdır, çünkü KY hastasına her evrede farklı düzey-
lerde yoğun veya koruyucu bakım gerekir.

EVRE -A: Yapısal anormalliği olmayan KY riski yüksek hastalar.

Bu evrede hastalar sağlıklı olup herhangi bir kardi-
yovasküler yapısal anormallikleri yoktur. Bu hastaların
tek problemi KY gelişme riskinin yüksek olmasıdır.

Temel yaklaşım; ventriküler remodeling riski yüksek
asemptomatik hastaların taranması ve altta yatan her kli-
nik hastalığın (genellikle KAH'ın klasik risk faktörleri)
tedavi edilmesidir (hipertansiyon, diabetes, hiperkoleste-
rinemi, alkol bağımlılığı, sigara alışkanlığı, obezite gibi).

Markası bulunmayan tüm koruyucu önlemler bir
müddet uygulanmalı (yaşam şekli değişikliği, düşük
sodyum, düşük kolesterol diyeti, egzersiz ve eğitim).

Bu evrenin tedavisinin son hedefi: SV remodelingine
karşı korunma ve KY semptomları başlamadan erken
davranıp önlemektir.

- **Evre –A'da kalp hastalığından korunmak için patolojik
hedefler:** Atriyal veya ventriküler hipertrofi, dilatas-
yon veya diastolik disfonksiyon meydana gelmesini
önlemektir.
- **Nihai hedef:** SV'yi korumak ve SV boşluğunda her-
hangi bir remodelingi önlemektir, remodeling, kar-
diyak hasarın klinik tablo ile ilgili en önemli ve son
sonucudur (Bölüm-1.4).
- **Strateji;** sağ ve sol atriyum, sağ ventrikül, pulmoner
damarlar ile pulmoner ve sistemik akımda herhangi
bir remodelingi (yeniden biçimlenmeyi) önlemektir.
Bunun sebebi, primer SV sistolik ve diastolik fonk-
siyonlarının, sistemik dolaşım/pulmoner sistem ile
sol / sağ kalp boşluklarının anormal sürekli akım ve
basınç değişikliklerinden (düşüş ve yükselişleri) di-
rek etkilenmesidir.

- Bu anlayışa göre, mitral regürjitasyonunun rutin
ekokardiyografide en sık görülen fonksiyonel bulgu
olması, sol dal bloğunda (SDB) çoğunlukla yapı-
sal bozukluğu yansıtmaması (özellikle sol aks deviyas-
yonu eşlik ediyorsa) gerekir.

Buna göre MR (mitral regürjitasyonu) bulunan tüm
hastalar Evre –B KY düşünülmelidir. Bu hastalarda SV
remodelingine sebep olacak her sebep dikkatle araştırıl-
malıdır.

Buna göre Evre –A'da genel yaklaşım ve tedavi; di-
yetin düzenlenmesi, obezitenin önlenmesi ve tedavisi
hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyinin kontrolü,
diabetes ve kronik böbrek yetersizliğinden korunma ve
etkin tedavisi.

EVRE – A: Kalp Yetersizliği

KY gelişimi ile kuvvetle ilişkilendirilmiş durumlardan
dolayı KY gelişme riski yüksek hastalardır.

- **Örnekler;** sistemik hipertansiyon, KAH, diabetes mel-
litus, kardiyotoksik ilaç kullanma hikayesi olanlar.

Evre- A KY gelişme riski yüksek hastalarda AHA tavsiyeleri (AHA/ACC-2005 KY Kılavuzu):

- **Sınıf-I tavsiye:** Uygulanan girişim ve tedavinin faydalı, yararlı ve etkili olduğunu gösteren kanıtlar ve/veya genel fikir birliği vardır; kısacası bu edaviler uygulanmalıdır.
- 1. KY gelişme riski yüksek hastalarda; sistolik ve diastolik hipertansiyon kontrol edilmeli, lipid bozukluğu tedavi edilmelidir. Diabetik hastalarda ise kan şekeri kontrol edilmelidir.
- 2. KY riskini artıran davranışların yasaklanması tavsiye edilmektedir: Sigara içilmesi, aşırı alkol tüketimi ve yasadışı ilaçların kullanımı gibi.
- 3. Supraventriküler taşiaritmilerde ventrikül ritmi kontrol altına alınmalı veya sinüs ritmi sağlanmalıdır.
- 4. Tiroid hastalıkları tedavi edilmelidir.
- 5. KY'nin semptom ve bulguları periyodik sağlık değerlendirmelerinde araştırılmalıdır. Bilinen koroner arter hastalığı bulunanlarda günümüz kılavuzlarına uygun sekonder korunma uygulanmalıdır.
- 6. Kardiyomiyopati aile hikayesi olanlar veya kardiyotoksik girişim uygulananlarda SV fonksiyonları (SVEF) noninvazif tayin edilmelidir.
- **Sınıf-IIa tavsiye:** Kanıt ve görüşler, uygulamanın faydalı olduğu yönünde ağırlık kazanmıştır, kısacası; güçlü klinik gerekçelerle uygulanabilir, faydalı olabilir.
- KAH hikayesi, DM, veya kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili hipertansiyon bulunan KY gelişme riski yüksek hastalarda ACEİ, ARB kullanılması KY'den korunmada yararlı olabilir.

EVRE –B: Asemptomatik SV Remodelingi

Tanımı: KY semptomlarını hiç göstermeyen, KY gelişmesi ile kuvvetle ilişkilendirilmiş, yapısal kalp hastalığı olan hastalar.

- **Örnekler;** sol ventrikül hipertrofisi veya fibrozu. SV dilatasyonu veya hipokontraktilitesi. Asemptomatik valvular kalp hastalığı. Geçirilmiş Mİ.

Bu evrede hasta düşük SVEF'sine (<%50) rağmen asemptomatiktir. Miyokard hasarı geçirmiş ve SVEF'si düşük asemptomatik hastalar seyrek değildir.

Hızlandırılmış PKG (ağrı başlangıcının 2 saati içinde) ile AMİ'nin başarılı reperfüzyonu sonucunda infarktüs süreci erken sonlandırılan hastalar veya direk stentleme ile rekanalize KAH lezyonları olan hastalar düşük EF'ye rağmen asemptomatik olduklarından halen fiziksel ve fonksiyonel olarak oldukça aktifler, bunların tedavi stratejileri: (1) Klinik kötüleşmeyi önlemek, (2) mortali-

TABLO 56. Asemptomatik KY Evre-B hastalarında tedavi stratejileri (2005-AHA KY Kılavuzu)

1. KY sebeplerini aramak ve tedavi etmek.
2. Asemptomatik durumu diyet, egzersiz ve ilaçlar ile idame ettirmek.
3. Presipite eden ve kötüleştiren faktörlerin önlenmesi ve tedavisi.
4. Hücresel düzeyde KY'nin ilerlemesinin önlenmesi.
5. ICD ile ani kalp ölümünün önlenmesi (?)
6. Ventriküler remodelingi diyet, egzersiz ve ilaçlar (Bb, ACEİ/ARB) ile geriye döndürmek.

te ve morbiditeyi azaltmak, (3) ventriküler remodelingi geri döndürmek olmalıdır (**Tablo 56**).

Yaklaşım ve Tedaviler

1. Değerlendirme: KY hastasının İlk vizitinde kalp yetersizliğinin sebepleri, SV disfonksiyonunun boyutu, ciddi aritmi ve ani ölüm riski veya kötüleşme olasılığı araştırılmalıdır (**Tablo 57**).

2. Yaşam şekli değişikliği ve eğitim: Asemptomatik KY hastalarının tedavi planında ilk adım yaşam şekli değişikliğidir: Düşük sodyum, düşük kolesterol diyeti, sıvı kısıtlaması (<2000 L/gün), sigara içmemek ve egzersiz.

- Hasta asemptomatik olduğundan ana hedef; hastanın korunma, hastalık ve hastalık süreci, semptom ve bulguların kötüleşmesi hakkında eğitilmesidir.

3. Farmakolojik tedavi (ilaçlar): Asemptomatik SV dilatasyonu veya hipertrofisi bulunan, özellikle önceden Mİ geçirmiş hastalara normal EF'de bile ACEİ ve Bb verilmesi temel tedavidir. ACEİ ve Bb'ler mortaliteyi düşürür, SV remodelingini önler, geciktirir veya geriye döndürür.

TABLO 57. KY hastalarında başlangıçtaki değerlendirmenin hedefleri

1. KY'nin klinik ciddiyeti hikaye ve fizik muayene ile değerlendirilmesi.
2. Kardiyak yapı ve fonksiyonun değerlendirilmesi.
3. KY'nin etyolojisini belirlemek.
4. Koroner hastalık ve miyokardiyal iskeminin tayin edilmesi.
5. Öldürücü aritmilerin araştırılması.
6. KY'yi kötüleştiren faktörlerin tanımlanması.
7. Tedaviyi etkileyen komorbidlerin tanınması.
8. Tedavi ve önlemlere bağlılık ve kompiyans (uyum) engellerinin tanımlanması.

Düşük kalp debisi ve konjesyona karşı uygun tedavi ile KY hastası uzun süre asemptomatik ve fonksiyonu normal kalabilir, özellikle kardiyomiyopati başlamadan önce düzenli ve iyi egzersiz yapanlarda bu tedavilerin faydası maksimumdur.

ACEİ'ler, KY gelişme ve hastaneye yatış sıklığını asemptomatik SV disfonksiyonunda (SVEF $\leq$ 0.35) anlamlı azaltmıştır.

Bb'ler KY'de ikinci en önemli ilaçlardır. Birlikte diyabet, periferik arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olsa dahi tavsiye edilmektedir. Ancak, İstirahatte bacak iskemisi olanlar veya tekrarlayan hipoglisemik atakları olan diabetiklerde dikkatle kullanılmalıdır. Belirgin bradikardisi (<55/dk) veya hipotansiyonu (sistolik kan basıncı <80 mmHg) olanlarda özel dikkat edilmelidir. Aktif bronkospazmı olan astmada Bb'ler önerilmemektedir.

Sıvı retansiyonu olmayanlarda diüretikler Evre –B hastalarda ilk sıradaki ilaçlar değildir. Sıvı yüklenmesi önlenabiliyorsa düşük sodyum diyeti ve sıvı kısıtlanması ilk sıradaki tedavidir. Düşük dozda diüretik intermitan olarak gerekebilir. Atriyal aritmi gelişmedikçe digoksin indike değildir (özellikle hipotansiflerde ventrikül hızını kontrol etmek için).

ACEİ ve Bb'lerin faydası mortalite ve morbiditeyi benzer şekilde azaltır, hastalara bu tedaviler faydanın kanıtlandığı çalışmalarda dozlar da verilmelidir (Bölüm 1.2 ve 2.6).

4-KY hastalarında Revaskülarizasyon:

KAH ekokardiyografide lokalize duvar hareket bozukluğu olarak kendini gösterir.

Normal perfüzyon ve miyokardiyal PET'de normal glikoz kullanan disfonksiyonel segment sersemlemiş miyokardı (stunning; tembel) düşündürmelidir. Azalmış perfüzyon ve korunmuş glikoz kullanımı hiberne olmuş miyokardı düşündürmelidir.

SV disfonksiyonu olan hastaların mortalitesi açık kalp cerrahisi sırasında daha yüksektir. Dolayısı ile bu hastalarda miyokardiyal perfüzyon ve canlılığın değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (**Tablo 58**); böylece belirlenen kurtarılabilecek hastalar, miyokardiyal fonksiyonu ACBG'den fayda görüp iyileşecek olan hastalardır.

- Noninvazif testlerde kronik KAH ve SV disfonksiyonu bulunan hastalarda, saptanan miyokardiyal canlılık ve revaskülarizasyonu sonrası düzelmiş yaşam beklentisi arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur.

Miyokardiyal canlılığı tanımlanmış hastalarda yıllık mortalite; medikal tedavi ile %16, buna karşılık ACBG ile sadece %3.2'dir. Ölüm riski revaskülarizasyon ile %79.6 rölatif azalmış, bu revaskülarizasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Canlılığı bulunmayan hastalarda, yıllık mortalite

TABLO 58. Miyokardiyal canlılığı en iyi gösteren testler

Miyokardın canlılığını test etmenin üç yolu vardır:

miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE), dobutamin ekokardiyografi (DE) ve talyum sintigrafisi (TI- 201).

- En iyi konkordans MKE ve TI- 201 arasında bulunmuştur; miyokardiyal hibernasyonu araştırmada ve fonksiyonun düzelmesini öngören heriki metodun da benzer yüksek sensitivite fakat düşük spesifitesi vardır.
- Önemli olarak her üç teknik de global ventriküler fonksiyonunda anlamlı düzelme bulunan tüm hastaları tanıyabilmektedir.

DE sırasında kullanılan bifazik cevap, TI- 201 ile konkordansdır (DE %56 ve MKE ve DE arasında %67). Dobutamin infüzyonu sırasında herhangi bir düzelme canlılığın işaretidir, konkordans DE ve TI- 201 ve KE'nin herikisi arasında artmaktadır (sırası ile %66 ve %72).

- Yakın geçmişteki diyastol sonu duvar kalınlığı (E-DDK) değerlendirilmiştir; bu yolla DE iyileşmeyi öngörmede daha faydalı olabilmektedir.

Şayet hastanın E-DDK'si < 5-6 mm ise fonksiyonun düzelme şansı minimaldir; tersine şayet değerlendirilen E-DDK $\geq$ 5-6 mm ise, ACBG sonrası duvar hareketinin düzelme şansı $\geq$ %50'dir.

(2005-AHA-KY Kılavuzu)

medikal tedaviye göre anlamlı fark göstermemiştir (revaskülarizasyonla %7.7 ve medikal tedavi ile %6.2).

SV fonksiyonun revaskülarizasyon ile geriye dönme potansiyeli, belirsiz olabildiğinden, perioperatif riskleri ya da uzun dönem prognozunun gerçek düzelmesi revaskülarizasyona giden hastalarda daha ağır basmaktadır, daha önemlidir. Semptomların düzelme ve kötüleşmenin önlenmesinin yanında, KY Evre –B hastalarda bir diğer problem, ciddi ve muhtemel fatal aritmilerdir.

İskemik kardiyomiyopatide ani kalp ölümünden Primer korunma:

Yakında Mİ ve ACBG geçirmiş hastalar olaydan sonra erken takılan ICD'den anlamlı fayda bulmamıştır. Fayda, indeks Mİ'den >1 ay sonra ICD takılan düşük EF'li hastalarda görülmüştür (Bölüm 1.7).

Dolayısı ile, önceden Mİ geçirmiş ve ileri SV disfonksiyonu olan hastalarda profilaktik ICD yaşam beklentisini düzeltmiştir.

Malin ventriküler aritmilerin ICD ile yok edilmesi mortaliteyi düşürmüş ve gelecekte KY kötüleşmesini önlemiştir, ancak tekrarlayan ICD şokları daha sık tekrar hastaneye yatışa neden olmuştur.

Kılavuzlar: Evre –B KY hastaları asemptomatik olduğundan, ICD'nin hedefi ani kalp ölümünü önlemektir.

- ICD iskemik kardiyomiyopatide, post-Mİ en az 40 günde, EF'si $\leq$ %30, NYHA fonksiyonel kapasitesi kronik OMT (optimal medikal tedavi) ile sınıf I has-

TABLO 59. Kalp yetersizliğini presipite eden faktörler

1. Enfeksiyon.
2. Bradi- veya taşiaritmi.
3. Akut koroner sendrom
4. Fiziksel veya emosyonel stres.
5. Pulmoner embolizm.
6. Yüksek debi durumları: Anemi, tirotoksikoz, Paget hastalığı, gebelik, beriberi, arteriovenöz fistül.
7. Kardiyak enfeksiyon ve inflamasyon (infektif endokardit, miyokardit).
8. Komorbidler (karaciğer, böbrek, tiroid, solunum yetersizliği).
9. Kardiyak toksin (kemoterapi, kokain, alkol gibi).

talarda bile indikedir (*sınıf IIa indikasyon*; takılması mantıklıdır; kanıt ve görüşler fayda / etkinlik lehine).

- ICD noniskemik kardiyomiyopati ve EF $\leq$ %30, NYHA fonksiyonel kapasitesi kronik OMT ile sınıf I olan hastalarda düşünülmelidir (*sınıf IIb*; fayda / etkinliği kanıtlar ve görüşler ile çok az saptanmıştır).
- Düşük EF'ye rağmen stabil ve asemptomatik hastaların herhangi bir presipite eden faktör ile kötüleşme veya dekompanseasyon riski yüksektir.

Presipite eden Faktörlerden korunma ve tedavisi:

Evre –B ve –C'deki kompanse durum, herhangi bir presipite eden faktör bu hastalardaki son derece hassas klinik dengenin üzerine dokununca hızla değişebilir, kötüleşebilir. Bu kritik durum, asemptomatik hastalarda presipite veya kötüleştiren faktörlerin herbirisinden agresif korunmanın neden ikinci en önemli tedavi stratejisi olduğunun sebebidir (**Tablo 59**).

Amaç; hastaları mümkün olduğunca uzun süre asemptomatik tutmaktır (başarılabilir hedef).

- **AHA-2009 kılavuzu** KY'yi presipite eden başlıca faktörler şu şekilde belirlemiştir: (a) akut koroner sendromlar / koroner iskemi; (b) ciddi hipertansiyon; (c) atrial ve ventriküler aritmiler; (d) enfeksiyonlar; (e) pulmoner emboli; (f) tıpsal tedavi ve diet uyumsuzluğu; (g) böbrek yetersizliği

Kardiyak yapısal anormallikler:

Ventriküler remodelinge sebep olacak altta yatan hastalığın düzeltilmesi önemlidir (KAH, aritmiler, alkol, gibi), bu şekilde SV remodelingi geriye döndürülebilir veya hastalık progresyonu durdurulabilir.

Bb tedavinin SV remodelingini geriye döndürdüğü'nün kanıtları gösterilmiştir.

SV remodeling SV dilatasyonu ve hipertrofisi olup SV sistolik fonksiyonuna zarar verir ayrıca MR'ye sebep olarak kalbin sistolik performansını daha da azaltır; geç

TABLO 60. SV remodelinginin geriye döndürülebildiği durumlar

1. Viral kardiyomiyopati.
2. Post-partum kardiyomiyopati (bazan).
3. Atriyal fibrilasyonun oluşturduğu kardiyomiyopati.
4. Aort stenozu ile SV hipertrofisi.
5. Mitral regürjitasyonu ile dilate olmuş SV.
6. Alkolün sebep olduğu dilate kardiyomiyopati.
7. Metabolik sendromda dilate olmuş SV.
8. Uzun süre kontrolsüz devam eden hipertansiyona bağlı SV hipertrofisi.
9. Stresin- meydana getirdiği kardiyomiyopati.
10. Taşikardinin yönettiği kardiyomiyopati.
11. Beslenme eksikliği: Beriberi, selenyum eksikliği.
12. Metabolik sebepler: Hipokalsemi, hipofosfat.
13. Endokrin bozukluklar: Hipo- ve hipertiroidizm.

prognozu kötüleştirir; mortalite yükselir, yaşam beklentisi düşer ve KY gelişimi artar, KY ile yeniden hastaneye yatış sıklaşır, fatal / nonfatal aritmi sıklığı ve aritmi mortalitesi yükselir. SV dilatasyonunu geriye döndürülmesi (**Tablo 60**) uygulanan tedavilerin primer hedefidir (Bb, ACEİ, ARB, AA ve kombinasyonları, CRT). SV dilatasyonu geçici olabilir ve birkaç ay sonra kaybolabilir.

KY Semptomları Olmayan Yapısal Kardiyak Anormalliği olan (Evre B) veya SV Remodeling Hastalarında 2005- AHA/ACC KY Kılavuzu Tavsiyeleri

Sınıf-I tavsiye: Bu tedaviler uygulanmalıdır.

1. SVEF'si veya KY bulunması ile ilgisiz geçmişte Mİ hikayesi bulunan tüm hastalara EF ve KY bulunmasından ilgisiz olarak Beta- blokerler ve ACEİ'ler verilmelidir.
2. Beta- blokerler, Mİ hikayesi olmayan, Y semptomları olmayan ve düşmüş SVEF'si olan tüm hastalarda indikedir.
3. ACEİ, Mİ geçirmemişse bile, SVEF'si düşmüş ve semptomları bulunmayan hastalarda kullanılmalıdır.
4. ARB, ACEİ'yi tolere edemeyen, post-Mİ KY olmayan SVEF'si düşük hastalara verilmelidir.
5. AMİ'den sonra KY gelişmeyen hastalar, ilgili kılavuzlardaki gibi tedavi edilmelidir.
6. Kronik stabil angina pektoris kılavuzundaki gibi KY semptomları bulunmayan hastalara indike ise koroner revaskülarizasyon önerilmelidir.
7. Hemodinamik olarak anlamlı valvular stenozu veya regürjitasyonu olan KY semptomları bulunmayan hastalara ilgili kılavuzlara göre kapak değişimi veya tamiri önerilmektedir.

Sınıf- IIa tavsiye: Faydalı olabilir.

1. KY semptomu olmayan hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisinde ACEİ veya ARB kullanılması faydalı olabilir.
2. SVEF'si düşük ve KY semptomları olmayan ACEİ intoleransi bulunan hastalarda ARB'ler faydalı olabilir.
3. SVEF<%40, post-Mİ en az 40 gün geçmiş, ve OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf- I olan iskemik kardiyomiyopatide ICD takılması akılcı bir yaklaşımdır (yaşam beklentisi çok fena olmayan, iyi fonksiyonel kapasite ile 1 yıldan fazla olanlarda).

EVRE –C: Semptomatik KY

Tanımı; hastada altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkilendirilmiş, geçmişte veya halen KY semptomları vardır.

- **Örnekler:** Sol ventrikülün sistolik disfonksiyonuna bağlı dispne veya yorgunluk.
Geçmişteki KY semptomları için tedavi alan asemptomatik hastalar.

- Evre –C' de KY'nin klinik semptom ve bulguları bulunur.
Tedavi stratejisinin hedefi; altta yatan hastalıkları tedavi ederek, kötüleştiren sebepleri yok ederek KY'nin kötüleşmesini önlemek ve mortalitesini düşürmektir.

Evre –C hastasının klinik spektrumu: (1) minimal semptomatik, muayenehaneye ve poliklinikte takip edilebilen iyi kompanse olmuş KY hastaları, (2) ilk kez dekompanse olmuş (yeni ADKY) hastaneye yatırılan hastalar, (3) Dekompanse KY, sıklıkla tekrarlayan hastalardır (kronik KY), (4) KY kliniğinde takip edilen çok düşük EF'li kronik kompanse KY hastası.

Evre –C tedavi yaklaşımları:**İyi kompanse KY'nin ayakta, hastane-dışında takibi:**

Hastanın hikayesi ve fizik muayenesine göre, KY'nin gözlenen semptom ve bulguları; sıvı retansiyonu veya düşük kalp debisine bağlı olarak (hipoperfüzyon) iki grupta toplanır.

Sıvı retansiyonu, sıklıkla KY'nin en erken bulgu veya semptomu olup hastanın acilen doktora gitmesini sağlar.

Farklı organların sıvı retansiyonu farklı semptom ve bulgulara sebep olur; nefes darlığı (akciğer konjesyonu ve ödem), batında sağ- üst kadranda dolgunluk veya ağrı, güçsüzlük (karaciğer konjesyonu), şişkinlik hissi (mezenterik ödem), az miktarda yemekle erken doyma

(midede ödem), abdominal bölgede ağırlık (hepatomegali, abdominal duvarın sıvı ile infiltrasyonuna bağlı) gibi.

Yetersiz kalp debisi veya hipoperfüzyon aşağıdaki klinik tabloda düşünülmelidir: Generalize hipoperfüzyona bağlı; azalmış egzersiz toleransı, erken yorulma, güçsüzlük, cansızlık, “kendini iyi hissetmeme hissi”.

Hipoperfüzyon anginayı şiddetlendirebilir (miyokardiyal hipoperfüzyon) veya serebral hipoperfüzyona bağlı senkop, presenkop veya baş dönmesi, göz kararmasına sebep olabilir.

Dekompanse KY'de Sıvı Tutulması

® Pratik yaklaşım: Bacak ödemi veya ralleri olmayan hastalarda sıvı retansiyonunun saptanması:

İyi tedavi edilmiş KY hastaları veya KY'nin erken evresindeki hastalarda KY'nin geleneksel bulgularının görülmesi seyrek (akciğerlerde raller ve bacak ödemi).

- Dekompanse KY'yi en erken öngören bulgu; idame dozunda Coumadin almakta olan hastalarda artmış INR'dir (İnternational normalized ratio).

Hasta tamamen asemptomatik iken 2-3 gün içerisinde dekompanse olabilir, hastaneye yatışı gereken ADKY gelişmeden ve bacak ödemi oluşmadan önce hastanın batin boşluğunda 5 litre sıvı toplanması gerekir. Bu sırada batin duvarı sıvı infiltre olduğundan kalınlaşmıştır.

Kalp yetersizliğinin her fazında, sıvı konjesyonunun durumu farklı organlarda ve bölgelerde değerlendirilmelidir (sırası ile sıvı retansiyonunun yaygınlığını tayin etmek veya tedavi sonrasında tedavinin başarısını değerlendirmek için) (Tablo 61).

Fizik muayenede konjesyonun klinik bulguları olmayanlarda, sıvı retansiyonunun erken semptomları dikkatle sorgulanmalıdır (Tablo 62). Diğer semptom-

TABLO 61. Sıvı retansiyonunu araştırmak

SVEF'si oldukça düşük hastalarda, fizik muayene bacak ödemi görülemeyebilir. Sıvı nerededir?

1. **Asit:** Hastada bacak ödeminin önce 5L sıvı tutulabilir.
2. **Abdominal duvar:** Sıvı retansiyonu ile, abdominal duvar sıvı ile kalınlaşmıştır. Pozisyon ile değişebilmekte. Tedavi ile yavaşça kaybolmaktadır.
3. **Presakral bölge:** Sıvı retansiyonunun major kaynağıdır, özellikle uzun gece uykusundan sonra.
4. **Uyluk (but):** Sıvı retansiyonunun major bölgesi.
5. **Ayakbileği:** Sıvı retansiyonunun son ve en geç bölümüdür.
6. **Genital bölge:** Erkeklerde skrotal ödem, kadınlarda ise labial ödem.
7. **Plevral efüzyon.**
8. **Kol:** Heriki kolun arka tarafı özellikle uzun süre yatakta kalan hastalarda sıvı ile doldurulabilmektedir.

TABLO 62. Sıvı retansiyonunun en erken semptomları

- İştah kötü mü?
- Kötü ise o zaman karaciğer konjesyonu vardır (ayırıcı tanı: Prerenal azotemi, renal yetersizlik gibi).
- Hastada şişme hissi veya az yemekten sonra hızla doyma (midede dolgunluk)?
- Mezenterik ödeme bağlı ilaçlar ve yiyeceklerin kötü emilimi.
- Enerji eksikliği, kuvvetsizlik hissediyormu?
- Karaciğer konjesyonu (ayırıcı tanıları: Böbrek yetersizliği, hipotiroidizm, düşük kalp debisi, mental depresyon).
- Hasta işini yaparken nefes alırken efor sarfettiğinin farkında mı?

Akciğerler sıvı ile dolmaya başladığından dolayı sertleşmiştir.

lar, ventriküler trombus bulunanlarda embolik olaylara bağlı olanlardır.

KY'nin erken evresinde sıvı retansiyonunun semptom ve bulguları ağırlıktadır (**Tablo 62**), daha sonraki evrede ise iyi tedavi edilen ve aşırı sıvı retansiyonu olmayan hastalarda düşük kalp debisi veya hipoperfüzyonun semptom ve bulguları daha üstündür.

Fizik Muayene: Hastaneye yatışlar sırasında hastadaki sıvı retansiyonunun yaygınlığının tedavi ile kaybolmasını değerlendirmek için hasta hergün muayene edilmelidir.

- İlk kez teşhis edilmiş, asemptomatik veya hafifce semptomatik, iyi kompanse olmuş hastayı tedavi etmek; hasta ayaktan doktor muayenehanesinde takip edilirken, yaşam şekli değişikliği, diyet hakkında hasta eğitimi ve ilaçlar ile hasta desteklenmelidir (**Tablo 63**).

TABLO 63. Evre-C KY'de tedavi

1. **Alta yatan etyolojilerin tedavisi:** Hipertansiyon, diyabet, KAH, reversibl kardiyomiyopati.
2. **Kötüleştiren faktörlerin yok edilmesi:** Alkol, sigara, tuzlu yiyecekler, fazla sıvı alımı, kontrol edilmeyen atrial veya ventriküler aritmiler.
3. **Yaşam şekli değişikliği:** Alkol, sigara yasak, egzersiz, düşük sodyum, kolesterol diyeti, sıvı kısıtlaması, zayıflama programı.
4. **Fonksiyonel kötüleşmeyi önleyen ilaçlar:** ACEİ, Bb.
5. **Mortaliteyi azaltan ilaçlar:** ACEİ, BB, ARB, AA, İSDN (hidralazin ile).
6. **Semptomları kontrol eden ilaçlar:** Bb, ACEİ, ARB, Digoksin, diüretikler.
7. **Yasaklanan ilaçlar:** Antiaritmiklerin çoğu, kalsiyum-kanal blokerlerinin çoğu, tiyazolidinler, nonsteroidal antiinflatuarlar, trisiklik antidepresanlar, antihistaminler, "herbal ilaçlar" (efedrin Ma huang) ve tiyazolidin grubu antidiabetikler.

İSDN: Isosor bid dinitrat. (2005 Aha/ACC KY Kılavuzu)

KY semptomları halen bulunan veya geçmişte olan SVEF'si düşük hastalarda

2005- ACC/AHA KY Kılavuzu Tedavi Tavsiyeleri

Sınıf-I Tavsiyeler

1. SVEF'si düşmüş ve sıvı retansiyonu bulunan geçmişte ve halen semptomları olan KY'de diüretik kullanımı ve tuz kısıtlaması indikedir.
2. Kontrindikasyon olmadıkça bu hastaların hepsine ACEİ tavsiye edilmelidir.
3. Beta- blokerler, SVEF'si düşmüş ve KY semptomları bulunan stabil KY hastalarına kontrindike olmadıkça, mortaliteyi azalttığı gösterilen 3 tanesinden biri (bisoprolol, karvedilol, yavaş salımlı metoprolol süksinat) tavsiye edilir.
4. ARB'ler, KY tedavisi için onaylanmıştır. Halen ve evvelden semptomları olan SVEF'si düşmüş KY'de ACEİ intoleransı bulunanlarda tavsiye edilir.
5. SVEF'si düşmüş geçmişte ve halihazırda semptomlu bu hastalarda, hastanın klinik durumunu ters etkilediği bilinen ilaçlar kesilmelidir (NSAİ'ler, antiaritmikler, ve kalsiyum antagonistlerinin çoğu gibi).
6. Egzersiz eğitimi, ambulator bu hastaların klinik durumunu düzelterken faydalı ilave yaklaşımdır.
7. ICD, sekonder korunmada tavsiye edilir; kardiyak arrest, VF veya hemodinamiyi bozan VT'si olan Evre- C hastalarda Yaşam beklentisini uzatmaktadır (sekonder korunma tavsiyesi).
8. ICD, Post-Mİ en az 40 gün geçmiş, SVEF $\leq$ %30, kronik OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel kapasitesi -II veya -III semptomları olan iskemik kardiyomiyopati hastalarında, iyi fonksiyonel kapasitede yaşam beklentisi >1 yıl ise, ICD ani kalp ölümü ile total mortaliteyi düşürmüştür (Primer korunma tavsiyesi).
9. CRT, SVEF $\leq$ %35, sinüs ritminde, OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel sınıfı -III veya ambulator sınıf-IV hastalarda ekokardiyografide kardiyak dissenkroni var ve bunun işareti olan EKG'de sol dal bloğu ve sinüs ritminde olan hastalarda QRS süresi >0.12 ms ise kontrindike olmadıkça CRT takılmalıdır.
10. AA (Aldosteron antagonisti) ilave edilmesi, orta - ağır KY semptomları ve düşük SVEF'si olan seçilmiş hastalarda, korunmuş renal fonksiyonları bulunan ve potasyum konsantrasyonu normal hastalarda iyi monitorize edilmek koşulu ile verilmesi akılcı bir yaklaşımdır. Kreatinin <2.5/2.0 mg/dL (erkek/kadın), potasyum < 5.0 mEq/L olmalıdır.

Renal disfonksiyon veya hiperkaleminin takip edilemeyeceği durumlarda AA kullanılmamalıdır (riskleri faydasına ağır basmakta).

Sınıf-IIa Tavsiyeler

1. ARB'ler, SVEF'si düşük ve hafif orta KY'de, ACEİ'lere alternatif olarak, veya özellikle başka bir

gerekçe nedeni ile ARB almakta olanlarda tedavide birinci-sırada kullanılmaları makuldur.

2. Dijital, KY ile hastaneye yatışı azaltmak için SVEF'si düşük, semptomlu KY hastalarında faydalı olabilir.
3. Hidralazin ve nitrat, ACEİ, Beta- Bloker almakta olan ve semptomları devam eden düşük SVEF'li semptomlu KY hastalarında, bu kombinasyonun tedavide ilave edilmesi makul bir uygulamadır.

Farmakolojik Tedavi

Hastalar Bb, ACEİ ve CRT ile daha uzun yaşamaktadır, bu hastaların birçoğu ise son evre KY'ye ilerlemiş olarak gelmektedir.

- **Bu evrede birinci tedavi:**
 - (a) Fazla sıvının diüretikler ile uzaklaştırılması ve sıvı alımının kısıtlanmasıdır. Potasyum düzeyi, BUN ve kreatinin sıklıkla kontrol edilmesi gereklidir.
 - (b) İV vazodilatörler (nitroprussid, nitroglicerine) ADKY ve ilerlemiş KY'de düşünülmelidir (diüretikler ve standart oral tedaviler ile agresif tedaviye rağmen persistan ağır KY).
 - (c) Digoksin, özellikle atrial aritmisi olanlarda indikedir, buna rağmen yüksek toksisite riski taşırlar.
 - Daha yaşlı ve daha kötü hastalarda daha fazla ve daha yüksek dozda ilaca ihtiyaç olabilir. Bunlarda sıklıkla daha yeni ilaçların (aldosteron antagonistleri veya isosorbid gibi vazodilatörler) kullanımı gerekebilir; bundan dolayı bu hastalar daha fazla komplikasyon ve yan etkilere adaydırlar (ortostatik hipotansiyon, BUN veya kreatinin yükselmesi) (**Tablo 64**).
 - Bu fazda uygulanması önerilen iki strateji: (1) Daha fazla ilaç vermek veya (2) mevcutlardan birinin dozunun optimize edilmesidir, bu şekilde çoklu ilaç kokteylinin sık ve ciddi yan etkilerini engellenebilir.
- Günlük vizitler sırasında; günlük vücut ağırlığı, santral (pulmoner) ve periferik ödem özenle bakılmalıdır (ayakbileği, uyluk, presakral bölge, abdominal boşluk; asit, abdominal duvar ve kolların arka tarafı). Sıvı yüklenmesinin diğer belirtileri; karaciğer ve dalak büyümesi, hepato- juguler reflü, juguler ven şişmesi ve akciğerlerde raller dikkatlice aranmalıdır.

Ağır KY Tedavisinin Komplikasyonları

Bu evredeki KY hastası günde aldığı standart ilaçlar; Bb, ACEİ/ARB, diüretik, digoksin, ASA, nitroglicerine, statin, aldosteron antagonisti.

Çoklu ilaç tedavisi ve kompleks doz kullanımı-na bağlı olarak yan etkiler veya tedaviye uyumsuzluk oluşması, dozunun ayarlanmasına sıklıkla ihtiyaç olması veya bazen bir ilacın kesilmesinin gerekmesi gibi sorunlar tedavi sürecinde kendiliğinden meydana gelir.

Yükselmiş BUN ve Kreatinin: KY'nin ilerlemiş evrelerinde yaşayan birçok hasta bulunmaktadır. Bunlar-

TABLO 64. Evre-C KY hastalarının tedavisinin komplikasyonları

1. BUN ve kreatinin yükselmesi
2. Hipotansiyon
3. Baş dönmesi
4. Elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipo-hiperpotasemi)
5. Ko-morbidlerin stabilizasyonunun bozulması (diyabet, böbrek yetersizliği, KOAH gibi)

da renal fonksiyonu koruyarak yüksek dozlarda diüretik kullanarak optimal sıvı dengesini devam ettirmek gittikçe güçleşir. Genellikle hastaneye yatırılan hastaların %20'sinden fazlasında, diürezden sonra kreatinin 0.3 mg/dL veya orantısız %25 yükselir.

Renal fonksiyonunun kötüleşmesi semptomatik ve nöro hormonal tedaviyi kısıtlamakta ve hastanın daha uzun süre hastanede kalmasına sebep olur, daha yüksek oranda erken ölüm ve tekrar hastaneye yatışı öngörür. KY'nin geç evresinde, problem konjesyon için birçok defa hastaneye yatış ile yükselmiş kreatinin düzeyinden dolayı azalmış diürez ve diüretik kesilmesidir.

- **Günümüzde yükselmiş kreatinin ve BUN'nin tedavisi:** Diüretik dozunun devamlı düşürülmesi ve kesilmesi ile sıvı alımının serbest bırakılmasıdır.

• **BUN ve Kreatinin Yükselmesini Nasıl Tedavi Etmeli?**

- Birçok durumda bazal BUN ve kreatinin normalden yüksek veya hafif yükselmiş olan KY hastaları asemptomatik kalabilir. Bundan emin olmanın yolu; yeterli derecede kuru veya optimal doz diüretikten en fazla fayda görecektir hastaları tanımadır:
- BUN ve kreatinin bir kez yükselmeye başlayınca; (a) ilk tedavi stratejisi diüretik durdurmaktır. Şayet BUN/kreatinin oranı <%50 yükselmiş ve hasta konjesyonlu değilse. (b) Şayet BUN/kreatinin oranı >%50 yükselmişse ACE dozunun yarısını kesin, (c) %100'den fazla yükselmişse ACEİ'yi durdurun. (d) Şayet problem devam ediyorsa, ACE'yi ARB ile değiştirin.
- Hastanın semptomatik ve klinik olarak düzelmesi önemlidir.

Yükselmiş BUN ve kreatinin; diüretiklerin kesilmesini ve sıvı alımının serbest bırakılmasını gerektirir, ki bu önlemler sıvı retansiyonu olan hastalarda kontraindikedir. Bu grup hastada Nesiritid tedavisi (veya nitroglicerine) altında diüretik verilmesi BUN ve kreatinin yükseltmeden iyi diürez sağlar.

BUN ve kreatinin yükseltmeden idrar çıkışının UF ile artırmak: ADKY hastaların bazıları volum yüklenmesi ile tanınabilir; bunlarda renal yetersizliğin klinik belirtileri veya kabaca diüretik rezistansı olarak tanımlanan klinik tablo ortaya çıkabilir.

UF uygulayarak övolemiyi sağlamak yan etkilere sebep olmada daha erken hastaneden çıkışı sağlayabilir (≤ 3 gün).

UF uygulaması, mevcut semptom ve konjesyon rahatlayana kadar devam etmelidir. Sıvının uzaklaştırılması aggressiftir, ortalama uzaklaştırılan sıvı miktarı günde 8.6 ± 4.2 Litre, çıkışta ölçülen vucut ağırlığındaki ortalama azalma ise yaklaşık 6 kilogramdır (Bölüm 1.2).

Sıvı ve suda çözünen maddelerin uzaklaştırılması sonucunda beklendiği gibi hipervoleminin klinik semptom ve bulguları ile laboratuvar işaretleri sıklıkla hastaneden çıkışta düzelir (elektrolit bozukluğu ve kreatinin yükselmesine yol açmadan).

- UF'nin diğer önemli etkisi diüretik tedavisinde görülen aksine bu tedavi ile nörohormonal aktivitenin azalmasıdır; renin, norepinefrin ve aldosteron düzeylerinin düşmesi.

EVRE- D Kalp Yetersizliği

Tanımı; maksimal medikal tedaviye rağmen istirahat- te belirgin KY semptomları olan, ilerlemiş yapısal kalp hastalığı bulunan ve özel girişimlere ihtiyacı olan hastalar.

- **Hasta örnekleri;** hastaneye sık yatırılan ve hastaneden güvenle taburcu edilemeyen hasta. Hastanede kalp transplantasyonu bekleyen hastalar. Evde semptomlarının rahatlaması için mekanik do- laşım desteği ile devamlı İV destek tedavisi uygulanan- lar.

KY tedavisi için bakım evi gibi mekanlara (huzurevi, hastanın ölene kadar bakıldığı yerler) gönderilen has- talar.

Refrakter Son-Evre KY'de 2005 AHA/ACC Tavsiiyeleri

Hastanın refrakter KY bulunduğu düşünülmeden önce, teşhisin doğruluğu kanıtlanmalı; katkısı olan durumlar tanınmalı, standart tüm tedavi stratejilerinin optimal uygulandığından emin olunulmalıdır.

Sınıf- I Tavsiiyeler

1. Evre- IV refrakter KY hastasında Sıvı retansiyonu çok dikkatle tanımlanmalı ve kontrol edilmelidir.
2. Uygun ve seçilmiş hastalar transplantasyona gönde- rilmeli.
3. Refrakter hastaların, refrakter KY tedavisinde uz- manların bulunduğu KY programına gönderilmesi faydalıdır.
4. Tavsiye edilen tüm tedavilerin kullanılmasına rağ-

men ağır semptomları devam eden refrakter son- evre KY hastalarında, "yaşam- sonu bakımı" hasta ve ailesi ile tartışılmalıdır.

5. Refrakter son- evre KY İCD hastasında, inaktive (et- kisiz) defibrilasyon seçeneği hakkında bilgi alınma- lıdır (ICD kontrolü).

Sınıf-IIa Tavsiiyeler

1. Oldukça seçilmiş son- evre KY hastalarda LVAD (left ventricle assist device; sol ventriküle yardımcı cihaz) kalıcı veya hedef tedavi olarak düşünölmeli (Medi- kal tedavi ile hesaplanan bir yıllık mortalite %50'nin üzerinde).

Sınıf- IIb, -III Tavsiiyeler

- IIb; tedavinin etkinliği ve faydası kanıtlar ve genel görüşle daha az saptanmıştır.
 - III; tedavi faydalı/etkili değildir, bazı hastalarda zararlı olabilir (kontrindike).
1. Son- evre refrakter KY ve semptomları devam eden hastalarda Pulmoner- arter kateteri takılması makul olabilir.
 2. Son- evre refrakter KY'de sekonder ağır mitral re- gürjitasyonunda kapak tamiri ve değişiminin etkin- liği saptanmamıştır.
 3. Son-evre refrakter KY'de semptomları hafifletmek için pozitif inotropik ajanların devamlı İV infüzyonu düşünölebilir.
 4. Noniskemik kardiyomiyopati ve son- evre refrakter KY'de parsiyel sol ventrikülektomi tavsiye edilme- mektedir.
 5. Refrakter son- evre KY'de rutin intermitan pozitif inotropik ajanların infüzyonu tavsiye edilmemelidir.

NYHA FONKSİYONEL SINIFLAMASI VE KY TEDAVİSİ

KY hastasının semptomlarının fonksiyonel sınıflaması her zaman yapılmalıdır. Kalp yetersizliği hastalarında, KY'nin etyolojisinden bağımsız olarak NYHA sınıflama- sı hastanın geç prognozunun anlamlı belirleyicisi olup, uygulanacak etkin tedavinin belirlenmesi ve sonuçları- nın değerlendirilmesinde de önemli bir parametredir.

NYHA Sınıflamasının Tanımı

- **Sınıf-I:** Hasta Maksimal oksijen tüketimi (MVO_2) > 20 mL/kg/dakika olan sıradan fiziksel aktivitede asemptomatiktir. *Kalp hastalığı bulunan hastada fiziksel aktivite kısıtlanmamıştır. Sıradan fiziksel aktivite yorgun- luğa, çarpıntı, veya göğüs ağrısına sebep olmaz.*
- **Sınıf-II:** MVO_2 16-20 mL/kg/dakika fiziksel aktivite- de hasta semptomatik. *Kalp hastalığı bulunan hastanın fiziksel aktivitesi hafifce kısıtlanmıştır, bunlar istirahatte rahatrlar. Sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı, nefesdarlığı ve anginal ağrıya sebep olur.*

TABLO 65. ESC- 2005 Sistolik SV disfonksiyonuna bağlı kronik KY'de verilmesi "Zorunlu" (mortalite ve morbiditeyi azaltan) ve semptomları hafifleten "Destek" tedavileri

NYHA SINIFI	YAŞAM BEKLENTİSİ/MORBİDİTE İÇİN GEREKLİ TEDAVİ	SEMPTOMLAR İÇİN DESTEK TEDAVİSİ
NYHA-I	• ACEİ'ye devam/intolerans varsa ARB. • Post-Mİ: AA'ya devam. • Post-Mİ: Bb ekle	Diüretiği azalt/kes
NYHA-II	• ACEİ birinci sıradaki tedavi. • ACEİ intoleransında ARB. • Bb ekle. • Post-Mİ: AA ekle	+/- Diüretik: Sıvı retansiyonuna bağlı.
NYHA-III	• ACEİ devam. • ARB ekle veya ACEİ intoleransında sadece ARB. • Bb devam. • AA ekle.	Halen semptomatik ise: +diüretik + dijital
NYHA-IV	• ACEİ devam. • ARB/ACEİ devam. • Bb (Beta-bloker) • AA (Aldosteron antagonisti)	+ dijital + diüretik. Geçici inotropik desteği düşün

(Eur Heart J 2005;26:15-40)

- **Sınıf-III:** MVO₂ 10- 15 mL/kg/dakika fiziksel aktivitede semptomatik. *Kalp hastalığı olan hastanın fiziksel aktivitesi belirgin olarak kısıtlanmıştır. Sıradan aktiviteden daha azı yorgunluk, çarpıntı, nefesdarlığı veya göğüs ağrısına sebep olmaktadır.*
- **Sınıf-IV:** İstirahatte veya MVO₂<10 mL/kg/dakika aktivitede hasta semptomatik. *Kalp hastalığı olan hasta dinlenmeden herhangi bir aktivite yapamamaktadır.*

NYHA fonksiyonel kapasite sınıfına göre ESC-2005 KY kılavuzunun önerileri ve tedavi algoritmi **Tablo 65'**da sunulmuştur.

NYHA Sınıf- IV, EF <0.30 KY'de Tedavi

ACEİ: ACEİ'ler ile mortalite esas olarak ilk 6 ayda anlamlı olarak düşmüştür, NYHA sınıflamasına göre FK (fonksiyonel kapasite), digoksin ve diüretik kombinasyonuna göre anlamlı olarak düzelmiştir (**CONSENSUS**).

Stabilize olmuş dekompanse NYHA Sınıf-IV hastalar ACEİ'lere (NYHA Sınıf- III'e gerilemiş), idame tedavinin ilaçları dahil edilmelidir. Bunlar:

- Kulp- diüretikleri, genellikle furosemid; oral 60-120 mg/gün.
- ACEİ; 20-40 mg Enalapril veya Lisinopril dozuna eş-değer.

- Beta- bloker; mutlak kontrindikasyonu yoksa Metoprolol veya (südsinat) Karvedilol.
- Digoksin; düşük dozlarda devam ettirilmeli. Düşük doz özellikle kadınlarda tavsiye edilmektedir (plazma komnsantrasyonu: 0.7-1 ng/dL). 0.25 mg yüksek doz, sıklıkla atriyal fibrilasyonda önerilmektedir. Bu durumda yaşlılarda da bile serum kreatinin normalse, ventrikül hızını <100/dakika devam ettirebilmek için yüksek doz gerekebilir (özellikle Beta-blokerler kontrol edilemeyen KY'den dolayı kısıtlanmışsa; dekompanse Sınıf- IV KY yerine digoksin verilebilir).
- Eplerenon; 25-50 mg/gün dozda kuvvetle tavsiye edilmektedir; şayet ülkemizdeki gibi bu ilaç tedarik edilemiyorsa Spironolakton 25-37.5 mg/gün kullanılabilir.

NYHA Sınıf- II ve III KY'de Tedavi

Tekli tedaviler (diüretik, digoksin, veya ACEİ), NYHA Sınıf-II, sinüs ritmindeki EF <%35 klinik KY olan hastalarda genellikle başarısızdır. Bu hastalara üçlü tedavi verilmelidir: Diüretik, digoksin ve ACEİ. Bu kombinasyonun yaşam beklentisini düzelttiği, tekrarlayan KY ile hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir (**SOLVD, VHeFT II**).

ACEİ'lerin kontrindike olduğu durumda ARB verilmektedir.

- Digoksin, diüretik ve ACEİ ile egzersiz performansı düzelmediği zaman, ACEİ dozu azaltılmalı ve birlik-

te intermitan oral nitrat verilmeli. Bu kombinasyonda kan basıncına dikkat edilmelidir; çünkü preloadtaki keskin düşüş presenkop veya senkop meydana getirebilir.

- Şayet sistolik kan basıncı >130 mmHg kalırsa presenkop gözlenmez, ACEİ dozu yükseltilmeli (hedef dozlar Kaptopril; 20-30 mg/gün, enalapril ve lisinopril; 20-40 mg/gün).
- Sınıf- II'de ACEİ ve digoksin ile gerekli olan Furosemid dozu yaklaşık 20-60 mg/gün.
- Şayet iskemik kalp hastalığı veya hipertansiyon birlikte ise Beta- bloker eklenmeli.

Sınıf- III, EF< %40 hastalarda Beta- bloker ve Aldosteron antagonist eklenmesi Sınıf- IV kompanse hastalardaki gibidir.

KRONİK KY'DE İLAÇ TEDAVİLERİNİN PRATİK KULLANIMI

Diüretik Tedavi

Diüretikler tubulusların spesifik bölgelerine etki ederek KY'de sodyum ve klorid reabsorbsiyonunu inhibe ederek sodyum retansiyonunu engeller (Bölüm 1.2). Bumetanid, furosemid ve torsemid Henle kulpuna etki eden diüretiklerdir (Kulp- diüretikleri). Tiyazidler, metolazon ve potasyum- tutucu (spironolakton gibi) ajanlar ise

Tubulusların distal bölümünde etki yapmaktadırlar.

Kulp- diüretikleri, filtre olan sodyumun ekskresyonunu %20-25'e kadar artırarak serbest su klirensi yükseltir, bunların etkinliği renal fonksiyonlar ciddi derecede bozulana kadar devam eder. Aksine, tiyazid diüretikleri fraksiyonel sodyum ekskresyonunu filtratta sadece %5-10 artırır. Böylece de serbest su klirensini düşürür, bozulmuş renal fonksiyonlarda (kreatinin klirensi<40 ml/dk) etkilerini kaybederler. Sonuçta; kulp diüretikleri KY hastalarının çoğunluğunda tercih edilen diüretiklerdir. Tiyazid diüretikler, hafif sıvı retansiyonu olan hipertansif KY hastalarında tercih edilebilir (çünkü bunlarda daha sürekli antihipertansif etki gösterirler).

Diüretikler (kulp- diüretikleri, tiyazidler ve metolazon); pulmoner konjesyon veya periferik ödem ile ortaya çıkan KKY'de semptomatik tedavide temeldir. Diüretik tedavi dispneyi ve egzersiz toleransını düzeltir.

- Tolere edilebiliyorlarsa her zaman Bb ve ACEİ'ler ile birlikte verilmelidir.

Potasyum- tutucu diüretikler; sadece, ACE inhibitörüne veya ağır KY'de ACEİ ve düşük doz spironolakton kombinasyonuna rağmen devam eden hipokalemiye verilmelidir. Renal disfonksiyon ve hiperkalemiye bağlı düşük dozlarda AA'yı bile tolere edemeyen hastalarda triamteren ve amilorid kullanılabilir.

TABLO 66. Diüretikler için tavsiyeler

Kulp- diüretikleri ve tiyazidler.

Her zaman ACEİ'ye ilave olarak verilmelidir.

Şayet GFR<30 mL/dk ise tiyazidler kullanılmamalıdır (kulp- diüretiklerine sinerjik olarak verilmemiştir).

Yetersiz cevap:

Diüretik dozunu yükselt.

Kulp diüretiğine tiyazid kombine ediniz.

Devamlı sıvı retansiyonunda; kulp diüretiğini günde iki defa verin.

Ağır kalp yetersizliğinde sık kreatinin ve elektrolit ölçümü yaparak metolazon ekle.

Potasyum-tutucu diüretikler; triamteren, amilorid ve spironolakton.

Sadece, ACEİ ve diüretik tedavi başladıktan sonra hipokalemi devam ediyorsa kullanın.

Bir hafta düşük dozda başla 5-7 gün sonra serum potasyumu ve kreatinini kontrol edin ve buna göre dozunu titre edin.

Potasyum stabil olana kadar her 5-7 günde bir tekrar kontrol edin.

(2005-ESC KY kılavuzu)

Bu durumda potasyum desteği genellikle etkisizdir. Potasyum- tutucu diüretiklerin kullanımı sırasında serum kreatinin ve potasyum düzeyleri yakından takip edilmelidir.

- **Pratik yaklaşım;** tedaviye başladıktan sonra değerler stabil olana kadar serum kreatinin ve potasyum düzeyi her 5-7 günde bir ölçülmelidir. Ondan sonra 3-6 ayda bir ölçülebilir.

ESC-2005 KY kılavuzunun tavsiyeleri Tablo 66'de sunulmuştur.

Hasta seçimi: Sıvı retansiyonunun kanıtları (çoğununda geçmiş hikayesi de var) bulunan hastaların tümüne yazılmalıdır. Diüretikler genellikle ACEİ ve Beta-blokerlerle kombine edilmelidir. Çok az KY hastası diüretiksiz kuru ağırlığında kalabilmektedir.

Tedaviye başlama ve sürdürme:

Tedavide en sık kullanılan diüretik tedavisi furosemidir. Bazı hastalar bu sınıfın diğer ajanlarına daha iyi cevap verebilirler (torsemid; emilimi daha üstün, etkisi daha uzun). Hastane-dışındaki hastalarda diüretikler genellikle düşük dozlarda başlanır; diüretik dozu, idrar çıkışı artıp vücut ağırlığı azalana kadar artırılır (genellikle 0.5-1.0 kg/gün). Vücut ağırlığı kaybını ve aktif diürezi sürdürebilmek için, dozun sıklığı (günde iki defa) ve miktarını daha da artırmak gerekebilir.

- Diüretik tedavisinin en son hedefi: Sıvı retansiyonunun yükselmiş JVB ve periferik ödem gibi kanıtlarının elimine edilmesidir. Diüretikler ile birlikte genellikle diyetle orta düzeyde sodyum kısıtlanması uygulanır (3-4 gr/gün). Elektrolit dengesizliği agr-

ressif tedavi edilmelidir ve konjesyon sürüyorsa aynı zamanda diüretik de devam ettirilmelidir.

- Tedavi hedeflerine ulaşmadan hipotansiyon ve azotemi gelişmişse; diürez hızı yavaşlatılmalı. Bununla birlikte, yine de sıvı retansiyonu bertaraf edilene kadar diürez sürdürülmelidir (Bu strateji, kan basıncı veya renal fonksiyonda hafif veya orta derecede düşmeye sebep olsa dahi hasta semptomatik kaldıkça diüretik sürdürülebilir).

Devam eden volem yükü sadece semptomların devam etmesine sebep olmayıp, ayrıca KY tedavisindeki diğer ilaçların tedavi etkinliğini de kısıtlayabilir ve güvenirliliğini bozabilir (azaltır).

- Sıvı retansiyonu çözülünce volem yüklenmesinin tekrarını önlemek için tedavi sürdürülmelidir. Hastalara sabit dozda diüretik verilmesinin yerine dozu sık sık yeniden ayarlanmalıdır (vucut ağırlığı iyi bir parametredir).

Diüretik cevabı ilacın kandaki konsantrasyonu ve idrara giriş zamanına bağlıdır (furosemid için distal tubulus lumenindeki konsantrasyonu). Hafif KY düşük doz diüretiğe iyi cevap verir; bu diüretikler barsaktan hızla absorbe olur ve renal tubuluslara hızla ulaşır. İlerlemiş KY'de ise, intestinal hipoperfüzyon ve ödemden dolayı diüretiğin emilimi gecikmiştir, renal perfüzyon ve fonksiyonun azalmasından dolayı diüretiğin intratubuler konsantrasyonunun etkin düzeye ulaşması da bozulmuştur (gecikmiş ve azalmış). Sonuçta, KY ilerler ve diüretik dozunun artırılma ihtiyacı doğar.

- Diyetle yüksek miktarlarda sodyum (tuz) tüketimi, bazı ilaçlar (NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri) ve anlamlı renal hipoperfüzyon ve fonksiyon bozukluğu diüretiğin etkilerini bloke edebilir (yüksek doz diüretiğe cevapsızlık). Diüretik rezistansının üstesinden İV diüretikler (sürekli İV infüzyon) ve 2 veya daha fazla diüretiğin kombinasyonu (furosemid ve metolazon) veya renal perfüzyonu artıran diğer tedaviler (pozitif inotropikler) ile birlikte diüretik kullanımı ile gelinebilir.

Tedavinin riskleri:

Diüretiklerin ters etkileri; sıvı ve elektrolit kaybı, hipotansiyon, Azotemi. Döküntüler ve iştme zorluğu; bunlar idiyosenkratik olup çok yüksek dozların kullanımında görülmektedir.

Diüretikler, özellikle dijital kullananlarda, ciddi kardiyak aritmiye sebep olan önemli katyonların kaybına sebep olur (potasyum, magnezyum). Elektrolit kaybı riski iki diüretik birlikte kullanıldığında artar.

- Elektrolit kaybı, distal tubuluslara gelen sodyum miktarının artması ve sodyumun diğer katyonlar ile değiştirilmesine bağlıdır. Bu süreç RAAS sisteminin aktivasyonu ile güçlenir, potasyum eksikliği kısa süre potasyum desteği kullanılması ile düzeltilebilir, şayet hipopotasemi ağır ise magnezyum desteği de eklenmelidir.

ACEİ'ler tekbaşına, veya potasyum tutucu ajanlar ile kombinasyonu Kulp-diüretiği alan KY hastaların çoğunda elektrolit kaybını önleyebilir. Uzun dönem potasyum desteği gereksizdir ve zararlı olabilir.

Aşırı diüretik kullanımı kan basıncı, renal fonksiyonlar ve egzersiz toleransını düşürebilir. Azotemi, hipotansiyon ve KY'nin kötüleşmesine sebep olur.

- **Dikkat!:** Bu hastalarda diüretik dozunun kalp debisi düşük hastalarda (SVEF<25 gibi) düşürmeye teşebbüs etmek hastanın durumunu kötüleştirebilir. Şayet sıvı retansiyonun bulguları yok ise, hipotansiyon ve azotemi volem kaybı ile ilişkili olabilir, bu sorun diüretik dozu azaltılmadan sıvı tedavisi (izotonik serum ile) ile çözümlenmelidir. KY'nin kötüleşmesinin yansıttığı hipotansiyon ve azotemi, etkili sistematik perfüzyonun azalmasına bağlıdır.

ESC/AHA/ACC: 2005-KY Kılavuzu:

Kronik KY'de Önerilen Diüretik Dozları (Sıvı Retansiyonunun Tedavisi)

- 2009-AHA tavsiyesi; Sıvı retansiyonunun bulguları olan SVEF'si düşük ve KY'nin geçmişte veya halihazırda semptomları olan hastalarda diüretikler ve tuz kısıtlaması indikedir.
- KY ile yatırılan ve anlamlı sıvı yüklenmesinin bulguları olan hastalar İV. kulp-diüretikleri ile tedavi edilmelidir.
- Klinik değerlendirme ile klinik konjesyonun bulguları yeterli azalmamışsa diüretik rejimi artırılmalıdır (yüksek doz).

A. Oral Dozlar:

Furosemid; başlangıç dozu: 20-40 mg (günde 1 veya 2 defa); maksimum total günlük doz: 200-500 mg (maks tek doz 160-200); etki süresi: 6- 8 saat.

Klorotiyazid; başlangıç dozu: 250-500 mg (günde 1 veya 2 defa); günlük maksimum total doz: 1000 mg; etki süresi: 6-12 saat.

Hidroklorotiyazid; başlangıç dozu: 25 mg (günde 1 veya x 2 defa); maksimum doz: 50-75 mg; etki süresi: 6-12 saat.

İndapamid; başlangıç dozu: 2.5 mg (günde 1 defa); maksimum doz: 5 mg; etki süresi: 36 saat.

Spironolakton; 12.5-25 mg (günde 1 defa); maksimum doz: 100-200 mg (seyrek kullanılmalı); etki süresi: 2-3 gün.

B. İntravenöz Dozlar:

Furosemid; başlangıçta: 40 mg; maksimum tek doz: 160- 200 mg.

İntravenöz infüzyon: Furosemid; 40 mg yükleme, sonra 10-40 mg/saat infüzyon.

ACE İnhibitörleri

- 2009 AHA tavsiyesi: KY ve düşük SVEF'nin geçmişte veya halihazırda semptomları olan hastalarda, kontrindikasyon olmadıkça tüm hastalara tavsiye edilir.
- Kronik oral tedavi almakta olan (ARB/ACEİ, Bb tedavi) KY'nin semptomatik kötüleşmesi ile yatması gerekenlerde hemodinamik instabilite veya kontrindikasyonları yoksa ACEİ/ARB ve Bb'ler ile tedaviye devam edilmelidir.
- KY ile yatırılan ve SVEF'si düşük hastalar oral tedaviler ile tedavi olmayanlarda (ACEİ/ABB ve Bb), stabil hastalarda çıkış öncesi baş bunların başlanması tavsiye edilir.

RAAS inhibitörleri; renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibiyonu birçok düzeyde olmaktadır: Anjiyotensin- I'ı anjiyotensin- II'ye çeviren enzim düzeyinde (ACEİ'ler), Anjiyotensin reseptörlerinde (ARB'ler), veya RAAS veya diğer sistemik lokal etkilerin kontrolü altında olan aldosteron reseptörleri (aldosteron antagonistleri).

ACEİ'ler KY, aterosklerotik kalp- damar hastaları ve diyabetik nefropatide etkisi gösterilmiş en iyi çalışılmış ilaçlardır (Bölüm-1.2). Kronik ACEİ tedavisi sırasında, RAAS inhibiyonundan parsiyel "kaçak" gösterilmiştir (non-ACE yollarla); anjiyotensin düzeyinin normalleşmesi (anjiyotensin üreten alternatif lokal sistem sayesinde olmaktadır). ACEİ'ye ARB ve AA eklenmesinin teorik olarak faydalı olma olasılığı yüksektir (daha tam RAAS blokajı).

- SV sistolik fonksiyonu düşük hastalarda (SVEF< %40-45, semptomlu veya semptomsuz) birinci- sırada önerilen ilaçlardır.
- ACEİ'ler başlandıktan sonra, çalışmalarda etkili oldukları gösterilen dozlara doğru titre edilmelidirler. Sadece semptomatik düzelme temel alınarak titre edilmemelidirler (Tablo 67).
- SV disfonksiyonu gösterilmiş asemptomatik hastalar KY gelişimini önlemek veya geciktirmek için ACEİ ile tedavi edilmelidir. Bu durumda ACEİ'ler Mİ ve ani ölüm riskini de azaltır.

TABLO 67. Avrupada bulunan ACEİ'lerin onaylanmış başlangıç ve idame dozları

İLAÇ	BAŞLANGIÇ DOZU (mg/gün)	İDAME DOZU (mg/gün)
Kaptopril:	6.25 mg X 3	25- 50 mg X 3
Enalapril:	2.5 mg/gün	10 mg X 2
Lisinopril:	2.5 mg/gün	5-20 mg/gün
Ramipril:	1.25-2.5 mg/gün	2.5-5 mg X2
Trandolapril:	1 mg/gün	4 mg/gün
Perindopril:	2-2.5 mg X/gün	5-10 mg X 2

(2005- ESC KY kılavuzu)

- SV sistolik disfonksiyonunun sebep olduğu tüm semptomatik KY hastalarına, ACEİ verilmelidir.

Orta- ağır KY ve SV disfonksiyonunda ACEİ yaşam beklentisini, fonksiyonel kapasiteyi ve hastaneye yatışı azaltmıştır.

Sıvı retansiyonu olmayanlarda ACEİ'ler başlangıç tedavisi olarak verilmelidir. Sıvı retansiyonu olan hastalarda ACEİ'ler diüretikler ile birlikte verilmelidir.

KY semptomları ve bulguları geçici olsa dahi bu hastalara da ACEİ başlanmalıdır; Mİ'nin akut fazından sonra, semptomlar geçici olsa dahi yaşam beklentisini düzeltmek ve reinfarkt riskini ve KY ile hastaneye yatışı azaltmak için ACEİ tedavisi verilmelidir.

ACEİ'ler ile ilişkili olan yan etkiler; öksürük, hipotansiyon, renal yetersizlik, hiperkalemi, senkop, ve anjiyoödem. Öksürük veya anjiyoödem gelişen hastalarda ARB'ler etkili alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Normotensif hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değişiklikleri ve kreatinin yükselmesi genellikle çok azdır.

ACEİ'lerin kontraindike olduğu durumlar: Bilateral renal arter stenozu ve geçmişte ACEİ kullanımına bağlı anjiyoödem hikayesi olan hastalardır.

TABLO 68. Tavsiye edilmiş ACEİ veya ARB başlama prosedürleri

- İhtiyaç olan diüretik ve vazodilatör dozlarını gözden geçirin.
- Tedavi öncesi aşırı diürezi engelleyin. Kullanımdan 24 saat önce diüretiğini durdurun veya dozunu azaltmayı düşünün.
- Tedaviye akşam başlanması tavsiye edilebilir, sırtüstü yatar pozisyonda kan basıncına negatif etki olasılığı en azdır. Renal disfonksiyonu veya kan basıncı düşük olanlarda, sabah başlanarak kan basıncının yakından ve birkaç defa kontrol edilmesi tavsiye edilebilir.
- Düşük dozda başlanıp yukarıda gösterildiği gibi idame doz doğru titre edilmeli.
- Şayet renal fonksiyon belirgin olarak düşmüşse, tedaviyi durdurun
- Tedaviye başlama sırasında potasyum- tutucu diüretikleri yasaklayın.
- NSAİ ve Koksibler yasaklanmalı.
- Her doz artırılışından 1-2 hafta sonra, 3 ayda ve sonraki 6 ayda düzenli aralarla kan basıncı, renal fonksiyonlar ve elektrolitler kontrol edilmeli.

Aşağıdaki hastalar uzmanlar tarafından takip edilmeli:

- Sebebi bilinmeyen KY.
- Sistolik kan basıncı <100 mmHg.
- Serum Kreatinin >150 micmol/L.
- Serum sodyum <135 mmol/L.
- Ağır KY.
- Primer sebebin kapak hastalığı olması.

(2005-ESC KY kılavuzu)

ACEİ'ler her zaman daha düşük dozlarda başlanmalı ve hedef doza doğru titre edilmelidir (**Tablo 67**). ACEİ başlanması için tavsiye edilen prosedürler aşağıda sunulmuştur (**Tablo 68**).

Hastaların seçimi:

SV sistolik disfonksiyonu ile düşük SVEF'sine bağlı tüm KY hastalarına kontrindikasyonu olmadıkça verilmelidir.

- Yaşam beklentisine faydalı etkilerinden dolayı hasta diğer ilaçlarla tedaviye dirençli duruma gelene kadar gecikilmemelidir. Genellikle ACE'ler Beta-blokerler ile birlikte kullanılır. Yakın geçmişte veya halen sıvı retansiyonu olan hastalarda diüretiksiz verilmemelidir; çünkü sodyum dengesini idame ettirmek ve periferik ve pulmoner ödemi önlemek için diüretiklere ihtiyaç vardır.

ACEİ'ler, ARB ve direk etkili vazodilatörler yerine tercih edilmektedir (faydası daha fazla).

- ACEİ verilmemesi gereken durumlar; geçmişte ilacın alımına bağlı fatal komplikasyon görülenler (anjyooödem veya anürik böbrek yetersizliği) veya gebelerdir.
- Sistemik kan basıncı çok düşük olanlara (sistolik kan basıncı <80 mm Hg), serum kreatinin düzeyi belirgin yükselmiş (>2-3 mg/dL), bilateral renal arter stenozu, veya yükselmiş serum potasyumu (>5.5 mmol/litre) olan hastalarda dikkatle verilmelidir. Acil kardiyojenik şok riski olan hipotansif hastalara ACEİ tedavisi başlanmamalıdır; bu hastalara önce KY tedavisi verilip, stabilizasyon sağlandıktan sonra ACEİ için tekrar değerlendirilmelidir.

Tedaviyi başlamak ve sürdürmek:

Çoğu enalapril ile yapılmış çalışmalar ACEİ'nin KY'de yaşam beklentisini artırdığını göstermiştir. Mevcut ACEİ'lerin KY hastalarında yaşam beklentisi ve semptomlar üzerine etkileri farklı bulunmamıştır.

KY hastasında ACEİ tercihi; klinik çalışmalarda (KY veya post-Mİ popülasyonlarda) mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilen ACEİ'ler arasından seçilmesi tavsiye edilmektedir (*kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, trandolapril* gibi).

- ACEİ ile tedavi düşük dozlarda başlanmalı, şayet düşük doz iyi tolere ediliyorsa tedricen artırılmalıdır (**Tablo 67**).
- Renal fonksiyon ve serum potasyum düzeyi tedavi başladıktan 1-2 hafta içinde değerlendirilmeli, ondan sonra özellikle hipotansiyon, hiponatremi, diabetes mellitus, azotemi bulunan veya potasyum desteği alan hastalarda periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Sıvı retansiyonu tedavi etkilerini azalttığından, sıvı kaybı ise yan etkilerini artırdığından dolayı ACEİ ilaçları ile birlikte verilen diüretik dozunun uygun (optimal doz; optimal hidrasyon) olduğundan emin olunmalıdır.

- ACEİ'lerin ulaşılması gereken dozu; doz hastanın tedavi cevabına göre belirlenmemelidir, hedef doza ulaşılana kadar doz artırılmalıdır. Şayet yüksek doz tolere edilemiyorsa düşük veya intermediyer dozlar kullanılmalıdır. Yüksek dozdan ziyade intermediyer doz ACEİ, KY'de arka plan tedavide kullanılır. Yüksek doz ACEİ, düşük dozlara göre daha iyidir; hastaneye yatış riskini azaltır, ancak semptomlar ve mortaliteye etkisi benzerdir. Şayet ACEİ hedef doz da kullanılamıyor ve tolere edilemiyorsa, intermediyer dozlar verilmelidir.
- Hedef ACEİ dozuna ulaşıldığından Beta-blokerlerin eklenmesine (kombine) gecikilmemeli, ilaç başlandıktan sonra uygun doza doğru titre edilmelidir. ACEİ ile uzun süre devam edilmesi yan etkilerinden dolayı biraz güç olabilir.
- Bazı hastalarda semptomlar ACEİ ile tedavinin ilk 48 saat içerisinde düzelmiştir.
- Genellikle bu ilaçlara klinik cevap gecikmektedir (haftalar, aylar veya daha fazla sonra belli olabilir). Semptomlar düzelse dahi ölüm veya hastaneye yatış riskini azaltmak için ACEİ tedavisi sürdürülmelidir.
- Tedavinin kesilmesi klinik kötüleşmeye sebep olabilir, anjyooödem gibi öldürücü komplikasyonlar bulunmuyorsa engellenmelidir. ACEİ'ler ile uzun dönem tedavide sodyum retansiyonu veya kaybını en aza indirmek için her şey yapılmalıdır (çünkü su ve tuz dengesinin değişmesi tedavinin kardiyovasküler ve renal etkilerini kötüleştirir veya azaltır): Sıvı retansiyonu ACE'lerin semptomatik faydasını azaltır, sıvı kaybı ise hipotansiyon ve azotemi riskini artırır.
- ACEİ kullanımı uzun dönemde potasyum desteği ihtiyacı ve kullanımını en aza indirmek veya bertaraf etmektedir. NSAİİ'ler, ACEİ'lerin olumlu etkilerini bloke etmekte yan etkilerini artırmaktadır. KY hastalarında bu ilaçların kullanılmaları yasaklanmalıdır.
- Hemodinamik olarak anstabil hastalarda; ACE inhibitörünün hipotansif etkileri; diüretiklerin natriüretik cevabını azaltabilir, intravenöz vazokonstriktörün pressör cevabını antagonize edebilir. Bunlarda tedbir olarak; hastanın klinik durumu stabilize olana kadar ACEİ tedavisinin geçici olarak kesilmesi uygun olabilir.
- KY hastalarında, ACEİ'nin kinin-yolu ile sağladığı prostoglandin sentezinin meydana getirdiği faydayı aspirinin engelleyebileceği gösterilmiştir (aspirin dışındaki antitrombosit ilaçlar ile bu etki yoktur). Her şeye rağmen birlikte aspirin tedavisi olsun olmasın, ACEİ'lerin KY hastalarında anlamlı faydalı etkileri vardır.
- ACEİ kullanan KY hastalarında, İskemik olay riski önlenmek isteniyorsa aspirin yerine klopidoğrel verilebilir (iskemik olayların primer korunmasında klopidoğrel indikasyonu yoktur). Ayrıca KY hastalarında aspirinin iskemik olayları azalttığını gösteren bir çalışma yoktur.

Tedavinin riskleri:

ACEİ komplikasyonlarına bu ilaçların iki başlıca farmakolojik etkisi sebep olmaktadır: (I) anjiyotensin supresyonu ile ilgili olan, (II) bradininin yıkımını engelleyerek kinini güçlendiren etkisi (öksürük, anjiyoödem). Başka tipte yan etkileri de olabilmektedir (döküntüler, tad bozuklukları gibi).

I. Anjiyotensin Supresyonu ile İlgili Yan Etkiler

1. **Hipotansiyon:** KY'de ACE inhibisyonunun en sık yan etkileri hipotansiyon ve baş dönmesidir. Kan basıncı yaklaşık her hastada semptomsuz düşebilir. Tedaviye başladıktan birkaç gün içerisinde görülme-ktedir; özellikle hipovolemi, belirgin diürez ve ağır hiponatremisi olan hastalarda (<130 mmol/litre) meydana gelmektedir.

İlk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelmişse, ilacın aynı dozdaki tekrar alın-ında nüks etmeyebilir. Bu durumda tedbirli olun-malı; RAAS aktivasyonu ve bağımlılığı azaltılmalı; diüretik dozu azaltılmalı, tuz alımı serbestleştirilme-li, ve hastada anlamlı sıvı retansiyonu olmaması sağ-lanmalı, diğer vazodilatörlerin (hipotansifler) dozu azaltılmalıdır (etkilerinin zirve düzeyi ACEİ'ninkine rastlamamak). Başlangıçta semptomatik hipotansiy-on gösteren hastaların çoğunluğu uygun tedbirler-ler alındıktan sonra uzun dönemde bu tedavinin en iyi aday olmaktadır.

2. **Renal fonksiyonunun kötüleşmesi:** KY gibi renal perfüzyonun azaldığı durumlarda glomeruler fil-trasyon kritik olarak anjiyotensinin-yönettiği effe-rent arteriolar vazokonstriksiyona bağlıdır, dolayısı ile ACE inhibisyonu fonksiyonel vazokonstriksiy-ona sebep olabilir (anjiyotensin- II etkisinin ortadan kalkması ile glomerüler filtrasyonun düşmesi).

Azotemi ACE sistemine daha bağımlı renal he-mostaziste daha yüksektir (sınıf- IV hiponatremik hastalar gibi). Serum kreatinin düzeyinde ACEİ kul-lanan hastaların %15-30'da anlamlı yükselme görül-mektedir (>0.3 mg/dL). Bilateral renal arter stenozu bulunan hastalarda veya NSAİİ kullananlarda bu risk daha yüksektir.

- Renal fonksiyon birlikte kullanılan diüretik'in dozu-nun azaltılmasından sonra genellikle düzelmektedir, dolayısı ile bu problemin tedavisi için ACEİ'nin ke-silmesi gerekme-yebilir. Sıvı retansiyonu bulunma-sından dolayı diüretik dozu azaltılamıyorsa; hastaya ve tolere edilebilen azoteminin derecesine göre (hafif, orta) ACEİ tedavisi biçimlendirilebilir.

3. **Potasyum retansiyonu:** ACE inhibisyonu sırasında KY hastalarında hiperkalemi görülebilir ve kalbin ileti sisteminde ciddi bozukluklara sebep olabilir. Ge-nellikle, renal fonksiyonları bozulmuş olanlarda, po-tasyum destek tedavisi gören veya potasyum tutucu

diüretikler, aldosteron antagonisti alan hastalarda, özellikle diyabetes mellitus varsa görülmektedir.

II. Kinin Güçlenmesi ile İlgili Yan Etkiler

1. **Öksürük:** Uzun dönem tedavide bu ilaçların en sık kesilme nedenidir. Öksürük karakteristik olarak; balgamsızdır (nonprodüktif); sürekli ve sinir bozu-cu, boğazın arka tarafını "gıdıklayıcı". Tedavinin birinci ayında ortaya çıkmakta ve tedavi kesildikten 1-2 hafta içerisinde kaybolmaktadır, tedaviye tekrar başlanması ile günler içerisinde tekrarlar. Öksü-rüğün konjestif KY gibi diğer sebepleri düşünülüp ekarte edilmelidir; ancak bundan sonra ACEİ suç-lanmalıdır (öksürüğe sebep olan ACEİ kesildikten sonra başlanan başka bir ACEİ de öksürüğe sebep oluyorsa: ACE inhibisyonu öksürüğün sebebidir).

Öksürük ciddi değilse hastanın ACEİ kullanımı teşvik edilmelidir. Öksürüğün devamlı ve çok sıkıntı oluşturduğu kanıtlandığında ACEİ kesilip yerine al-ternatif ilaçlar kullanılmalıdır (ARB gibi).

2. **Anjiyoödem:** %1'den daha az sıklıkta görülmektedir. Bu komplikasyonun ölüm tehlikesi olduğundan, bu reaksiyonun klinik şüphesi doğrulandıktan sonra tüm ACEİ'ler ömürboyu yasaklanmalıdır. Anjiyoö-dem hikayesi olan tüm hastalara ACEİ başlanma-malıdır. Bu hastalara alternatif tedavi olarak ARB verilmesi düşünülebilir. ARB kullanan birkaç hasta-da dahi anjiyoödem geliştiği bildirilmiştir. ACEİ ile ilişkilendirilmiş anjiyoödem nedeni ile ACEİ yerine ARB verilenlerde çok dikkat edilmelidir. ACEİ ve ARB'lerin herikisi ile meydana gelmiş anjiyoödem olguları görülmüştür.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

- 2009 AHA tavsiyesi: ACEİ intabransı bulunan, SVEF'si düşük ve KY'nin geçmişte ve halihazırda semptomları olan tüm hastalara önerilir.

Kronik KY'de RAS inhibisyonunda seçenek ACEİ'lerdir. Şimdilerde ARB'ler makul bir alternatif olarak düşü-nülmektedir.

Renal fonksiyonda kötüleşme, hiperkalemi anjiyoö-dem gibi yan etkiler ARB'lerle ACEİ'lere göre çok az meydana gelir.

ACEİ'ye ARB veya AA kombine edilmesi renal dis-fonksiyon ve hiperkalemi riskini daha fazla artırmıştır. RAAS sisteminin bu üç inhibitörünün rutin olarak kom-bine edilmesi tavsiye edilmemektedir.

- SV disfonksiyonu olan hastalarda: ACEİ intoleransı olan semptomatik hastalarda alternatif tedavi olarak mortalite ve morbiditeyi düzeltmek için kullanılabilir.

TABLO 69. Anjiyotensin-II reseptör antagonistleri ve günlük dozları

İLAÇ	GÜNLÜK DOZU (mg)
Candesartan	4-32
Valsartan	80-320
Losartan	50-100
İrbesartan	150-300
Telmisartan	40-80

(ESC: 2005-KY Kılavuzu)

- ACEİ ve ARB'lerin KKY mortalitesi ve morbiditesi üzerinde benzer etkileri olmaktadır. SV disfonksiyonu ve KY'nin semptomları ve bulguları bulunan AMİ'de mortalite ve morbidite üzerine ACE ve ARB'lerin benzer veya eşit etkileri bulunmaktadır.
- Semptomatik kalan hastalarda, mortaliteyi düşürmek ve hastane yatışı azaltmak için ACEİ'ler ile ARB'lerin kombine edilmesi düşünülebilir (*sırası ile sIIa, ve sI, A indikasyon*).
- Diüretik, ACEİ ve Bb ile tedaviye rağmen NYHA-III semptomatik olan hastalarda, ARB veya AA ilave edilmesinin mortalite ve KY ile hastaneye yatışı daha fazla azalttığına dair kesin kanıt yoktur.

Tedaviye başlama ve sürdürme:

ARB'ler, ACEİ'ler gibi düşük dozlarda başlanmalıdır (Tablo 69).

Başlandıktan sonra dozu değiştirilmeden önce 1-2 hafta içerisinde ve takipte kan basıncı (postural kan basıncı değişiklikleri dahil), renal fonksiyon ve potasyum değerlendirilmelidir. Sistolik kan basıncı <80 mmHg, düşük serum sodyumu, diabetes mellitus ve renal fonksiyonu bozulmuş olanlar yakından izlenmelidir. Titrasyonda doz iki katına çıkarılır. Stabil hastalarda Beta- bloker tedavi eklenmesi makul bir yaklaşımdır (ACEİ ve ARB'ler ile hedef maksimum doza tam ulaşılmışsa). ARB tedavisinin riskleri, yukarıda bahsedilen ACEİ'lerinkine benzer; anjiyotensin uyarılmasının supresyonuna bağlı; hipotansiyon, renal disfonksiyon, hiperkalemi. Bu komplikasyonların riski ARB'ler ACEİ ve AA gibi RAAS'ın bir başka inhibitörü ile kombine edildiğinde daha büyüktür.

Aldosteron Antagonistleri

ACEİ ve ARB tedavileri kısa dönemde aldosteron düzeyini supresse etseler de bu etki uzun dönem tedavide devam etmemektedir. Supresyonun uzun- dönemde olmaması önemlidir (Bölüm-1.2). Çünkü aldosteron kalbin histolojik yapısına ve mekanik fonksiyonu üzerinde olumsuz ve patolojik ters etkiler meydana getirir (anjiyotensin- II'nin oluşturduğuna ilave veya ondan bağımsız).

- Aldosteron reseptör antagonistleri (AA), sistolik disfonksiyona bağlı ilerlemiş KY'de (NYHA III- IV), ACEİ, Bb, diüretiklere ilave edilmesi tavsiye edilmektedir.
- AMİ'den sonra, SV disfonksiyonu ve KY bulguları olan hastalarda veya diyabetiklerde ACEİ ve Bb'lere ilave edilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır.

Tavsiyeler:

- Dikkatle seçilmiş hastalarda; orta- ağır KY semptomları olan, yakında dekompanse olan, veya post-Mİ erken SV disfonksiyonu gelişen hastalarda AA verilmesi düşünülmelidir. Bu tavsiye ölüm ve tekrar hastaneye yatışı azaltmıştır.
- Serum kreatinin düzeyi >1.1 mg/dL olanlarda yaşam beklentisine faydası görülmemiştir.
- Düşük SVEF'li ve KY semptomlu hastalarda öldürücü hiperkalemi riskini en aza düşürmek için; hastanın başlangıçtaki kreatinin düzeyi 2.0-2.5 mg/dL'den düşük olmalı, ve yakında ölçülen serum potasyum düzeyi <5.0 mEq/dL ve ağır hiperkalemi hikayesi bulunmamalıdır (Tablo 70).
- Hafif- orta şiddette semptomları olan KY hastasına kulp diüretiğine AA ilave edilmesi makul bir tedavi olabilir.

Hasta seçimi:

AA tedavisinin seçiminde hastanın ölüm ve KY ile tekrar hastaneye yatışı azalma faydası ile öldürücü hiperkalemi riski arasındaki denge dikkate alınmalıdır.

Biçimlendirilmiş çalışmalardaki kriterlere uyan hastaların pratikte AA tedavisinden ekarte edilmesi istenmektedir: Yakında geçirilmiş renal disfonksiyon hikayesi olanlar (karakteristikleri; yüksek kreatinin, belirgin

TABLO 70. Aldosteron antagonistlerinin verilmesi ve dozu hakkında görüşler

- Diüretik/ACEİ'ye rağmen ağır KY (NYHA III-IV) hastalarında düşünün. Serum potasyum (< 5.0 mmol/L) ve kreatinin (<250 micmol/L) düzeyini kontrol edin.
- Düşük doz spironolakton (12.5-25 mg/gün) veya epleronon (25 mg/gün) ekleyin.
- *Serum potasyum ve kreatinini 4-6 gün sonra kontrol edin:*
- Şayet serum potasyum <5-5.5 mmol/L ise dozunu %50 düşürün.
- Şayet serum potasyum >5.5 mmol/L ise AA tedavisini durdurun.
- Şayet 1 ay sonra konjestif semptomlar devam ediyor ve normokalemi olmuşsa günlük 50 mg'a çıkın. Serum potasyum/kreatinin düzeyini 1 hafta sonra kontrol edin.

(2005-ESC KY kılavuzu)

yükselmiş BUN veya hiperkalemi) özellikle insülin kullanan diyabetikler.

Özellikle yaşlılarda serum kreatinin klirensi eksik hesaplanmaktadır; kreatinin klirensinin <50 mL hesaplanması; AA dozlarının düşürülmesi için uyarıdır (günlük doz; spironolakton 12.5 mg, epleronon 25 mg). AA'lar, kreatinin klirensi <30 mL/dk olanlara verilmemelidir (**Tablo 70**).

Kronik yüksek doz diüretik ihtiyacı olan hastalar, potasyum replasman tedavisi için yakından izlenmelidir, çünkü bunlarda potasyum tutulumu bozulur.

Tedavinin Riskleri:

Major risk potasyum ekskresyonunun inhibe olmasına bağlı hiperkalemidir. Renal disfonksiyon kötüleşebilir, bu potasyum ekskresyonunu daha fazla bozar.

AA zayıf bir diüretiktir, fakat bazı hastalarda diğer diüretikler ile kombine edildiğinde sıvı kaybına sebep olacak kadar şiddetlenmiş diürez ve renal disfonksiyon ile hiperkalemi riskini artırır.

Tedavinin başlanması ve monitorizasyonu:

Spironolakton 12.5-25 mg/gün dozunda başlanmalıdır, bu doz güneşarı verilebilir (**Tablo 71**). AA başladıktan sonra potasyum desteği durdurulmalıdır, hastaya yüksek miktarda potasyum içeren gıdalar yasaklanmalıdır (Bakınız aşağıdaki tabloda).

- Ancak büyük miktarda potasyum desteğine ihtiyaç olan hastalarda düşük dozlarda olsa dahi desteğin devam etmesi istenebilir (evelden hipokalemi ile ilişkili ventriküler aritmi epizodları bulunanlar). Etkin sıvı tedavisi sırasında sıvı dengesi sağlanana kadar potasyum desteği gereklidir (**Tablo 72**).

TABLO Potasyum ihtiva eden gıdalar ve birim potasyum muhtevaları.

Yiyecek	Miktar	K ⁺ (mEq)
Portakal suyu	yarım bardak	6
Süt (kaymaksız)	yarım bardak	27
Süt (tam,toz halinde)	yarım bardak	20
Kavun	çeyrek	13
Banana	bir	10
Domates	bir	6
Kereviz	bir	5
Isanak	Yarım bardak	8
Patates (fırınlanmış)	yarım	13
Fasulyeler (taneliler)	Yarım bardak	10
Çilekler	Yarım bardak	3
Etler,kabuklu deniz ürünü, Avakado		Tümü yüksek miktarda K ⁺ içerir

Renal fonksiyon ve hiperkalemiyi kötüleştiren NSAİİ ve COX2 inhibitörlerinin AA ile birlikte kullanılması için hasta uyarılmalıdır.

- AA başladıktan sonra 3 gün içerisinde ve 1 hafta sonra potasyum ve renal fonksiyon tekrar kontrol edilmelidir. Sonra ilk 3 ayda bir, ondan sonra ki 3 ayda bir kontrol yapılmalıdır.

ACEİ veya ARB'lerin ilave edilmesi veya dozlarının artırılması potasyum ve renal fonksiyon için kontrol siklusunun yeniden gözden geçirilmesini gerektirir.

- AA, ACEİ, ARB'lerin üçlü kombinasyonunun rutin kullanılması önerilmemektedir.
- Potasyum düzeyinin 5.5 mEq/L'yi aşması durumunda AA kesilmeli veya dozu düşürülmelidir. Hastalara "diare olduğunda veya kulp diüretigi kesildi-

TABLO 71. Spironolakton kullanımı için pratik tavsiyeler

Spironolakton dozu:

Doz (mg): 12.5-35 mg/gün

Hiperkalemi yok ancak KY kötüleşiyorsa uzmanlar dozu 50 mg/gün önerebilir.

Nasıl kullanılmalı:

- Günde bir defa 25 mg ile başla. Kan kimyasını kontrol et: 1, 4, 8 ve 12 haftalarda; 6, 9 ve 12 ay'da; ondan sonra 6 ayda:
- Şayet potasyum yükselişi: 5.5 ve 5.9 mEq/L arasında ise Veya kreatinin 2.3 mg/dl'ye (200 mmol/dl) yükselmişse; Dozu azalt ve 25 mg'ı güneşarı ver ve kan kimyasını yakından takip et.
- Şayet potasyum: ≥ 6 mEq/L'ye yükselmişse veya kreatinin >2.3 mg/dl ise spironolaktonu durdur ve bir uzmanla görüş.

Hasta tavsiyeleri:

Beklenen faydayı açıklayın.

Semptomları düzeltmek, KY'nin kötüleşmesini önlemek ve yaşam beklentisini artırmak için tedavi verildi.

Tedavi başladıktan sonra semptomlar birkaç hafta veya ayda düzelir.

Doktorun yazmadığı NSAİİ'lerin kullanımı önlenmeli (ibuprofen, indometasin gibi).

Şayet daire ve/veya kusma olduysa spironolaktonu geçici olarak durdurun ve doktora başvurun.

Problemin çözümü:

Renal fonksiyon/hiperkalemi kötüleşmesi.

Kalp yetersizliğinde özellikle digoksin alanlarda, nomal sınırlar içerisinde yüksek potasyum düzeyi arzu edilmektedir.

Hiperkalemi ≥ 6.0 mEq/L, yukarıdaki gibi çözümlenmeli.

Düşük tuz içeren bazı maddelerin potasyum içeriği yüksektir.

Erkek hastalarda memelerde rahatsızlık meydana gelebilir (ağrı ve/veya jinekomasti).

TABLO 72. Aldosteron antagonistlerinin Hiperkalemi riskini en aza indirme Kılavuzu

1. AA tedavisi sırasında bozulmuş renal fonksiyon hiperkalemi riskidir. Risk serum kreatinin düzeyi 1.6 mg/dL'nin üzerine çıkınca yükselmektedir. Yaşlılar ve adale kitlesi az olan diğer hastalarda serum kreatinin düzeyi doğru olarak glomerüler filtrasyonu yansıtmaz, bu glomerüler filtrasyon hızı veya kreatinin klirensinin 30 mL/dk aşması durumunda belirlenmesi tavsiye edilmektedir.
2. Bazal serum potasyumu >5.0 mEq/L'yi aşınca AA verilmemelidir.
3. Tavsiye başlangıç dozu: Spironolakton için 12.5 mg veya Eplerenon için 25 mg. Bu dozlar uygunsa spironolakton için 25 mg, eplerenon için 50 mg'a yükseltilebilir.
4. Yüksek doz ACEİ ile birlikte kullanılması hiperkalemi riskini artırmıştır (günde 75 mg Kaptopril, 10 mg lisinopril ve enalapril eşdeğer dozdadır).
5. NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri yasaklanmalıdır.
6. Potasyum destek tedavisi azaltılmalı veya kesilmelidir.
7. serum potasyum düzeyi yakından takip edilmelidir; tedavi başladıktan 3 gün ve 1 hafta sonra ve ilk 3 ayda en az ayda 1 defa potasyum düzeyi ve renal fonksiyon kontrol edilmelidir.
8. Diare ve dehidratasyona sebep olan diğer durumlar acilen bildirilmelidir.

(2005-2009 AHA/ACC KY kılavuzu) (JACC 2009;53:1-90)

ğinde" AA tedavisinin durdurulması söylenmelidir. AA'ların hiperkalemi riskinin en aza indirmek için AHA-2005'in **Tablo 72'**daki tavsiyelere uyulmalıdır.

Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri

- 2009 AHA tavsiyesi: Geçmişte veya halihazırda düşük SVEF ve KY'nin semptomları olmayan tüm hastalarda kontrindike olmadıkça kanıtlanmış 3 βb'den birisi (Bisoprolol, karvedilol, metoprolol hemisülsinat) tavsiye edilir.

Bb'ler esas olarak sempatik sinir sisteminin (SSS) KY hastalarındaki ters etkilerini inhibe etmektedir, inhibisyonun faydalı etkileri onların negatif inotropik etkilerinden daha ağırlıklıdır (Bölüm 1.2). Bilindiği gibi, kardiyak adrenerjik etki; önceleri yetersizlikli kalbin performansını desteklemektedir. Uzun dönem SSS aktivasyonun meydana getirdiği zararlı etkiler (SV remodelingi) Bb'ler ile atagonize edilebilir. Sempatik aktivasyon periferik vazokonstriksiyona ve böbrekten sodyum ekskresyonunun bozulmasına sebep olarak ventrikül volum ve basınçlarını yükseltir.

Norepinefrin, ventrikül hipertrofisine sebep olurken kalınlaşmış miyokard duvarının koroner kan sunumu da kısıtlamaktadır, bu iki paradoks süreç miyokardiyal iskemi oluşturmaktadır. SSS aktivasyonu ayrıca da arit-

mileri de provoke etmektedir (kalp hücrelerinde otomatisite, tetiklenmiş aktiviteyi ve hipokalemi gelişimini artırarak). Norepinefrin, ayrıca da kalp hızını artırmak sureti ile nörohormonal sistemin aktivite ve etkilerini güçlendirmekte, kalp te hücresele düzeyde programlanmış hücre ölümünü de (apoptozis) tetiklenmektedir.

- Kronik KY hastalarında ölüm riskinin azalmasında 3 Bb'in faydası görülmüştür: Bisoprolol, devamlı- salınlı ve selektif olarak B-1 reseptörlerini bloke eden metoprolol (süksinat) ve Karvedilol (alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptör blokeri). Bu 3 ajanın pozitif bulgularını Bb'lerin sınıf etkisinin gösterdiği düşünülmemelidir (örneğin Busindolol ve kısa etkili Metoprolol daha az etkili bulunmuştur). Evre- C KY hastalar bu 3 Bb'den birisi ile tedavi edilmelidir.

- İskemik veya non-iskemik kardiyomiyopatiye bağlı ve SVEF'si düşmüş, diüretik ve ACEİ ile standart tedavi almakta olan NYHA sınıf II- IV, stabil, hafif, orta ve ağır kalp yetersizliği hastaların tedavisinde kontrindikasyon olmadıkça Bb tedavi düşünülmelidir.

Bb tedavi hastaneye yatışı (tüm, kardiyovasküler, ve KY sebebi ile) azaltmış, hastanın fonksiyonel sınıfını düzeltmiş ve daha az kötüleşmesini sağlamıştır. Bu faydalı etkiler farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SVEF ve iskemik veya non-iskemik etyolojili altgruplarda da devamlı olarak gözlenmiştir.

- SV disfonksiyonu ile semptomlu veya semptomsuz KY hastalarında, AMİ'yi takiben mortaliteyi azaltmak için uzun süreli Bb tedavinin ACEİ'ye eklenmesi tavsiye edilmektedir.
- KY hastalarında, farklı Bb'ler ile farklı klinik etkiler bulunabilir. Buna göre, sadece bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololun KY'de kullanılması önerilebilir.

Tedaviye başlamak; başlangıçta küçük dozlar verilmelidir ve sonra klinik çalışmalarda kullanılan hedef dozlara doğru doz yavaşça ve progressif olarak artırılmalıdır. Artırılarak titrasyon kişisel cevaba göre adapte edilmelidir.

Titrasyon sırasında Bb'ler kalp hızını düşürülebilir, geçici miyokardiyal depresyona sebep olabilir, KY semptomlarını kötüleştirirler. Klinik pratikte tavsiye edilen Bb kullanım prosedürü ve Bb kontrindikasyonları aşağıda sunulmuştur (**Tablo 73**).

KY'de etki ve faydası kanıtlanmış Bb'lerin kullanıldığı güncel çalışmalarda titrasyon şeması **Tablo 74'**de verilmiştir.

KY tedavisinde etkileri:

Ortak görüş, Bb ile uzun dönem tedavinin KY semptomlarını azaltıp, hastanın klinik durumunu düzelttiği gösterilmiş ve hastanın kendini iyi hissetmesini sağlamıştır (Bölüm 1.2). Buna ek olarak, ACEİ'ler gibi ölüm riski ile ölüm veya hastane yatışın kombine edildiği toplam riski de azaltabilir. Bu faydalar; KAH olsun, ol-

TABLO 73. Tavsiye edilen Beta- bloker başlama prosedürü

1. Kotrindike değilse arka planda ACİ tedavisi olmalıdır.
 2. Hasta rölatif olarak stabil durumda olmalı; intravenöz inotropik tedavi ihtiyacı ve sıvı retansiyonunun bulguları olmamalı.
 3. Çok düşük dozda başlanmalı ve etkili olduğu gösterilmiş idame dozlara doğru titre edilmeli. Önceki doz tolere edilebildikçe, her hafta da iki katına çıkılabilir, hastane-dışındakiler dahil hastaların çoğu bunu başarabilir.
 4. Titrasyon periyodu sırasında veya daha sonra geçici kalp yetersizliği, hipotansiyon veya bradikardi meydana gelebilir.
 - a. Hasta KY semptomları, sıvı retansiyonu, hipotansiyon ve semptomatik bradikardi için izlenmelidir.
 - b. Semptomlar kötüleşince; önce diüretik veya ACEİ dozu artırılmalı; gerekiyorsa geçici olarak Bb dozu azaltılmalı.
 - c. Hipotansiyon gelişince; önce vazodilatörlerin dozunu azaltılmalı; gerekiyorsa Bb dozunu azaltılır.
 - d. Zeminde Bradikardi olanlarda, kalp hızını daha fazla düşürebileceğinden ilaç azaltılmalı veya kesilmeli; dozu gerekiyorsa önce azaltılmalı, fakat kesin olarak gerekli ise Bb kesilmelidir.
 - e. Hasta stabil duruma gelmişse tedavinin yeniden verilmesi veya artırılarak titrasyonu mutlaka düşünülmelidir.
- Bb almakta olan dekompanse olmuş hastalarda tedavi için inotropik destek gerekebilir; fosfodiesteraz inhibitörleri tercih edilmelidir (bunların hemodinamik etkileri Bb ilaçlar ile antagonize edilmemektedir).

Aşağıdaki hastalar özel bakım için sevk edilmelidir:

- i. Sınıf III/IV ağır kalp yetersizliği.
- ii. Etiyolojisi bilinmeyen.
- iii. **Rölatif kontrindikasyonlar:** Asemptomatik bradikardi ve/veya düşük kan basıncı.
- iv. Düşük dozlara intolerans.
- v. Geçmişte Bb kullanımının bronşiyal astma veya ağır pulmoner hastalık semptomları şüphesi ile kesilmesi

Kalp yetersizliği hastalarında Bb kontrindikasyonları:

- vi. Astma bronşiyale.
- vii. Ağır bronşiyal hastalık.
- viii. Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon.

(2005-ESC KY Kılavuzu Tavsiyeleri)

masın ve DM bulunsun, bulunmasın kadınlar dahil tüm hastalarda görülmüştür. Bb'lerin bu olumlu etkileri halen ACEİ almakta olan hastalarda da saptanmıştır.

Hasta seçimi:

Bb kontrindikasyonu veya gösterilmiş intolerans bulunmayanlar hariç, düşmüş SVEF'li fakat stabil KY hastalarının tümüne Bb'ler verilmelidir. Bb'lerin yaşam beklentisi ve hastalık progresyonu üzerine olumlu etkilerinden dolayı SV disfonksiyonu teşhis edilir edilmez Bb tedavi başlanmalıdır (hatta, semptomlar hafif olsa veya diğer tedavilere cevap verse bile).

Bb tedavi önemlidir; tedaviye başlamak için diğer ilaçların kullanımı sırasında semptomların geri dönmesi (kötüleşmesi) veya hastalığın progresyon göstermesi beklenmemelidir.

- Hasta yetersizlikten dolayı semptomatik olarak fayda bulmasa bile hastalığın progresyonunu, ve gelecekteki klinik kötüleşme ile ani ölüm risklerini azaltmak için Bb tedavisi almalıdır. Hastaların Bb tedavisinden önce yüksek doz ACEİ alması gerekmemektedir.
- Düşük dozda ACEİ almakta olan hastalara Bb eklenmesi, yüksek doz ACEİ alanlara göre semptomlarda daha fazla düzelme ve ölüm riskinde daha fazla azalma sağlamıştır.
- Hikayesinde yakında sıvı retansiyonu olan hastalarda Bb'ler diüretiksiz verilmemelidir. Çünkü diüretikler sıvı ve sodyum dengesinin sürdürülmesi ve Bb tedavisine eşlik edebilen sıvı retansiyonunun kötüleşmesini önlemek için gereklidir.

- **Bb tedavi verilmesi için yeterli düzeyde stabil olmuş hastaların tanımı;** semptomların şiddetine bakılmaksız, yoğun bakıma yatırılmamış, minimal sıvı retansiyonu olan veya şiddetli sıvı retansiyonu olmayan (dehidratasyonu; hipovolemi bulunmayan) ve İV inotropik ajan tedavisi gerekmeyenler.

Bu sebeplerden dolayı Bb tedavisinden dışlanmış hastalarda önce diğer tedaviler artırılmalıdır (örneğin diüretikler) sonra klinik stabilite sağlanınca beta-blokaj için hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Bb'ler, reaktif havayolu hastalığı veya semptomatik bradikardi bulunanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır (semptomları devam edenlerde, heriki durumda da kullanılmamalıdır).

TABLO 74. Büyük, randomize, kontrollü çalışmalarda bugün kullanılan Beta- blokerlerin başlama dozu, hedef dozu ve titrasyon şeması

İLAÇLAR	İLK DOZ (mg)	ARTIŞ (mg/gün)	HEDEF DOZ (mg/gün)	Titrasyon Süresi
Bisoprolol:	1.25	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10	Haftalar-Ay
Metoprolol süksinat CR:	12.5/25	25-50, 100, 200	200	Haftalar-Ay
Karvedilol:	3.125	6.25, 12.5, 25, 50	50	Haftalar-Ay
Nebivolol:	1.25	2.5, 5, 10	10	Haftalar-Ay

(ESC- KY kılavuzu 2005 tavsiyeleri)

Tedaviye başlamak ve sürdürmek:

Tedaviye çok düşük dozlarda başlanmalıdır. Başlandıktan sonra şayet düşük dozlarda iyi tolere edilebiliyorsa, dozu tedricen artırılmalıdır. Titrasyon sırasında hastanın vital bulguları ve semptomları yakından izlenmelidir. Bb sıvı retansiyonuna sebep olduğundan, hastalara vucut ağırlıklarını kendilerinin hergün kontrol etmesi söylenmelidir. Ağırlıkta herhangi bir artış saptandığında; bazal (tedavi öncesi) ağırlık yeniden sağlana kadar birlikte kullanılan diüretik dozu yükseltilmelidir. Planlanmış yükseltme dozu düşük dozlarda görülen yan etkiler kaybolana kadar geciktirilmelidir.

KY hastasında hedef Bb dozu: ACEİ'ler gibi, spesifik bir hedef doz bilinmemektedir. Tedaviye klinik cevap genellikle gecikir ve ancak 3 ayda netleşebilir. Semptomlar devam etse dahi major klinik olayları önlemek için tedavi idame ettirilmelidir. Bb tedavinin birdenbire kesilmesi klinik kötüleşmeye sebep olacağından engellenmelidir.

Uzun süreli Bb tedavi KY kötüleşme riskini azaltmıştır. KY'nin kötüleşme epizodundan sonra uzun dönem Bb tedavisinin kesilmesi klinik dekompanasyon riskini azaltmamış, aksine artırmıştır.

- **Sonuç olarak;** Bb almakta olan KY'de semptomlu veya hafif semptomlu sıvı retansiyonu bulunan hastalarda, diüretik dozu artırılabilir. Bu süre en azından yarı dozda Bb tedavinin devam edilmesi makul bir stratejidir.
- Ancak klinik durumun kötüleşmesi, sistemik hipoperfüzyonun bulunması ve intravenöz pozitif inotropik verilmesi gerektiği durumlarda hastanın klinik durumu stabilleşene kadar Bb tedavi durdurulmalı veya dozu anlamlı miktarda azaltılmalıdır (hiç olmazsa yarı-dozda verilmeli).

Tedavinin riskleri: Bb tedavi 4 tip yan etki meydana getirir. Sıvı retansiyonu ve KY'nin kötüleşmesi, bitkinlik, hipotansiyon, bradikardi ve kalp bloğu.

1. **KY'nin kötüleşmesi ve sıvı retansiyonu:** Bb tedavisinin başlaması ile sıvı retansiyonu meydana gelir, genellikle önceleri bu hastaların vucut ağırlığı artar ve sonra KY semptomları belirgin kötüleşir.
 - Tedavi öncesi sıvı retansiyonu bulunan hastalarda Bb tedavisi sırasında sıvı retansiyonu gelişme riski daha yüksektir. Bundan dolayı Bb tedavisine başlamadan önce hastada volem yüklenmesi olmadığından emin olunmalıdır. Tedavi sırasında hastanın vucut ağırlığı ve KY semptom ve bulgularının kötüleşmesi yakından takip edilmelidir; bu durumlarda diüretik dozu artırılmalıdır. Sıvı retansiyonunun gelişmesi ve KY semptom ve bulgularının kötüleşmesi Bb tedavinin devamlı

olarak kesilmesi için bir sebep değildir. Bu hastalar, sıklıkla geleneksel tedavinin artırılmasına iyi yanıt verir ve bunlar volem yüklenmesi düzeltildikten sonra uzun-dönemde Bb tedavinin en iyi adaydırlar.

2. **Yorgunluk:** BB tedavisine bitkinlik, yorgunluk ve güçsüzlük eşlik etmektedir. Birçok hastada halsizlik, bitkinlik ve yorgunluk hissi birkaç haftalık tedavisiz bir epizodtan sonra kendiliğinden düzelir. Ancak bazı hastalarda dozun artırılmasını kısıtlayabilir veya tedavinin kesilmesini gerekebilir.
 - Bitkinlik şikayetinin tedavisi genellikle Bb (veya birlikteki diüretik) dozunun azaltılması ile mümkün olmaktadır. Şayet bitkinlik şikayetine periferik hipoperfüzyonun kanıtları eşlik ediyorsa tedavi kesilmelidir.
 - *Bu hastalara daha sonra farklı etkili başka bir Bb tedavisi başlamak başarılı olabilir.*
3. **Bradikardi ve Kalp Bloğu:** Kalp hızı ve iletisinde yavaşlama Bb'ler ile meydana gelmektedir, genellikle asemptomatik olup tedavisi gerekmemektedir.
 - Şayet birlikte baş dönmesi, göz kararması veya ikinci- ve/veya üçüncü- derece kalp bloğu meydana gelmişse Bb dozu azaltılmalıdır. İlaç etkileşimi olasılığı düşünülmelidir, çünkü diğer ilaçlar da bradikardi veya kalp bloğu meydana getirebilir ve bunlar daha kolay kesilebilir.
4. **Hipotansiyon:** Alfa-1 reseptörleri de bloke eden Bb'ler hipotansiyon meydana getirebilir, genellikle asemptomatiktir, fakat baş dönmesi ve göz kararmasına veya görmenin bulanıklaşmasına sebep olabilir.
 - Karvedilol gibi Alfa- 1 reseptörlerini de bloke edenlerde bu yan etkiler ilk dozun veya ilk doz artışının 24-48 saati içerisinde görülmekte ve dozun miktarı değiştirilmeden tekrarlayan dozlarda hafifleyebilir.
 - Bb ve ACEİ dozlarının günün farklı zamanlarında verilmesi Hipotansiyon riskini azaltabilir. Şayet bu uygulanma etkisiz ve hipotansiyon meydana geliyorsa ACE dozunun geçici azaltılması gerekebilir. Hipotansif semptomlar volem boşaltılan hastalarda (volem yüklenmesi kaybolan) diüretik dozunun azaltılması ile de kaybolabilir. Ancak volem boşalmayan (sıvı retansiyonu, volem yüklenmesi olan) hastalarda diüretik tedavinin azaltılması sıvı retansiyonu ve klinik kötüleşmenin meydana gelme riskini artırabilir.
 - Şayet hipotansiyona sistemik hipoperfüzyonun diğer belirtileri eşlik ediyorsa Bb tedavi azaltılmalı veya kesilmelidir (karar verilemiyorsa hastanın ileri tetkiki yapılmalı).

Dijital (Kardiyak Glikozidler)

Dijital glikozidler sodyum- potasyum, ATP'az inhibisyonu yaparak KY hastalarında etkilerini gösterirler. Kalp hücrelerinde bu enzimin inhibisyonu sonucunda kalbin kontraktilitesi artar, "pozitif inotropik etki". Yakında yapılan çalışmalarda, dijital faydasının bir bölümü nonkardiyak dokulardaki enzim inhibisyonuna bağlı bulunmuştur (Bölüm-1.2). Vagal aferent fibrillerdeki sodyum- potasyum ATPaz inhibisyonu sonucunda kardiyak baroreseptörler hassaslaşır; bu etki dönerek SSS'den sempatik çıkışta azaltır. Böbrekte sodyum-potasyum ATPaz inhibisyonu ile dijital sodyumun reabsorbsiyonunu azaltır; böylece, distal tubuluslara ulaşan sodyum miktarının artışı böbrekteki Renin sekresyonunun supresyonuna sebep olur.

Bu gözlemlerin oluşturduğu hipotez: KY'de dijital, primer olarak nöromüsküler sistemlerin aktivasyonunu azaltarak etki yapmaktadır (primer etkisi pozitif inotropik ilaç olarak değildir).

- Atriyal fibrilasyonda, SV disfonksiyonunun sebebi ne olursa olsun, semptomatik kalp yetersizliğinin her tipinde indikedir.

Kardiyak glikozidler ventrikül hızını vavaşlatır, böylece ventrikül fonksiyonları ve semptomlarını düzeltir.

- Atriyal fibrilasyonda Bb ve digoksin kombinasyonu heriki ilacın tekbaşınaki etkisinden daha üstündür. Digoksinin mortaliteye etkisi (faydası) yoktur, fakat özellikle KY'nin kötüleşmesi sonucunda hastaneye yatışı azaltabilir.
- Digoksinin faydalı olduğu hastalar: KY'de Bb, ACEİ ve diüretik ile tedavi görmekte ve spironolakton da almakta olan, SV sistolik disfonksiyonuna bağlı sinüs ritmindeki ağır KY hastalarıdır (*Sınıf-IIa indikasyon, ESC-2005*).

Kardiyak glikozidlerin kullanımındaki kontraindikasyonlar:

Bradikardi, ikinci ve üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, karotis sinüs hastalığı, WPW sendromu, hipertrofik kardiyomiopati de, ayrıca fatal aritmileri artıracağından hipokalemi, hiperkalemi bulunan hastalar.

Digoksin dozu: Oral, günlük olağan dozu; serum kreatinin düzeyi normal değerlerde ise: 0.125 -0.25 mg (yaşlılarda: 0.0625 -0.125 mg, nadiren 0.25 mg).

KY'de dijital tedavisinin etkisi:

Hafif- orta KY'de 1- 3 aylık dijital tedavisi semptomları düzeltilmiş, yaşam kalitesini artırmıştır. Bu faydalar:

(a) altta yatan ritmin tipi (normal sinüs ritmi veya atriyal fibrilasyon), (b) KY'nin sebebi (iskemik veya noniskemik, kardiyomiopati) veya (c) birlikte kullanılan ilaçlar (ACEİ ile veya ACEİ'siz) ne olursa olsun görülmüştür.

- NYHA sınıf –II veya –III semptomları olan hastalarda digoksin ile 2-5 yıllık tedavinin mortaliteye hiçbir etkisi olmamıştır, ancak kombine edilmiş ölüm ve hastaneye yatış riskini hafif azaltmıştır.

Hastaların seçimi:

(İ) Diüretik, ACEİ (veya ARB), ve Bb ile tedaviye rağmen semptomları devam eden KY'de tedaviye digoksin eklenmesi düşünülebilir.

(İİ) Digoksin, diüretik, ACEİ ve Bb tedaviye henüz cevap vermemiş ağır semptomları olan KY hastalarında başlangıç tedavisi rejimine de ilave edilebilir.

(İİİ) Alternatif olarak, digoksin tedavisi ACEİ ve Bb tedavilere cevap görülene kadar geciktirilebilir ve sadece, nörohormonal antagonistlere rağmen semptomatik kalanlarda digoksin kullanılmalıdır.

(İV) Bir başka strateji; bu tip semptomatik hastalara AA başlamak ve digoksin tedavisini sadece tedaviye cevap vermeyenlerde veya AA'yı tolere edemeyenlerde kullanmak için geciktirilmesi.

Hasta digoksin alıyor fakat ACEİ veya Bb almıyorsa, digoksin tedavisi kesilmemeli, nöromüsküler antagonist tedaviler de, başlanmalıdır.

- Digoksin, KY ve kronik AF'de rutin kullanılır. Ancak ventrikül hızının kontrol etmek için digoksine Bb eklenmesi genellikle daha etkilidir. Bb'ler yaşam beklentisini uzattıklarından ve hızı tekbaşına kontrol etmede de daha etkin olabildiklerinden AF'de kalp hızını kontrol etmek için digoksine ilave ajan olarak düşünülmelidirler.
- Digoksin, sıvı retansiyonu veya hipotansiyon dahil KY semptomları akut kötüleşen hastaların stabilizasyonunda primer tedavi olarak kullanılmamalıdır. Bu hastalar önce KY'nin uygun tedavisini (genellikle İV ilaçlar; diüretikler, nitrodiolatörler) almalıdır. Digoksin tedavisi, stabilizasyondan sonra planlanan uzun-dönem tedavinin bir parçası olmak için başlanabilir.
- Anlamlı sinüs veya AV bloğu olanlara kalıcı kalp-pili takılmadan digoksin verilmemelidir. Sinüs veya AV nodal fonksiyonu baskılayan ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır (amiodaron veya beta-blokerler gibi).

Tedavinin başlanması ve sürdürülmesi:

Digoksin en sık kullanılan dijital glikozittir. Genellikle 0.125-0.25 mg dozunda başlanmakta ve idame ettirilmektedir. Hasta yaşlı (>70) ve renal fonksiyonu bozulmuş veya yağsız vücut kitlesi düşükse başlangıçta düşük dozlar düşünülmelidir (0.125/gün veya günde bir). KY hastalarının tedavisinde yüksek dozlar seyrek olarak kullanılmakta veya genellikle gerekmektedir.

- KY hastasında digoksin tedavisine başlamak için digoksinin yükleme dozunun kullanılması için bir sebep yoktur.
- KY'nin kötüleşmesinin önlenmesi düşük plazma konsantrasyonlarında (0.5-0.9 ng/mL) yüksek konsantrasyonlara göre daha fazladır. Plazma digoksin konsantrasyonu yükseldikçe (>1.0 ng/mL) mortalitenin arttığı gösterilmiştir (**DIG** çalışması).

Tedavinin riskleri:

İlacın dozu ve karakterini değiştiren faktörlere (ilaç etkileşimi, renal fonksiyon gibi) dikkat edilince KY hastaları çoğunlukla digoksini iyi tolere ederler.

Başlıca yan etkileri öncelikle ilacın yüksek dozda kullanılması ile meydana gelmektedir.

- *"Digoksinin klinik faydaların oluşması için yüksek dozlar gerekmemektedir".*

Major yan etkiler: Kardiyak aritmiler (ektopik ve re-entran aritmiler ve kalp blokları), gastrointestinal semptomlar (iştahsızlık, bulantı, kusma) ve nörolojik şikayetler (görme bozuklukları, konfüzyon, disoriyantasyon; zihin karışıklığı).

Açık dijital toksisitesi serum digoksin düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (>2 ng/mL). Ancak toksisite düşük dozlarda da olabilir; özellikle hipokalemi, hipomagnezemi veya hipotiroidizm bir arada bulunuyorsa. Birlikte klaretritromisin, eritromisin, amiyodaron, itrakonazol, siklosporin, verapamil, kinidin kullanılması serum digoksin konsantrasyonunu ve intoksikasyon olasılığını yükseltir. Bu ilaçlar başlandığında digoksin dozu düşürülmelidir. Spironolakton digoksinin tabiyatını değiştirmemektedir. Düşük vücut kitlesi ve bozulmuş renal fonksiyon da digoksinin serum konsantrasyonunu yükseltir (yaşlılarda artmış toksisite riskinin açıklaması).

- **Not;** kadınlar digoksin tedavisinden fayda görmeyebilir ve bu tedavi ile kadınlarda ölüm riski artabilir.

Saptanmış yan etkilerinin yanında geçmişte belirlenmiş tedavi edici etki düzeyinin (2 ng/mL'ye kadar) uzun süreli tedavide zararlı kardiyovasküler yan etkileri olabilir (kısa dönemde iyi tolere edilebilse dahi). Serum digoksin düzeyi tedavi edici düzeylerde alan hastalarda; KY'den başka sebeplerden hastaneye yatış sıklığını, ve aritmiler veya Mİ'ye bağlı ölüm risklerini artırmıştır. (Bu etkiler digoksinin yaşam beklentisine faydasını nötralleştirmiştir), bunların ekarte edilmesi durumunda ilacın etkisi KY'de olumlu görünmektedir (konsantrasyonu 1.2 ng/mL'yi aştıkça yan etkilerinin sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır).

- *Digoksin dikkatle kullanılmalıdır, post-Mİ hastalara özellikle iskemisi devam edenlere verilmemelidir.*
- Sonuç olarak digoksinin etkinlik ve güvenilirliği aldosteron blokerlerinin olumlu (fayda ve güvenilirliği yüksek) etkilerine benzememektedir.
- AHA/ACC KY kılavuzuna (2005) göre KY'de kullanım indikasyonu sınıf- IIa düzeyindedir (tedavinin

etki/faydası kullanma yönünde). Bazı hasta gruplarında ilacın fayda/risk aralığı oldukça dardır; özellikle yaşlılardaki kullanımında mortaliteye faydası gösterilememiştir. *Digoksin KY'de sınıf- I indikasyon olarak düşünülmemelidir.*

ARİTMİLER

Temel olarak, aritmiler tanınmalı ve presipite eden faktörler düzeltilmelidir. Kardiyak disfonksiyonun düzelmesi ve nöro-endokrin aktivasyonun şiddeti Bb, ACEİ ve AA ile azaltılmalıdır (Bakınız Bölüm-3.8).

Ventriküler aritmiler: Ventriküler aritmileri bulunan hastalarda anti-aritmiklerin kullanımına sadece ağır, semptomatik, KY'de süregelen ventriküler taşikardi olan hastalarda karar verilmelidir. Amiyodaron tercih edilmelidir (Bölüm-3.8).

İCD implantasyonu, hayatı tehdit eden ventriküler aritmileri (ventriküler fibrilasyon ve süregelen ventrikül taşikardi gibi) bulunan ve ani ölüm riski yüksek seçilmiş KY hastalarında indikedir (Bölüm-1.7).

Atriyal fibrilasyon (ESC: 2005 KY kılavuzu önerileri):

- Devamlı (kendikendine sonlanmayan) atriyal fibrilasyon için elektrikli kardiyoversiyon düşünülmelidir. Ancak başarı oranı AF'nin süresine ve sol atriyal büyüklüğe bağlıdır. AF'si ve klinik KY ve/veya baskılanmış SV fonksiyonu olan hastalarda sinüs ritmini idame ettirmek için antiaritmik tedavi kullanımı amiyodaron ile kısıtlanmıştır veya tedarik edilebiliyorsa dofetilid (sırası ile SI, C ve SIIa, B tavsiye).

- Asemptomatik hastalarda Bb, dijital veya kombinasyonları düşünülebilir. Sistolik disfonksiyonlu semptomatik hastalarda dijital glikozidleri birinci seçenektir. SVEF'si korunmuş hastalarda verapamil düşünülebilir.

- Devamlı AF'de Warfarin ile antikoagülasyon kontrindikasyon olmadıkça düşünülmelidir.

Akut AF'nin tedavisi geçmişte KY olup/olmamasına bağlı değildir. Tedavi stratejisi semptomlar ve hemodinamik stabiliteye bağlıdır.

Ventriküler Aritmiler ve Ani Ölümden Korunma

SV dilate olmuş ve SVEF'si düşmüş hastada sıklıkla ventriküler taşiaritmiler meydana gelir (süregelen ve süregelen olmayan VT'nin herikisi). Mortalite, ventriküler taşiaritmi tiplerinin tümünde yüksektir. Yüksek mortalite, progressif KY ve ani kalp ölümü sonucunda meydana gelir. Ani ölüm primer aritmik olay ile eşit sayılmaktadır. Fakat, KY'de ani ölümün birçok sebebi bildirilmiştir; elektrolit bozuklukları, pulmoner veya sistemik emboli, veya diğer vasküler olaylar. Buna rağmen ventriküler taşiaritmiler beklenen ani ölüm ile ilişkilendirilmiş en sık ritmdir. Bradikardi ve nabızsız supraventriküler ritimler ise ileri- KY hastalarında sıktır. Hastalığın progresyonunu azaltan tedaviler ile ani ölüm anlamlı olarak azaltılmıştır (Bb, ACEİ, AA gibi).

Süreğen aritmileri sonlandıran implante edilen cihazların kullanılması ani ölüm daha fazla azaltmıştır. Bu cihazlara rağmen KY'nin uygun tedavisi de aritmilerin sıklığını ve toleransını azaltabilir. Bazı hastalarda miyokardiyal iskeminin kesin tedavisi (revaskülarizasyon) veya faktörlerin (elektrolit bozukluğu gibi) taşı-aritmilerin tekrarlamasını önleyebilir (özellikle polimorfik VT, ventriküler fibrilasyon ve süreğen olmayan VT).

- Buna rağmen, İCD yaşamı tehdit eden taşiaritmileri bulunan, ve prognozu iyi olan tüm hastalara tavsiye edilmektedir.

Ağır semptomları bulunan veya Evre- D KY hastalarında mutlak ani ölüm sıklığı en yüksektir. Semptomlu son- evre birçok hastada beklenmesine karşı ani ölüm meydana gelir.

Bunlarda, total mortalite ICD ile azaltılmasından ziyade ani ölümün korunmasında ölümün modeli ani ölümden progressif KY'ye bağlı ölüme değiştirilebilmektedir.

Diğer taraftan hafif KY'de, ani ölümden korunma hastaya yıllarca anlamlı yaşam beklentisi sağlar, buradan çıkarılan sonuç; ani ölümün hastaya özgün risk faktörlerinin değerlendirmesi zorunludur ("*hastaya biçimlendirilmiş yaklaşım*"), ayrıca cihaz takmadan önce hastanın fonksiyonel kapasitesi ve prognozu da tartışılmalıdır.

- KKY'de, Bb'ler hariç antiaritmik ilaçlar indike değildir. AF'de (nadiren atriyal flutterde), süreğen-olmayan veya süreğen ventrikül taşikardisinde antiaritmik tedavi indike olabilir.

ESC-2005 KY Kılavuzunda Antiaritmikler

- **Sınıf-I antiaritmikler;** fatal ventriküler aritmileri provoke ettiklerinden yasaklanmalıdırlar. Hemodinamik negatif yan etkileri olup, KY'de yaşam beklentisini azaltırlar.
- **Sınıf-II antiaritmikler;** Bb'ler KY'de ani ölümü azaltmıştır (sI).

Bb'ler, Süreğen ve süreğen-olmayan ventriküler taşiaritmilerin farmakolojik tedavisinde tekbaşına veya amiodaron kombinasyonu ile indike olabilir (sIIa).

- **Sınıf-III antiaritmikler;** Amiodaron supraventriküler ve ventriküler aritmilerin çoğunda etkilidir (sI). KY ve AF'de, sol atriyum dilatasyonu olsa dahi AF'yi sinüs ritmine döndürür ve idame etmesini sağlar veya elektriki kardiyoversiyonun başarısını artırır. Bu durumlarda amiodaron tercih edilen tedavidir. *Amiodaron klinik ile ilgili negatif inotropik etkisi olmayan tek antiaritmiktir.*

Amiodaronun KY hastalarında rutin olarak kullanılmasına ESC tarafından karar verilememiştir.

Ani Ölümden Sekonder Korunma:

Geçmişte kardiyak arrest olmuş veya süreğen ventriküler aritmileri saptanmış hastalarda olayların tekrarlama riski yüksektir. İCD takılmasının kardiyak arrestin mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (Bölüm-1.7).

- Yaşam beklentisinin uzatılması amaçlanan klinik fonksiyonları ve prognozu iyi hastalara, ventriküler aritmilere bağlı ani ölümden sekonder korunmak için İCD takılması indikedir.
- Kaynağı bilinmeyen senkop geçirmiş EF'si düşük kronik KY hastalarının daha sonraki, (gelecek) ani ölüm riski yüksektir, bunlara takılması düşünülmelidir.
- Ancak, klinik KY dekompanseasyonun aşağıya-doğru giden progressif ve irreversibl patofizyolojik sürecinde gelişen ventriküler taşiaritmilerde (son-evre KY'ye bağlı sekonder/terminal aritmiler), ani ölümün tekrarlamasından korunmak için İCD takılması indike değildir; çünkü ölüm, modeli ne olursa olsun yakındır. Bu durumun küçük bir istisnası; kardiyak transplantasyon gibi kesin tedavi planlanmış hastalardır.

Ani Ölümden Primer Korunma:

Kardiyak arrest hikayesi olmayan, spontan VT, veya EFÇ ile uyarılabilen VT saptanmış düşük EF'li hastalarda, ani ölüm riski bu olayı geçmişte yaşamış hastalara göre daha düşük olmasına rağmen anlamlıdır (sıklığı normal popülasyona göre yüksek). Bu grubun içinden özellikle geçmiş Mİ hikayesi olmayanlarda riski en yüksek olanları tanımak henüz mümkün değildir.

EF'si düşük, semptomatik KY hastalarının yaklaşık %50-70'de Holter- EKG'de süreğen-olmayan VT epizodları saptanmıştır. Ancak oluşan kompleks ventriküler aritmilerin anlamı belirsiz olup; yüksek ani ölüm riskine katkı olup olmadığı veya altta yatan hastalık sürecinin ciddiyetini yansıtır yansıtmadığı bilinmemektedir.

Antiaritmik ilaçlar, ventriküler erken depolarizasyonu ve süreğen-olmayan aritmileri baskılamalarına rağmen yaşam beklentisini düzeltmemişlerdir. Buna karşılık birçok antiaritmik ilaç negatif inotropik etkilerinden dolayı hastalarda ciddi aritmi riskini artırmıştır (özellikle düşük EF'lilerde).

Bu risk özellikle Sınıf-IA (kinidin ve prokayinamid) Sınıf- IC (flekayinid, enkayinid), ve bazı Sınıf- III antiaritmik ilaçları (D-sotalol) kullananlarda yüksektir (bunlar bazı post-Mİ çalışmalarda mortaliteyi artırmıştır).

Amiodaron etkileri farklı bir Sınıf- III antiaritmik olup, kalp üzerinde sempatotik etkisi de bulunmaz. Düşük EF ve KY hastalarında, yaşam beklentisine nötral etkileri vardır. Amiodaronun diğer antiaritmiklerden başka mekanizmalar ile de etkileri vardır; SVEF'sini yükseltmiş (SV volumunu azaltarak; vazodilatör etki) ve KY kötüleşme sıklığını azaltmıştır. İlaçın etkileri: tiroid anormallikleri, pulmoner toksite, hepatotoksisite, nöropati, insomniadır.

- Amiyodaron KY tedavisinin rutin bir parçası olarak düşünülmemelidir (birlikte sık ventriküler erken depolarizasyon veya asemptomatik süregen-olmayan VT olsun olmasın). Ancak, atriyal fibrilasyon tekrarı veya semptomatik ventriküler aritmileri önlemek için antiaritmik tedavi gerektiğinde kullanılacak güvenilirliği ve etkinliği en yüksek ilaçtır.
- Antiaritmik tedavinin bir bölümü olarak Bb'ler KY'de nadiren indikedir, amiyodaronun etkisiz veya toksisitesinden dolayı kesildiği durumlarda tekrarlayan İCD şoklarını baskılamak için nadiren kullanılabilir.
- İCD, geçirilmiş Mİ veya kronik iskemik kalp hastalarında, semptomatik aritmi hikayesi bulunanlarda EFÇ ile uyarılabilen süregen ventriküler aritmileri olanlarda ani ölüm riski yılda %5-6 olup, İCD takılması ile bu risk düzeltilebilir. Mi den uzak bakılan (>40 gün sonra) EFsi <%30 olanlarda İCD standart medikal tedaviye göre total mortaliteyi daha fazla düşürmüştür (İCD ile 20 ayda rölatif %31 mortalite azalması).
- Non-iskemik NYHA Sınıf- II, -III KY semptomları olanlarda İCD 5 yıllık mortaliteyi rölatif %23 anlamlı azaltmıştır (yaşam beklentisi ise %11 yükselmiştir), bu hastalarda birinci yılda yaşam beklentisinde düzelme olmamıştır, mutlak fayda ortalama sonraki 4 yılda daha fazladır .
- İCD ventriküler aritmilere bağlı ani ölümü önlemekte oldukça etkilidir, ancak sık İCD- şokları, yaşamı tehdit eden ve sinüs veya diğer supraventriküler aritmileri tetikleyerek yaşam kalitesinin azalmasına sebep olmaktadır. Ventriküler aritmilerin tetiklediği sık İCD-şokları veya supraventriküler aritmilerin semptomları için tedaviye Amiyodaron ilave edilmektedir. Antiaritmik tedaviye rağmen sık tekrarlayan İCD- şoklarında kateter ablasyonu etkili olabilir.
- İCD'nin hastane yatışındaki artma ile ilişkilendirilmiş KY kötüleştirme etkisini tanımak önemlidir. Bu etki sağ ventrikül pacingine bağlı olabilir; dissenkron kardiyak kontraksiyonlara sebep olur. Post-Mİ erken dönemde takılan İCD ani-olmayan olayları fazlalastırmıştır. Bunun gibi diğer faktörler SVEF'si düşük KY hastalarında İCD faydasını kısıtlayabilir (Bölüm-1.7).

İCD takılması düşünülecek hastar: EF<%30 ve hafif orta KY semptomları olan ve beklenen iyi fonksiyonel kapasiteli yaşam beklentisinin 1 yılı aşması. Çünkü medikal tedavi EF'yi önemli miktarda düzeltebileceğinden, İCD takılmasının bedeli; Bb ve ACEİ veya ARB tedavisine rağmen takıldıktan sonra EF'de süregen düzelme gösterilmiştir.

- İCD refrakter KY semptomları olan Evre- D hastalara veya birlikte yaşam beklentisini kısaltan hastalıkları olanlara takılmamalıdır. EF %30- 35 olan hastaların uygun tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Bu hastalar KAH için, EFÇ ile uyarılabilen ventriküler aritmi riskini be-

lirlemek için tabakalandırılmalıdır. EF %30-35 hipertrofik kardiyomiyopatide İCD öncesinde EF'yi düzelttiği kanıtlanmış ilaçlar ile tedavi uygulanmalıdır.

İCD İndikasyonları (2008- AHA/ACC)

- Kardiyak arrestten kurtulan ve yapısal kalp hastalığı olan; süregen, tolere edilebilen veya tolere-edilemeyen VT'si bulunan hastalarda indikedir.
- Mİ geçirmiş; EF≤%35, fonksiyonel sınıf-II-III hastalar, EF<%30 fonksiyonel sınıf- I hastalar (≥40 gün post Mİ).

KKY'DE NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Hasta ve ailesinin eğitilmesi: KKY hastası ve yakınları ile ilgili genel tavsiye ve bilgilendirme yapılmalıdır (Tablo 75).

TABLO 75. Hasta ve yakınlarına KKY ile ilgili anlatılması gereken hususlar ve öneriler

Genel tavsiyeler:
Kalp yetersizliğinin ne olduğu ve niçin semptomlar meydana geldiği açıklanmalı.
Kalp yetersizliğinin sebepleri.
Semptomlar nasıl tanınmalı.
Semptomlar oluşunca ne yapmalı.
Kendikendine değerlendirme.
Mantıklı tedaviler.
Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere uyum göstermenin önemi.
Sigara içmeden kendini uzak tutmak.
Prognoz.

İlaç öğütleri:
Etkileri.
Doz ve alınma zamanları.
Yan etkileri.
İntoksikasyon belirtileri.
Doz atlandığında (kaçırıldığında) ne yapılmalı.

İstirahat ve egzersiz:
İstirahat.
İş ile ilişkilendirilmiş egzersiz ve aktiviteler.
Günlük fiziksel aktivite.
Seksüel aktivite.
Rehabilitasyon.
Aşılar.
Seyahat.

Diyet ve sosyal alışkanlıklar:
Gerektiğinde sodyum alımını kontrol etmek (bazı ağır KY hastaları gibi).
Ağır KY'de aşırı sıvı alımı yasaklanması.
Aşırı alkol alımı yasaklanması.

(ESC KKY kılavuzu-2005)

Bunlar Tablo 75’de özetlendiği gibi; kalp yetersizliği ve semptomlarını izah eden genel nasihatlar, istirahat ve egzersiz, diyet ilaçlar ve sosyal alışkanlıklar ile ilgilidir.

Vucut ağırlığının izlenmesi:

Tercihen sabah tuvalete gittikten sonra vucut ağırlığını hastanın kendisinin düzenli olarak ölçmesi tavsiye edilmektedir (günlük rutinlerinin bir parçası olmalı).

- Beklenmeyen birdenbire, 3 günde 2 kg ağırlık artışı durumunda; hasta doktorunu uyarmalı veya buna dayanarak diüretik dozu düzenlenmeli (artış devam ediyorsa dozu artırılmalı).

Diet önlemleri:

(a) **Sodyum;** diyetteki tuz miktarının kontrol etmek, özellikle hafife göre ileri KY’de daha önemlidir. Tuz yerine geçen potasyum ihtiva eden maddeler dikkatli kullanılabilir. Bunlar büyük miktarlarda ve ACEİ’ler ile birlikte kullanıldığında hiperkalemiye sebep olabilir.

(b) **Sıvı;** hiponatremi olsun olmasın ilerlemiş KY hastalarına sıvı kontrolü verilmelidir. Pratik olarak, ilerlemiş KY hastalarında sıvı 1.5-2.0 L/gün (kritik hastalar da 800-1200 ml/gün) olarak kısıtlanmalı.

(c) **Alkol;** orta miktarda alkol alımı (10-20 gr/gün; günde 1 bardak bira ve 1-2 bardak şarap) müsaade edilebilir. Alkolik kardiyomiopati denilen şüphelenilenlerde alkol yasaklanmalıdır.

Obezite: Obez KKY hastaları zayıflatılmalıdır. VKİ; >30 yani obez ise, 25-30 arasında olmalıdır.

Anormal ağırlık kaybı: Ağır KKY hastalarının yaklaşık %50’sinde klinik veya subklinik malnütrisyon bulunmaktadır. Total vucut yağları ve yağsız vucut kitlesinin kaybedilmesi “*kardiyak kaşeksi*” denilen zayıflama ile birliktedir. Kardiyak kaşeksi azalmış yaşam beklentisinin önemli öngörenidir.

Aşağıdaki durumlarda anormal zayıflama düşünülmeli:

- i. Vucut ağırlığı, ideal vucut ağırlığının <%90’ı ise, veya
- ii. Önceki 6 ayda normal non-ödematöz vucut ağırlığının ≥ 5 kg veya $\geq \%7.5$ kasti- olmayan kaybı ve/veya
- iii. VKİ<22 kg/m².

Tedavinin amacı, non-ödematöz vucut ağırlığına yükselmenin sağlanması. Tercihen yeterli fiziksel egzersiz yapacak adale kitlesinin artırılmasıdır. Yiyecek alımı bulantı, dispne veya şişkinlik hissinden dolayı azalmış ise; küçük miktarlarda, sık yemek yenmeli.

Sigara içmek: Sigara içmekten hasta her zaman vaz geçirilmelidir. Sigara bıraktıran yardımlar (nikotin-replasman tedavisi olabilir) aktif olarak teşvik edilmelidir.

Seyahat: Yüksek rakım, çok sıcak veya nemli ortamlarda bulunmaktan hasta vazgeçirilmelidir. Genellikle,

seyahat için diğer araçlara göre kısa havayolu uçuşları tercih edilmelidir. Ağır KY hastalarında, havayolu ile uzun uçuşlar problemlere neden olabilir; dehidratasyon, aşırı bacak ödemleri ve derin ven trombozları. Bu durumlarda hasta uyarılmalıdır. Seyahat sırasında değişecek diyetin ve meydana gelecek akut gastro-enteritin olası etkileri de hastaya anlatılmalıdır.

Sıcak ve aşırı nemli iklimlerde aşırı sodyum ve su kaybına halihazırda kullanılmakta olan diüretik ve vazodilatör tedaviler adapte edilmelidir.

Seksüel aktivite: Seksüel aktiviteden önce sublingual nitrat kullanımı tavsiye edilmekte ve hasta heyecanlandıran major ilişkiden vazgeçirilmelidir. Seksüel aktivite sırasında dekompanasyonun tetiklenme riski; NYHA sınıf- II hastalarda intermediyer, sınıf- III ve -IV hastalara göre daha yüksektir.

Aşılama tavsiyesi: KY hastalarında aşılamanın etkisini gösteren bir kanıt yoktur. İnfluenzaya karşı aşılama sıklıkla kullanılmaktadır. Pnömonokokal ve influenza aşılı KY’yi kötüleştiren solunum infeksiyonlarının sıklığını azaltabilir.

İlaç öğütleri: Hasta, semptomlar ve sıvı dengesi değişikliklerine göre ilaç dozlarını düzenlemeyi kendisinin yapması teşvik edilmelidir. Hasta kişiselleştirilmiş sınırlarda, diüretiklerini ayarlayabilmelidir.

İlaçlarının faydalı ve yan etkileri kendisine doğrudan açıklanmalıdır. Kronik hastalıkta artmış hasta uyumu bu tavsiyelerin zemininde olmalıdır; buna göre aşağıdaki ilaç bilgileri tedarik edilmelidir: Düzeltme tedricen olabilir ve birkaç haftada tamamlanabilir ve bazı ilaçlar ile tedavi aylar alabilir; arzu edilen doza gelmek için ACEİ, ARB ve Bb dozlarının tedricen titrasyonu gerekir, bunlar direk olarak semptomlarda düzeltme sağlamamaktadır. Dehidratasyon durumlarında (diyet ve sıcak iklimlerde yoğun terleme gibi) diüretik dozu azaltılması; semptomatik hipotansiyon oluşunca hastanın nasıl hareket etmesi anlatılmalı (diüretiği azaltmak ve şayet gerekiyorsa ACEİ, ARB veya Bb dozlarının geçici olarak düşürmek); ACEİ sırasında öksürük ve de tad değişiminin olabilir; ACEİ’ler ile NSAİİ’lerin kombine edilmesinin yasaklanması; geçici semptomatik tedavi için nitrat kullanma olasılığı açıklanmalı (akut dispne başladığında olağan durumların ve kötüleşmenin önlenmesi için sublingual veya sprey şeklinde).

Kalp yetersizliğinde kullanımı yasaklanması veya çok dikkat edilmesi gereken ilaçlar: KY tedavisinin her formunda verildiğinde dikkatle kullanılacak veya yasaklanacak ilaçlar:

- i. NSAİİ’ler ve koksibler (COX2 inhibitörleri).
- ii. Sınıf- I antiaritmikler.
- iii. Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem, kısa- etkili dihidropiridin deriveleri).
- iv. Trisiklit antidepressanlar.

TABLO 76. Egzersiz eğitimi (antremanları) Tavsiyeleri**DEVAMLI (istikrarlı) DURUM EĞİTİMİ****Dönemlerin sıklığı:**

Daha bozulmuş hastalarda 5-10 dakikalık günlük çoklu kısa dönemler önerilmelidir; fonksiyonel kapasitesi iyi hastalar için daha uzun olabilir (20-30 dakika) günde 3-5 defalık dönemler.

Eğitim dönemlerinin şiddeti:

Geleneksel programla aerobik kapasite ve semptomlarda 4 haftada düzelme elde edilmektedir; fiziksek ve kardiyopulmoner değişkenlerde en yüksek cevap sırası ile 16 ve 26 haftada alınmaktadır, ondan sonra ise cevapların derecesi plato yapmaktadır (değişmeden sürmektedir). Üç evreli ilerleme gözlenmiştir: Başlangıç, düzelme ve idame evresi.

- Başlangıç evresinde, egzersizin şiddeti düşük düzeyde tutulmalıdır (VO_2 'nin zirve düzeyinin %40-50'si gibi), egzersizin süresi 5 dakikadan 15 dakikaya yükseltilmeli. Eğitiminin süresi ve sıklığı klinik durum ve semptomlara göre artırılmalıdır.
- Düzelme evresi sırasında, egzersiz şiddeti tedricen artırılmalı (tolere ettiği taktirde VO_2 'nin zirve düzeyinin %50-%60-%70-%80 gibi).

Primer amaç; dönemi 15-20 dakikaya uzatmak, ve şayet tolere edilebiliyorsa, sekonder hedef olarak 30 dakikaya kadar çıkmaktır.

- Egzersiz programlarının idame evreleri, genellikle eğitimin ilk 6 ayından sonra başlamaktadır. Bundan öte düzelme çok az olabilir, fakat egzersiz eğitiminin devam ettirilmesi çok önemlidir. 3 haftalık ikametgahta (ev, sokak, semt gibi) uygulanan egzersiz programının etkileri aktivite kısıtlanmasından (program bırakıldıktan) sadece 3 hafta sonra kaybolmaktadır; bu bulgu, KKY tedavisinin içerisinde uzun-dönem egzersiz tedavisi uygulamanın rolünü göstermektedir.

EĞİTİM ARALIKLARI**Bisiklet sürmek:**

Pedal çevirme evreleri 30 saniye ve toparlanma evreleri 60 saniye kısa dönem maksimum egzersiz kapasitesinin %50'si şiddetindeki kadar faydalı olabilir, hastanın boş pedal ile belirlenmiş başlama 3 dakikadır ve sonra çevirme hızı her 10 saniyede 25W artırılmalı. oparlanma fazında ise hastanın pedal hızı 10W'de olmalı.

Treadmill:

Tradmill de iş ve toparlanma fazlarının her birisi için 60 saniye kullanılabilir.

(ESC KY kılavuzu-2005)

- v. Kortikosteroidler.
- vi. Lityum.
- vii. Tiyazolidin grubu antidiyabetikler.

İstirahat, Egzersiz ve Egzersiz Eğitimi

AKY veya KKY'nin destabilizasyonunda fiziksel dinlenim veya yatak istirahati gereklidir. Uzamış yatak istirahatinin istenmeyen yan etkilerini önlemesinde pasif hareketlenme egzersizleri önem taşımaktadır (venöz tromboz riskini azaltmak için).

Hastanın klinik durumu düzelince, solunum egzersizleri ve aktif hareketlenme uygulanabilir.

Egzersiz eğitimi: KY semptomlarından sazalması fiziksel aktivite hastada kondisyonsuzluğa sebep olarak semptomların oluşmasını kolaylaştırır, kronik KY hastalarında ise egzersiz intoleransı gelişmesine yardımcı olur.

Aktivitenin kısıtlanması sadece egzersiz kapasitesini azaltmakla kalmaz ayrıca da psikolojik yan etkilere de sebep olur ve periferik vazodilatör cevaba zarar verir.

Egzersiz eğitimi (antremanı) kronik KY hastasının klinik durumunu düzeltmiştir. Faydası Bb ve

ACEİ'ninkine eklenmekte (katlanmış fayda) ve artmış endotelial cevaba bağımlı periferik vazodilatasyon ve iskelet kası metabolizması ile ilişkilendirilmiştir.

Bir çalışma protokoluna göre kazanılacak iş-yükü; haftada 5 defa 20-45 dakika, 8-12 haftalık dönemde tedricen maksimal efor kapasitesinin %40-70'ine ulaşmak.

Egzersiz eğitiminin uzun dönemdeki faydası tanımlanamamıştır (**Tablo 76**). Egzersiz eğitimi nörohumoral aktivasyonu azaltmış ve ventriküler remodeling sürecinin şiddetini hafifletmiştir (KY progresyonunun hızının yavaşlaması). Sonuçta; egzersiz eğitiminin KY'nin doğal hikayesine olumlu etkisi vardır.

Tavsiyeler: Protokola katılabilmek için fiziksel kondisyon oluşturabilen, hastane dışındaki stabil tüm KY hastaları. Egzersiz eğitimi ilaç tedavisi ile birleştirilmelidir.

Egzersiz programları stabil NYHA sınıf-II –II hastalarda teşvik edilmelidir. Klinik pratikte, KKY'deki egzersiz intoleransının etyolojisi çok faktörlüdür. Kardiyak performanstan ziyade periferdeki değişiklikler egzersiz kapasitesinin önemli belirleyicileridir. Düzenli

egzersizin, stabil NYHa sınıf-II –III hastalarda fiziksel kapasiteyi %15-25 güvenilir olarak artırabildiği, semptomları ve yaşam kalitesi hissini düzelttiği gösterilmiştir (Tablo 76). Egzersiz sırasında anlamlı zararlı etki oluşmamış veya santral hemodinamiklerde anlamlı bozulma görülmemiştir.

KKY'DE DİĞER TEDAVİ GİRİŞİMLERİ: (Rutin-Olmayan Cerrahi, Cihaz ve İlaç Tedavileri)

KKY'de Vazodilatör ilaçlar

KKY tedavisinde kısa-etkili direk vazodilatörlerin spesifik bir rolü yoktur.

Nitratlar: Nitratlar angina veya dispneyi azaltmak için ilave tedavi olarak kullanılabilir. Kronik veya akut kötüleşen KKY semptomlarını oral nitratlar düzeltmektedir. Sık dozlarda (her 4-6 saatte) erken tolerans gelişimi olabilir. Fakat 8-12 saatlik intervallerde ve ACEİ veya hidralazin kombinasyonu ile daha az tolerans gelişmektedir.

İsosorbid Dinitrat; KKY'nin kronik tedavisinde faydalı olduğu bildirilen ilk vazodilatördür. Nitrat tedavisi gece ve egzersiz sırasında görülen dispneyi azaltabilir, hastalarda diğer optimal medikal tedavilere rağmen devam eden kısıtlanmış egzersiz toleransını düzeltebilir.

Nitratların anormal miyokardiyal ve vasküler büyümeyi inhibe edebildiği ve böylece ventriküler remodeling sürecini azalttığı ve semptomlarını düzelttiği österilmiştir.

Nitrat tedavisinin tek yan etkisi başağrısı ve hipotansiyondur. Klinik pratikte; nitratlar (isosorbid dinitrat veya mononitratlar) devam eden konjestif KKY semptomları olan hastalara sıklıkla verilmektedir, nitratlar güçlü venodilatörlerdir, ayrıca sistemik vasküler direncin çok arttığı durumlarda arteriel tonus üzerine de etkilidirler.

Nitrat toleransı gelişme riski en az 10 saat "nitratsız pencere" oluşturmak ve ACEİ kombinasyonu ile en az indirilebilmektedir.

Hidralazin, arteriyel vazodilatör olup, venöz tonus ve kardiyak dolum basınçlarına çok az etkisi olmaktadır. Nitratlar ile kombinasyonu ise hem venöz hemde arteriyel vazodilatasyona sebep olmaktadır. Hidralazin ile nitrat kombinasyonu digoksin ve diüretik tedavi kombinasyonuna (ACEİ veya Bb kullanmayan) göre hastaneye yatış hariç mortaliteyi daha fazla azaltmıştır.

- KKY tedavisinde Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu ACEİ kullanılmadan önce verilmemelidir. ACEİ'yi zorlanmadan tolere edebilen-

lerde ACEİ yerine yerine geçmemektedir. Ancak yeterli kanıt olmamasına rağmen ACEİ intoleransı olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu düşünülebilir (özellikle ACEİ hipotansiyon ve renal yetersizlikten dolayı kısıtlanmışsa).

Alfa adrenerjik blokerler: KKY tedavisinde kullanılmalarını destekleyen bir kanıt yoktur.

Kalsiyum antagonistleri: Sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliğinde kullanılmaları tavsiye edilmektedir (verapamil, diltiazem).

Bb'ler ile kombine edilmeleri kontraindikedir.

Yeni kalsiyum antagonistlerinin (amlodipin ve felodipin), standart KKY tedavisine eklenmesi semptomları düzeltmemiş ve yaşam beklentisini de etkilememiştir. Uzun dönem güvenilirlikte bu ilaçların nötr etkisi olduğu görülmüştür. Nitrat ve Bb'ler ile kontrol edilemeyen birlikte bulunan arteriyel hipertansiyon angina da bu ilaçlar güvenli ve alternatif tedavi imkanı sunmaktadır.

Statinler (ESC-2008 tavsiyesi): KAH'ın sebep olduğu semptomatik KKY ve sistolik disfonksiyonlu yaşlı hastalarda kardiyovasküler hastane yatışlarını azaltmak için statin düşünülebilir (*Sınıf IIb indikasyon*).

Oksijen tedavisi: AKY'de oksijen kullanılır, fakat genel olarak KKY tedavisinde rutin uygulamada yeri yoktur.

Pozitif inotropik tedavi: Uzamış inotropik tedavi mortaliteyi artırdığından dolayı önerilmemektedir.

Periferik hipoperfüzyon ve pulmoner konjesyon bulguları bulunan ağır KKY'de İV inotropik tedavi sık kullanılmaktadır.

Antitrombotik tedavi: Atriyal fibrilasyonla birlikte KKY, geçmiş tromboembolik olay veya mobil SV trombus bulunması; bu hastalarda antikoagülasyon değişmez indikasyondur.

KKY hastalarında, antikoagülasyonunun ölüm veya vasküler olay riskini değiştirdiğine dair çok az kanıt vardır.

Geçirilmiş MI'den sonra, aspirin veya oral antikoagülasyon sekonder korunma için önerilir.

Kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ile tekrarlayan hastane yatışlarında aspirin yasaklanmalıdır (ACE ile olumsuz etkileşimi düşünülmeli). Artmış kanama komplikasyonlarından dolayı, antikoagülasyon çok kontrollü durumlarda verilmelidir (antikoagülasyonun monitorizasyonu planlanmalı).

- **KKY hastasının tromboembolik olay riski yüksektir. Tromboembolizmin predispozan faktörleri:** düşük kalp debisi ile dilate kalp boşluklarında kanın stazı, kötü kontraktilete, bölgesel duvar hareket bozukluğu ve atriyal fibrilasyon. Kalp yetersizliğinde kombine ACEİ ve aspirin tedavisini destekleyen çok az kanıt vardır.

Genel olarak, KY'de tromboembolik komplikasyonların oranının düşük olması bunlarda antikoagülasyon/antitrombotik tedavinin olası faydalı etkisinin değerlendirilmesini kısıtlamaktadır.

ESC-2008 tavsiyeleri:

- Sistemik embolizmde veya görüntüleme teknikleri ile saptanmış intrakardiyak trombusta antikoagülasyon da nerilmektedir (*sınıf I, tavsiye*).
- AF'li hastalarda antikoagülasyonun tromboembolizmi azalttığı kanıtlanmıştır (*sınıf I*)
- Warfarin inme riskinin azaltılmasında antitrombosit tedaviden daha etkilidir. İnme riski yüksek KY hastalarında antitrombosit tedavi yerine tercih edilmelidir (*sınıf I*)

Antitrombosit ilaçlar:

- Antitrombosit ilaçlar AF'de tromboembolizmi önlemede warfarin kadar etkili değildir
- KY hastalarında aspirinin aterosklerotik hastalığı azalttığına ait kanıt yoktur

Pacemakerler

Kalp yetersizliğinde geleneksel indikasyonları doğrultusunda bradikardiyi tedavi etmek için kullanılmaktadırlar (Bölüm-1.7). Sistolik disfonksiyonda sadece sağ ventrikülün pacin edilmesi ventriküler dissenkronizasyonu artırabileceğinden KY'nin semptomları artabilir.

Biventriküler pacing kullanarak resenkronizasyon SVEF'si düşmüş ve ventriküler dissenkroni (QRS ≥ 120 ms) bulunan ve se OMT'ye rağmen semptomatik kalan (NYHA III-IV) hastalarda semptomları düzeltmek ve hastaneye yatışı azaltmak için düşünülmelidir.

Biventriküler pacing semptomları, egzersiz kapasitesini düzeltmiş ve hastaneye yatışı azaltmıştır. Uzun dönem mortalitesini ve her sebepten hastaneye yatışı azaltan karma etkisi gösterilmiştir. Ayrıca mortaliteye anlamlı etkisi vardır.

Implante edilebilen kardiyo defibrilatör (İCD); NYHA III- IV semptomatik kalan, QRS süresi ≥ 120 ms, SVEF $\leq 35\%$ ağır KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi düzeltmek için biventriküler pacing içinde kombine edilmiş ICD takılması makul olabilir (Bölüm-1.7).

Süreğen ventriküler taşikardisi olan (kötü SV fonksiyonlarından dolayı tolere edilemeyen) ve kardiyak arrestten kurtulan hastalarda yaşam beklentisini düzeltmek için ICD takılması tavsiye edilmektedir.

SVEF'si $< 30-35\%$ seçilmiş hastalarda, Mİ'nin 40 günü içerisinde olmayan ve ACEİ, ARB, Bb ve AA ile standart tedavi alanlarda anikalp ölümünü azaltmıştır.

Süreğen VT ve ventriküler fibrilasyon gösterilmiş hastalarda bu aritmilerin tedavisinde ICD oldukça etkilidir (hem anti-taşikardi pacing veya hem de kardi-

yoversiyon/defibrilatör olarak). Böylece mortaliteyi ve hastaneye yatışı azaltmıştır.

Kardiyak Resenkronizasyon tedavisi: Düşük EF'li Sınıf- III -IV KY semptomları olan hastaların yaklaşık 1/3'de QRS süresi 120 ms'den daha uzundur. Bu bulgu anormal kardiyak iletinin elektrokardiyografik açıklamasıdır; dissenkron ventriküler kontraksiyonu tanımak için kullanılmaktadır. Ancak bu bulgu dissenkronizasyon için mükemmel olmadığından, dissenkronizasyonun doğru tanımlanması için ekokardiyografik ölçümler daha değerli ve umut verici görünmektedir (Bölüm-1.9).

- Dissenkroninin mekanik sonuçları; (a) suboptimal ventriküler dolum, sol ventrikül dP/dt'sinde (ventriküler kontraktıl kuvveti veya basıncın yükselme hızı) azalma, (b) mitral regürjitasyonun süresinin uzaması (o nedenle ciddiyetinin artması) ve (c) parados septal duvar hareketidir.

Ventriküler dissenkroni KY hastalarında artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Dissenkron kontraksiyonlar ve bunun mekanik ve klinik somut sonuçları, sağ ve sol ventrikülün elektriki aktivasyonlarının biventriküler Pacemaker ile senkronize edilmesinin önemini işaret etmektedir (CRT; kardiyak resenkronizasyon tedavisi). Bu tedavinin sonucunda; ventriküler kontraksiyonlar artar, sekonder mitral regürjitasyonunun derecesini düşürür. Bunlara ilave kısırdönem CRT kullanımı miyokardın oksijen tüketimi artmaksızın kardiyak fonksiyon ve hemodinamik verilerde düzelme ile ilişkilidir, ayrıca yetersiz kalbin biyokimyasında olumlu adaptif değişiklikler de görülmüştür.

- Semptomları devam eden KY hastalarında optimal medikal tedaviye CRT ilave edildiğinde yaşam kalitesi, fonksiyonel sınıf, egzersiz kapasitesi, 6 dakika yürüyüş testinde egzersiz mesafesi ve EF anlamlı düzelmiştir.

CRT çalışmalarının metaanalizinde; KY ile hastaneye yatış %32, her sebepten mortalite %25 azalmıştır. Mortalite faydası tedavinin üçüncü ayında belirgin hale gelmiştir. Cihaza bağlı sorunlar ise implantasyondan sonra ilk 6 ay içerisinde görülmüştür (kateterin yerinden çıkması, malfonksiyonu gibi).

- Sağ dal bloklü ve AF'li hastalarda CRT'nin etkisi henüz bilinmemektedir. Benzer şekilde, Sağ ventrikül pacing sırasında uzamış QRS süresi ile ilişkilendirilmiş ventriküler dissenkroni CRT ile düzelebilir (**Tablo 77**).

TABLO 77. CRT İndikasyonları

- EF $\leq 35\%$, fonksiyonel sınıf NYHA- II,-IV, QRS süresi ≥ 0.12 saniye olan sinüs ritmindeki hastalarda CRT indikedir. Atrial fibrilasyon varsa bu hastalara da takılması makuldur (orta decede faydalı).

(AHA/ACC- 2008)

Eksternal Kontrpulsasyon:

Alt ekstremitelere, kalp siklusu ile senkron şişebilen ve boşalabilen manşetler kullanılmıştır. Bu cihazın amacı; sistolde yüklenme durumunu (artmış sistolik duvar stresi) azaltmak, diyastolde ise koroner perfüzyon basıncını artırmaktadır. Bu yöntem semptomatik koroner arter hastalarında anginal atakların şiddetini azaltmıştır. Bu klinik etkinin muhtemel mekanizması; koroner damar yatağındaki endotelial fonksiyonun düzelmesidir.

Semptomatik düşük EF'li KY'de etkisi bilinmemektedir.

Revaskülarizasyon Girişimleri,**Mitral Kapak Cerrahisi ve Ventriküler Onarım**

Kalp yetersizliğinin klinik semptomları bulunduğu, cerrahi olarak düzeltilebilir patolojiler her zaman düşünülmelidir (**Bölüm 1.8**).

Revaskülarizasyon: İskemik kaynaklı KY'de, revaskülarizasyon girişimlerinin KY semptomlarını azalttığı gösterilmiştir; revaskülarizasyon semptomatik düzelmeye sebep olmaktadır.

Daha güçlü bilimsel kanıtlar sağlanana kadar birlikte koroner hastalık ve KY bulunan hastalarda revaskülarizasyon rutin tedavi olarak önerilmemektedir.

Mitral kapak cerrahisi: Seçilmiş KY hastalarında, ağır SV sistolik disfonksiyonu ve ciddi mitral kapak yetersizliğinde mitral kapak cerrahisi semptomatik düzelmeye sebep olmuştur. Bu beklenti ayrıca SV dilatasyonuna bağlı sekonder mitral yetersizliği için de geçerlidir (**Bölüm-1.6**).

SV onarımı: KY hastasında SV dilatasyonu anahtar özelliktir.

Çeşitli yaklaşımlar ile SV büyüklüğünü azaltma teşebbüsü SV çaplarını küçültürerek EF'sini düzeltmeyi amaçlamaktadır. Bu cerrahi teknikler arasında miyokardiyal rezeksiyonu mitral kapak tamiri teknikleri ve eksternal kompresyondan farklıdır (**Bölüm 1.8**).

SV anevrizmektomi: SV anevrizmektomi, KY gelişmiş sınırlanmış, büyük SV anevrizmalarında indikedir (sI).

Kardiyomioplasti: Günümüzde KY tedavisinde önerilmemektedir. Kalp transplantasyonuna uygulanabilir bir alternatif olarak düşünülmemelidir.

Kısmi Sol ventrikulektomi (Batista operasyonu): KY tedavisinde önerilmemektedir. Kalp transplantasyonuna alternatif değildir.

Eksternal ventriküler onarım: Günümüzde KY tedavisi için önerilmemektedir.

Kalp transplantasyonu:

Son evre KY'de kabul edilebilir tedavi modelidir (**Bölüm-1.8**). Donor kalplerinin kısıtlılığının yanında

TABLO 78. 2005- ESC Kalp transplantasyonu kontraindikasyonları

- Alkol ve/veya ilaç alışkanlığı bulunması.
- Başka operasyon gereksinmesi.
- Gerektiği gibi kontrol edilemeyen ağır akıl hastalığı.
- Kanser tedavisi görmüş ile remisyona girmiş ve <5 yıldır takip edilen.
- Multi-organ tutulumu yapmış sistemik hastalık.
- Kontrol edilemeyen enfeksiyon.
- Ağır böbrek yetersizliği (klirens<50 mL/dakika veya kreatinin >250 micromol/L).
- Sabit yüksek pulmoner vasküler direnç.
- Yakında geçirilmiş trombo- embolik komplikasyon.
- İyileşmemiş peptik ülser.
- Anlamli karaciğer hasarının kanıtları.
- Kötü prognozlu diğer hastalıklar.

(ESC KY kılavuzu-2005)

kalp transplantasyonunun ana problemi "allograft ret" olmasıdır (postoperatif ilk yıldaki bölümlerin büyük bölümünde sorumlu).

Uzun dönem prognozu ise çoğunlukla immüno-supresyondan dolayı kısıtlanmıştır (enfeksiyon, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, maliniteler ve transplant koroner arter hastalığına bağlı). 2005 ESC, AHA/ACC kılavuzlarında günümüz kalp transplantasyonu indikasyonları ve kontraindikasyonları bildirilmiştir (**Bölüm-1.8** ve **Tablo 78**).

Ventriküle yardımcı cihazlar ve yapay kalp: SV'ye yardımcı cihazlar ve yapay kalbin günümüzdeki indikasyonları: Transplantasyona köprü, akut ağır miyokardit ve bazı hastalarda ise devamlı hemodinamik destek.

SV yardımcı cihazlar transplantasyona köprü amacı ile kullanılmıştır, ancak uzun dönemli tedavi için bu cihazların rutin kullanılması tavsiye edilmemektedir (**Bölüm 1.8, 3.4**).

Ultrafiltrasyon: diüretik tedavilere dirençli sıvı yüklenmesinin (pulmoner veya periferik ödem) tedavisi için kullanılabilmektedir. Ağır kalp yetersizliği hastalarının çoğunda rahatlatma geçicidir.

ESC-2008 tavsiyesi:

- Ağır KY semptomları olan, prognozu kötü ve başka bir alternatif tedavi şekli bulunmayan hastalarda kalp transplantasyonu düşünülmelidir (Sınıf I tavsiye)
- **Yorum:** Kalp transplantasyonu son-evre KY'de kabul edilmiş tedavidir. Hasta uygun kriterler ile seçildiğinde (Tablo 84'deki kontraindikasyonlar) sağkalımı, egzersiz kapasitesini, işe dönüş ve yaşam kalitesini anlamlı artırmıştır (*European Heart Journal* 2008;29:2388-2442).

KAYNAKLAR

1. Fillipatos G, Hippatos G, Leonardo De Luca, Burnett J. Congestion in acute Heart failure syndromes: Essential Target of Evaluation and Treatment. The American Journal of Medicine 2006;119 (12A): S3-S10.
2. Boyle A, Sobotka PA. The therapeutic Objective in Decompensated Heart failure: Hemoconcentration As a surrpgate of Plasma Refill Rate. Journal of Cardiac Failure. 2006;12: 247-9.
3. Fekler GM, Adams KF, Kontsam MA. The problem of Decompensated Heart failure: Nomenclature, classification, and risk stratification. American Heart Failure 2003; 145:S18-S25.
4. Chen HH, Schirier RW. Pathophysiology of Volume Overload in Acute Heart Syndromes. The American Journal of Medicine 2006;119 (12A):S11-S16.
5. Sica DA. Sodium and water retention in heart failuretherapy: Basics mechanisms.Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73(suppl2):S2-S7.
6. Francis G.Acute Decompensated heart failure:Kardiorenal syndrome.Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73 (2): S8- Ss13.
7. DouglasI. Hyponatremia: Why it matters, how it presents, how can manage it.
8. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73 (3):S4- S12.
9. Heywood JT, Fonarrow GC. The confounding Issue of Comorbid Renal Insufficiency. The American Journal of Medicine 2006;119 (12A):S17-S25.
10. deGomaEM, Vagelos RH, Fowler MB.Emerging Therapies for the Management of Decompensated Heart Failure. JACC2006; 48 (12):2397-409.
11. Cleland JGF, Coletta A, Witte K. Practical Applications of Intravenous Diuretic Therapy in Decompensated Heart failure. The American Journal of Medicine 2006;119 (12A): S26-S36.
12. Yancy CW, Abraham WT. Beyond Diuretics: Management of Volume Overload in Heart Failure syndromes. The American Journal of Medicine 2006;119 (12A): S37-S44.
13. Krum H, Cameron P. Diuretics inthe treatment of Heart failure: Mainstay of Therapy or Potentialş Hazard?. Journal of Cardiac Failure 2006;12 (5): 333-335
14. O'Connor C, Allen LA. Management of acute decompensated heart failure. VMAJ 2007;176 (6): 797-805 Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR, Collins SP et al. A proposal to standartize dyspnoea measurment in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for uniform aproach. European Heart Journal 2008;29: 816-24
15. Ware LB, Matthay MA. Acute Pulmonary Edema. N Engl J Med 2005;353: 2788-96
16. Harrison A, Amundson S. Evaluation of the acutely dispneic patient: the role of biomarkers. American Journal of Emergency Medicine. 2005;23: 371-378.
17. Khan MG. On call cardiology. Saunders Elsevier. 2006, p.143-189.
18. Conway N. Atlas of Cardiology-Wolfe Medical Pnbl. 1977, 454-496.
19. Hurst JW. Cardiovascular Diagnosis. Mosby-Wolfe Medical communications. 1993. p. 426.
20. Sosin MD, Bhatia G, Lip GH, Davies MK. Heart Failure. Investigation, Diagnosis, Treatment. Manson Publ. 2006. sayfa 19-75.

* Bu bölümdeki (2.1) göğüs radyografisi örnekleri kaynak 17, 18 ve 19'dan alınmıştır.

Kılavuzlar

- ACC/AHA Key Element and Definitions for Measuring the Clinical Management andOutcomes of patients with Chronic Heart failure. JACC 2006;46 (6):1179-207
- ACC/AHA 2005 Guidline Update for the Diagnosis and-Management of Chronic Heart Failure in the Adult. www.Americanheart.org
- Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure.www.euheartj/ehi117
- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronicheart failure. www.eurheartj/ehi205
- HFSA 2006 Comprehensive Heart Filure Practice Guidline. 2006;12 (1):e3-e121
- ESC Guidlines: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic Heart Failure. European Heart Journal 2005;26: 1115-1140.
- ESC Guidlines: Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. European Heart Journal 2005;26: 384-416
- 2009Focused update: AAAF/AHA Guidelines for the diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. www.Onlinejacc.org/cgi/content/full/j. Jacc.2008.1109v1
- ESC Guidlines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008.European Heart journal 2008;29: 2388-2442.
- 2009 Focused Update In corporated Into the ACC/AHA 2005 Guidlines for the Diagnosis and treatment of heart failure in Adults. JACC 2009;53: e1-e90.

Okunması Tavsiye Edilen Kaynaklar

- Neunschwander JF, Baliga RR. Acute decompensated heart failure.Critical care Clinics 2007;23:737-758
- Dec GW. Management of acute Decompensated heart failure.Curr Probl Cardiol 2007;32: 321-366
- Cody RJ, Pickworth KK. Approaches to diüretic therapy and electrolyte imbalance in Congestive Heart Failure. Cardiology Clinics 1994;12 (1): 37-51
- Krum H, Abraham WT. Heart Failure. Practical Approach to Treatment. McGrawHill Medical 2007. p. 21-43, 53-67
- Khan MG. Call Cardiology Saunders Elsever. 2006. p.286-303

BÖLÜM 2.2

Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem: Mekanik Destek Tedavileri

Uz. Dr. Güçlü Dönmez – Prof. Dr. Seçkin Pehlivanoğlu

I. İNTRA-AORTİK BALON POMPASI

Tarihçe

1952 yılında hayvanlarda yapılan çalışmalarda Adrian ve Arthur Kantrowitz¹ “counter pulsation” prensibini kullanmıştır. “Counterpulsation” kanın kalp ile farklı fazlarda yer değiştirmesi prensibine dayanmaktadır. 1962 yılında Harken ve arkadaşları, sistolde kanı uzaklaştıran, diastolde geri getiren bir vücut dışı cihazı hayvan deneyleri için geliştirmiştir.²⁻³ Aynı yıl içinde sol ventrikül diastolünde şişen ve sistolde sönen bir balon monte edilmiş kateter intraaortik olarak kullanılmıştır.⁴ 1968 yılında Kantrowitz, geliştirdiği bir cihazı 2 kardiyojenik şok hastasında kullanmıştır.⁵ İlk başlarda balon kateterin yerleştirilmesi cerrahi olarak gerçekleştirilirken sonralarda perkütan yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.⁶

Teknik

İntra aortik balon pompası (İABP) cihazları, pompa ve kateter olmak üzere 2 farklı düzenden oluşmaktadır. Kateterler farklı boy ve ölçülerde (7-9.5 F), distalinde şişebilen bir balonu olan çift lümenli kateterlerdir. Vücut yapısına göre uygun uzunlukta kateterler seçilebilmektedir. Distal balon hacmi seçilen kateter boyuna göre değişkenlik göstermektedir. Boyu 182 cm üzerinde olanlar için 50 ml, 162 cm altında olanlar için 30 ml balon kullanılırken arada boyu olanlar için 40 ml hacimli balon kullanımı önerilmektedir.⁷ Cerrahi yöntemler

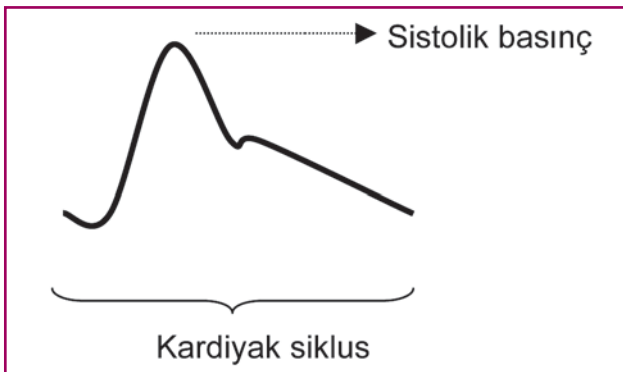
kullanılabilmekle beraber, komplikasyonun daha az olması nedeniyle perkütan yerleştirme tercih edilmektedir.⁸ Kateteri yerleştirmeden önce dilatörlerle artere giriş noktasının dilate edilmesi, kateterin vasküler giriş sırasında zarar görmesini engelleyecektir. Kateterler direkt floroskopi kılavuzluğunda kılavuz tel üzerinde ilerletilmeli ve sol subklavyen arterin 2-3 cm altında desendan aortaya yerleştirilmelidir (floroskopide karina hizası olarak belirtilebilir) (**Şekil İABP**). Femoral arter genelde kullanılan arter olmakla birlikte, iliak, brakial, subklavyen yada axiller arter de kullanılabilir.⁹⁻¹¹ Kateter uygun pozisyonda olduğundan emin olunduktan sonra iç lümen hemodinamik monitörizasyon için, dış lümen balon şişirilmesi için olacak şekilde konsola bağlanmalıdır. Floroskopik olarak balonun şiştiği ve indiği kontrol edilmeden işlem sonlandırılmamalıdır. Balonun şiştiği zaman çapı desendan aorta çapının %90'ından fazla olmamasına dikkat edilmelidir. Balonu şişirmek için helyum gazı, yoğunluğunun düşük olması ve hızlı iletildiği gibi, olası kaçaklarda kanda kolay eriyebilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Balonun distal ve proksimalindeki nabızlar ve idrar çıkışı rutin olarak kontrol edilmelidir. İABP takımı sonrası göğüs röntgeni çekilerek kateter pozisyonu gösterilmelidir. aPTT 50-70 saniye arası olacak şekilde heparin infüzyonu başlanmalıdır. Hastanın hareketlerini minimize etmek için yeterli sedasyon uygulanmalıdır. Mümkün olduğunca uygulama yapan bacak hasta yada personelden kaynaklanabilecek hareketlere karşı gerekli önlemlerle sabit kılınmalıdır. Anestezi altında uyutulan hastalarda uyandırılma öncesinde İABP çekilmeye çalışılmalı, mümkünse kişinin anestezi yada sedoanaljezi süresi günler süresince uzatılmalıdır. Tedavi sürdüğü sürece nabızlar günlük olarak takip edilmelidir (**Şekil 1**).



ŞEKİL 1. IABP konsolu, Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi.

IABP konsolu balon şişmesi ve inmesi ile ilgili tetikleyici olarak EKG yada sistemik arteriyel kan basıncı olacak şekilde programlanabilir. Genelde tetik olarak sistemik arteriyel kan basıncı kullanılır.

- Balon, aort kapağı kapanışını gösteren dichrotik çentik sırasında şişecek, aort kapağın açılışını gösteren arteriyel tırmanma öncesinde sönecek şekilde ayarlanmalıdır.

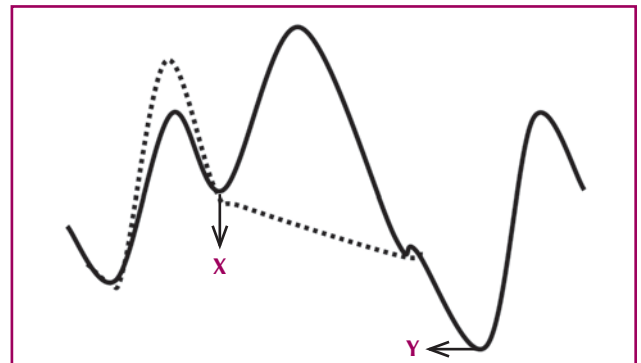


ŞEKİL 2. İntraaortik balon pompası olmayan sağlıklı bir kişide aort içi basınç eğrileri.

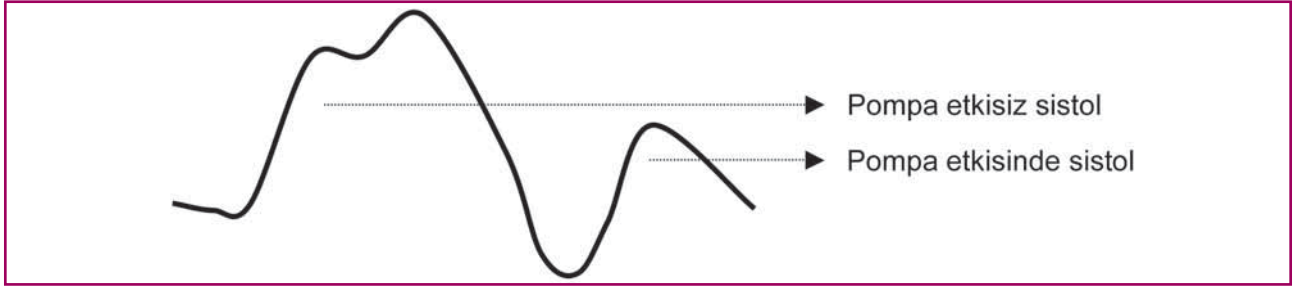
- Özellikle sistol ve diastol anlarının belirlenmesi için EKG tetikleyici olarak seçilecekse R dalgası zirve noktası sistol kabul edilip balon söndürülürken, T dalgasının ortası diastol başı kabul edilip balon şişirilmelidir.

Balon pompası kontrol konsolu monitöründen arteriyel basınç izlenerek optimal zamanlama ayarlanabilir. Şekil 2’de balon pompası olmayan bir hastada intraaortik basınç eğrileri izlenmektedir. Şekil 3’de intraaortik balon için optimal zamanlama izlenmektedir. Dikrotik çentikte başlayan balon şişmesi ile diastolik basınç artmaktadır, balonun sönmesi ile asiste diastolik ve sistolik basınçlar izlenmektedir. Şekil 4’te ise aort kapaklar kapanmadan şişen intraaortik balon basınç eğrilerinde, kalbin sistol sırasında erken şişmiş balona karşı zorlanmış atımı izlenmektedir. Artmış ardyük nedeniyle oksijen ihtiyacı artacak ve miyokard fonksiyonlar daha da baskılanacaktır. Şekil 5’de ise geç başlayan balon şişmesi izlenmektedir. Diastolün başlamasından çok sonra şişmiş olması nedeniyle diastolik katkısı azalmış izlenmektedir. Şekil 6’da zamanından önce, diastolün sonundan önce inen balon sonucu diastolik katkının azaldığı izlenmektedir. Şekil 7’de diastol sonundan daha geç inen balonun neden olduğu ardyük artışı sistolik fonksiyonların azalması ile sonuçlanır.

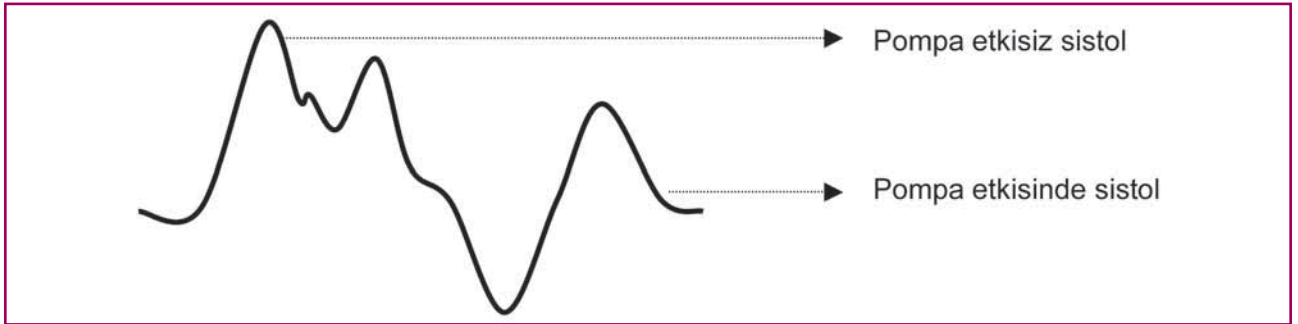
Basınç eğrileri yakından sürekli olarak monitörize edilerek gerekli ayarlamalar yapılmalıdır. İntra aortik balon pompası kardiyak siklusun her seferinde (1:1) yada daha az frekanslarla çalışacak şekilde ayarlanabilir. Genelde invaziv yada non-invaziv verilerle hemodinamik cevap takip edilecek şekilde 1:2 frekansta başlanıp cevaba göre bu frekans artırılıp azaltılabilir. İABP çekilmeden önce heparin altında en fazla 1:8 oranında frekans azaltılabilir.



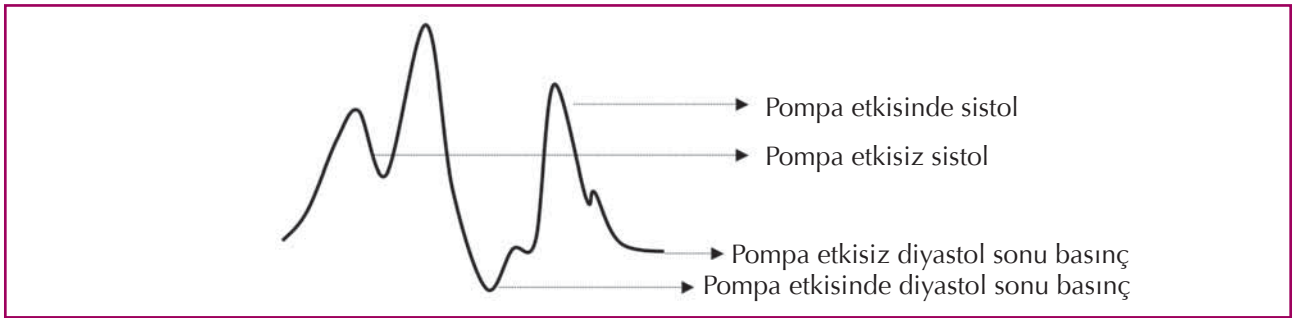
ŞEKİL 3. İntraaortik balon pompasının ideal zamanlama ile çalışması. Sistolik basıncın azalması sırasında (X) şişen balon ile diastolik basınçlar artar, bir sonraki sistolden hemen önce iner, aortik diastol sonu basınç azalır (Y). Aort içi oluşan göreceli negatif basınç etkisi ile sol ventrikül ard yük azalır, sistolik basınçta hafif azalma izlenir. Kesik çizgi ile pompa etkisi altında olmayan atım gösterilmiştir.



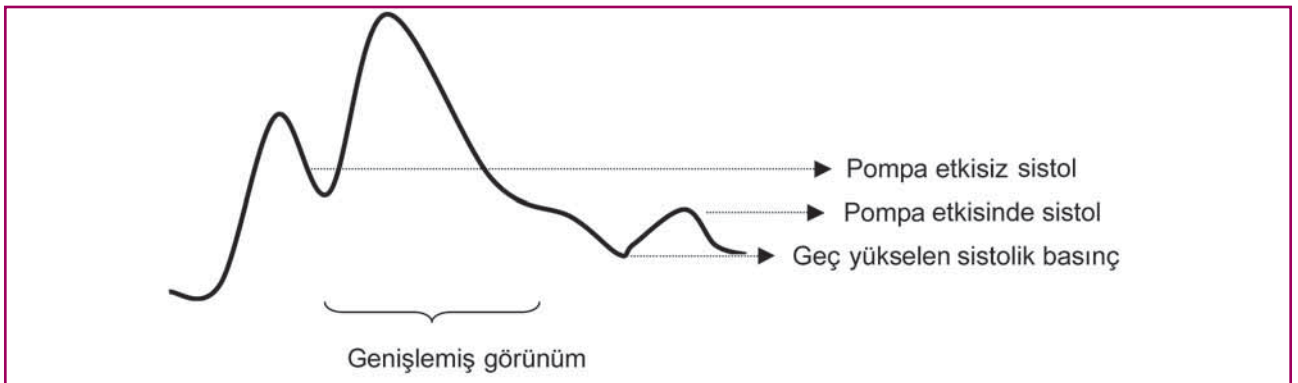
ŞEKİL 4. Erken balon şişmesinin etkisi: Aort kapağı erken kapanır, sol ventrikül duvar gerilimi ve oksijen tüketimi artar.



ŞEKİL 5. Geç şişen balon etkisi: Diyastolik katkı azalacağından diyastolik basınç, dolayısıyla koroner akım azalır.



ŞEKİL 6. Balonun erken inmesi, ile erken azalan aort içi diyastolik basınç sistol öncesi hafif artar ve daha sonra başlayan sistol üzerinde olumlu etki göstermez. Sol ventrikül ard yükünü yeterince azaltamaz.



ŞEKİL 7. Balonun geç inmesi nedeniyle diyastol sonu aortik basınç yeterince azalmaz, ard yük yeterince azalmadığından miyokard oksijen tüketimi üzerine olumlu etkisi olmaz.

- İABP 4-5 günde bir enfeksiyon komplikasyonunun azaltılması için değiştirilmelidir. Tekrarlayan uygulamalar için kontralateral bacak kullanılabilmesi gibi aynı bacak da kullanılabilir, ancak dikkat edilmesi gereken şey sheath ve balonun tek bir ünite olarak çekilmesi ve yeni bir sheath ile balonun tekrar ilk defa takıyormuş gibi takılmasıdır. Sheath bırakılıp balon çekilip, yada sheath içinden tel geçirilip sistemin çıkarılarak aynı sheath yada tel üzerinden balon takılmasından kaçınılması gereklidir.

- İABP ihtiyacı azaldıkça gerekli inotropik doz ayarlamaları sonrası frekans azaltılarak ancak asla tam kapatılmadan heparin 2-4 saat arasında kesilip sonrasında sistem tek bir parça olarak çekilmelidir. Tromboemboliyi engellemek için arter proksimal ve distalinden kanatıldıktan sonra yeterli elle baskı uygulanmalı, sonrasında baskılı pansuman ile örtülmelidir. 6-12 saat zorunlu yatak istirahati süresince bacadaki nabızlar sık aralıklarla kontrol edilmelidir.

HEMODİNAMİK ETKİLERİ

Koroner Kan Akımı Üzerine Etkisi:

Miyokardın kan ile perfüzyonunun çoğunluğunun diastolde olması nedeniyle diastolik aort basıncın yükselmesi teorik açıdan koroner perfüzyonu arttırmaktadır. Birçok çalışma ile de bu gösterilmiştir. Ancak başka çalışmalarla dikkat çekilen noktalarda bu katkının izlenmediği saptanmıştır. Özellikle ciddi stenoz izlenen koroner arterlerde, diastolik intraaortik basınç yükselmesinin koroner perfüzyona yansımaması nedeniyle söz edilen kazancın izlenmediği belirlenmiştir. Yine tüm damarlarda izlenen otoregülasyon nedeniyle, koroner perfüzyon basıncının kritik seviyenin altına inmediği sürece, İABP'nin neden olacağı faydanın otoregülasyon ile yok edileceği saptanmıştır.¹²⁻¹⁴

Kan Basıncı Üzerine Etkisi:

İABP, sistolik kan basıncını düşürürken diastolik kan basıncını artırır, bu şekilde ortalama arteriyel basınç artış gösterir. Bu değişiklikler balon hacmi ile orantılı iken, kalp hızı ve aortik complians ile ters ilişkilidir. Balon hacmi arttıkça sistolde yer değiştiren kan hacmi artacağından, sol ventrikül çabuk boşalarak ard yükü azalmış olur ve nispeten daha düşük sistolik basınca neden olur. Kalp hızının artması ile diastolik dolum periyodu azalarak daha az kanın dolumu ve daha az balon katkısı izlenir; complians arttıkça, yani vasküler rezistans azalınca da diastolik basınç düşüş gösterir.

Sol Ventrikül Performansı Üzerine Etkisi:

Normotansif kişilerde vasküler otoregülasyon nedeniyle intraaortik balon etkileri hızla ortadan kaybolurken, bu mekanizmaların kaybolduğu hipotansif, şok tablo-

sunda olan yada ciddi kalp yetersizliğinde olanlarda balon pompası etkisi ile sistolik basınç düşer ve bu da sol ventrikül ard yükünün azalmasına neden olarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Sol ventrikül ön yükün de azalmış olması nedeniyle klap üzerinde balonun etkisi artmış kalp debisi ve azalmış oksijen tüketimidir.¹⁵

ENDİKASYONLAR

Kardiyojenik Şok:

Kardiyojenik şok, İABP'nin en sık kullanım sebebinin oluşturmaktadır. Veriler daha çok retrospektif analizlerden ve akut miyokard infarktüsü üzerine yapılan çalışmalardaki kardiyojenik şok hastalarının tedavilerinden elde edilmiştir. Trombolitik tedavi ve İABP'nin birlikte kullanıldığı hastalarda, iki tedavinin tek yada hiçbirinin uygulanmamasından daha iyi sağ kalıma neden olduğu izlenmiştir.¹⁶ GUSTO-1'de ise İABP uygulanan hastalarda daha iyi sağkalım izlenmiştir.¹⁷ NRMI-2'de, İABP ile birlikte fibrinolitik tedavi alanlarda, İABP uygulanmayanlara göre daha az mortalite izlenmiş, primer perkütan girişime alınanlarda ise İABP katkısının olmadığı gözlenmiştir.¹⁸ İABP, PCI sırasında ve sonrasında kullanımı tedavi edilen hastalarda kullanım nedeninin yaklaşık %50'ini teşkil etse de STEMI ile başvuran ve ilk farmakolojik tedavi ile iyileşmeyen hastalarda uygulanması AHA/ACC sınıf I endikasyonun sahiptir. Revaskülarizasyon imkanı olmayan merkezlerden tersiyer merkezlere transfer öncesinde trombolitik tedavi ile birlikte uygulandığında da 1 yıllık sağ kalımın anlamlı derecede arttığı saptanmıştır.¹⁹ PAMI-2 çalışmasında akut miyokard infarktüsünde hastalar PTCA sonrası İABP ve kontrol grubuna randomize edilmişler, balon pompası kullanılan grupta hafif derecede rekürren iskeminin azaldığı izlenirken, mortalite, reinfarktüs yada infarktüs arterinin reoklüzyonu açısından fark izlenmemiştir, bu da hemodinamik olarak stabil hastaların İABP'dan beklenen faydayı görmeyeceklerini göstermektedir.²⁰

Ventriküler Septal Defekt yada Papiller Kas Rüptürüne Bağlı Kardiyojenik Şok:

Akut miyokard infarktüsünün yüksek mortaliteye sahip mekanik komplikasyonu olan akut sekonder mitral yetersizlik ve ventriküler septal rüptür durumunda intraaortik balon uygulaması, hastanın cerrahiye alınana dek stabilizasyonunun sağlanması için Sınıf I endikasyon ile önerilmektedir.²¹ Bu durumlarda kullanıldığında intrakardiyak şant seviyesinin azaldığı, pulmoner arter ve sistemik arter basıncında düzelmeler olduğu bildirilmiştir.²²

Yüksek Riskli Koroner Revaskülarizasyon:

Elektif yüksek riskli perkütan girişim yapılan bir çalışmada, LMCA lezyonlarında profilaktik kullanılan İABP

ile daha az hemodinamik bozulma, MI, acil revaskülari-zasyon ve ölüm izlenmiştir.^{23,24}

Miyokard İnfarktüsü Sonrası Angina:

Yapılan gözlemsel çalışmalarla miyokard infarktüsü sonrası farmakolojik tedaviye dirençli anginanın, İABP'nin semptomatik ve elektrokardiyografik iyileş-meye neden olduğu izlenmiştir.^{25,26}

Tedaviye Dirençli Aritmiler:

Optimal medikal tedaviye dirençli aritmiler sık olma-yan İABP kullanım endikasyonlarından birini oluş-turmaktadır. ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde refrakter polimorfik ventriküler taşikardide İABP uygu-laması ACC/AHA sınıf IIa endikasyonlar arasında yer almaktadır.²¹

Kardiyopulmoner By-Pass İşlemi Öncesi/Sonrası Destek ya da Pompa Yetersizliği Tedavisi:

Uzun kardiyopulmoner by-pass işlemi gören ciddi sol ventrikül yetersizliği olan hastalarda, uzun süren kar-diyopleji etkisi ile stunning fenomeni nedeniyle hastala-rın sirkulatuar arestten toparlanmaları zor olabilmekte, bazen mümkün olamamaktadır. Bu hastalar için İABP, hemodinamik toparlanmayı sağlayacağından hastanın pompadan çıkabilmesini hızlandırabilmektedir. Ciddi sol ana koroner arter hastalığı olan, ciddi sol ventrikül yetersizliği olan, semptomatik kalp yetersizliği yada anginası olan ve acil yada tekrarlayan cerrahi yapıla-cak olan hastalarda yapılan bir çalışmada İABP takılan grupta, kontrol grubuna oranla daha az hastane içi ölüm izlenmiştir.²⁷ Başka bir çalışmada ise pre-operatif İABP alan hastalarda daha yüksek kardiyak indeks, daha az yoğun bakım süresi ve daha az mortalite izlenmiştir.²⁸

Kalp Yetersizliği:

İABP uygulaması sırasında hastanın sürekli yatar pozis-yonda olması, işlemin invaziv doğası gereği uzun süreli uygulamalarda yüksek enfeksiyon riski, bacak iskemisi ihtimali nedeniyle son evre kalp yetersizliği hastaların-da sürekli destekleyici bir tedavi olmaktan ziyade kalp transplantasyonu öncesi stabilizasyon için kullanılmak-tadır. İleri evre kalp yetersizliği olan hastalarda teknolojik gelişmelerin etkisi ile İABP yerine yeni inotropik ajanlar ve ventrikül asist cihazları kullanımı tercih edilmekte-dir.²⁹ 1994 yılında uygulanan bir teknikte, cerrahi olarak aorta üzerinde açılan bir insizyonla İABP takılmış ve polytetrafluoroethylene konduit aorta adventisiasına dikilerek hastaya ambulatuar intraaortik balon pompası uygulaması yapılmıştır. Bu teknik ventriküle yardımcı cihaza uygun olmayan son evre kalp yetersizliklerinde kullanılmıştır (30). Güncel olan kalp yetersizliği kılavu-zunda intraaortik balon pompasının, özellikle endotel-

yal damar yatağı fonksiyonlarını iyileştirerek anginal atakların sayısını azalttığı, ancak düşük sol ventrikül atım oranı olan semptomatik kalp yetersizliği hastala-rında daha fazla veri alınana kadar rutin kullanımının önerilemeyeceği belirtilmiştir.³¹

KONTRENDİKASYONLARI

Aort Yetersizliği:

Aort yetersizliğinde diastolde şişen balonun, sol ven-triküle regüjite eden kan oranını arttıracak olması net fikir birliği olmamasına rağmen hemodinamik olarak daha fazla regurjitasyona neden olacağı için orta-ileri seviyedeki yetersizliklerde kullanımı önerilmezken haf-if yetersizliklerde yakın hemodinamik takip ile uygu-lanabilir.

Aort Diseksiyonu:

Seviyesi nerede olursa olsun tüm tiplerdeki aort disek-siyonu varlığında intraaortik balon pompası, diseksiyon-un ilerlemesine neden olabileceği ve distal damar yata-ğındaki iskemiye arttıracığından kullanılması kesinlikle önerilmemektedir.

Aort Anevrizması:

Akut diseksiyona neden olma ihtimali, aort rüptürü yada ateroemboliye neden olma ihtimali nedeniyle hem aortik hem de torasik aort anevrizmalarında, balon pompası kesinlikle önerilmez.

Ciddi Periferik Arter Hastalığı:

Nispeten kalın vasküler kılıfların kullanılıyor olması ne-deniyile ciddi damar lezyonu olan hastalarda, İABP alt ekstremitelerde ciddi iskemik hasara neden olabilmekte-dir. Daha ince kılıflar ile yada kılıfsız kullanımla İABP daha az ciddi periferik arter hastalıklarında İABP kul-lanılabilirken öncesi perkütan girişimle tedavi edileme-yen ciddi periferik hastalıklarında kullanımı önerilmez.

İnen Aorta ve Periferik Vasküler Greftler:

İleofemoral vasküler greftler ve aortada greft varlığı göreceli kontrendikasyon oluşturmaları nedeniyle, kalp-damar cerrahisi uzmanına danışılarak gerçekleştirilme-lidir.

Heparine Karşı İntolerans:

Hastaların balon üstünde trombüs oluşmaması için te-davi süresince heparin almaları zorunlu olması nede-niyile heparin kontrendikasyon olan koagülopatili yada heparin induced trombositopeni gibi heparin kullamı-nın mümkün olmadığı vakalarda bivaluridin gibi al-ternatif ajanlar önerilmekle beraber, alternatif ilaçların olmadığı zamanlarda İABP kontrendikedir.

KOMPLİKASYONLARI

İABP komplikasyonları vasküler, hematolojik, enfeksiyöz ve balona ait komplikasyonlar şeklinde farklı başlıklarda incelenebilir. Yapılan retrospektif çalışmalarda komplikasyon oranları %32 seviyesine kadar çıkabilmektedir. İABP uygulaması hayat kurtaran bir tedavi olmakla birlikte, beraberinde çok ciddi morbidite de getirmektedir.³¹

Vasküler Komplikasyonlar:

İskemik ve kanama komplikasyonları olarak ele alınabilirler. Diabet, kadın cinsiyet, tütün kullanımı, periferik vasküler hastalıklar iskemik gelişimi için risk faktörleri arasında yer almaktadır.³¹⁻³² Kanama, hematoma ve pseudoanevrizma oluşumu gibi komplikasyonlar da çok seyrek olmayan komplikasyonlar arasında yer alırlar. Kanama, uzamış manuel basınç uygulaması ile kontrol altına alınabilirken hematoma ve pseudoanevrizma için sıklıkla cerrahi onarım gerekmektedir. Bacak iskemisi, renal yetersizlik ateroemboli, aort diseksiyonu veya perforasyonu potansiyel komplikasyonlar arasındadır. Kullanılan kateter boyutu, sheath olmadan uygulamaların bu komplikasyonu azaltmayacağı da savunulan görüşlerdendir.³³ İABP kullanım süresiyle vasküler komplikasyonlar arasında da yakın ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle mümkün olduğunca kısa süreli kullanılmalıdır.³⁴

Hematolojik Komplikasyonlar:

Balonun yapmış olduğu mekanik etki nedeniyle hemolitik anemi ve hafif trombositopeni ihtimaline karşı günlük kan sayımı ile takip uygun olacaktır. Ciddi trombositopenilerde heparine bağlı trombositopeni ve enfeksiyon akla gelmelidir.

Enfeksiyöz Komplikasyonlar:

Tüm kateter uygulamaları gibi, İABP olan, ateşi olan ve ateş kaynağı bulunamayan hastalarda, enfeksiyon kaynağı kateter olarak düşünülerek kateter değiştirilmeli yada çıkarılmalıdır.³⁵

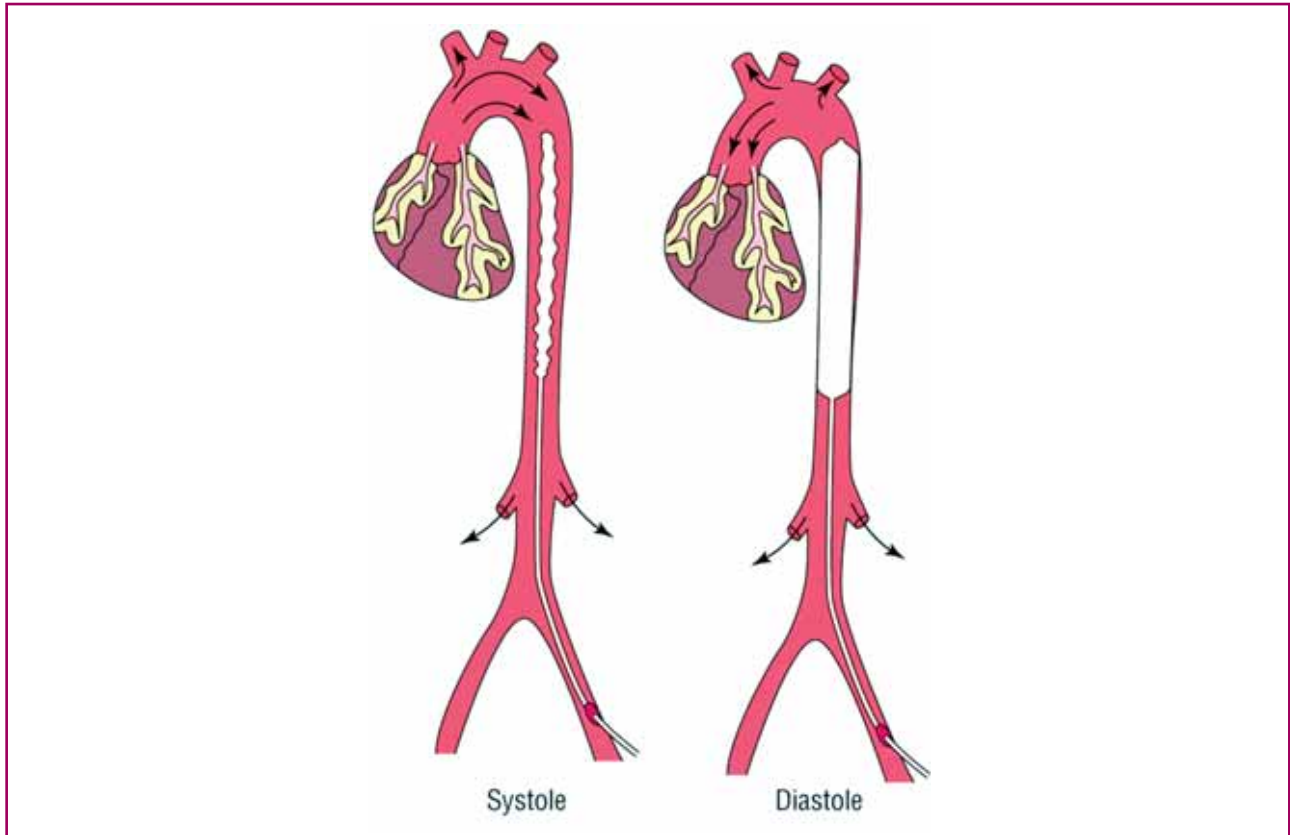
Balona Ait Komplikasyonlar:

Kateter sıkışması genelde rüptüre olan balonların içinin pıhtı ile dolması nedeniyle oluşur. Floroskopik olarak kateterin yerinin belirlenmesi sonrasında cerrahi eks-traksiyon gerekebilir.

KAYNAKLAR

- Kantrowitz A, Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery* 1952;14:678-687.
- Puley G, Hutchison SJ. Intra-aortic balloon counterpulsation in the coronary care unit. *Cardiol Rounds St Michel's Hosp Univ Toronto* 2000;5:1
- Clauss RH, Birtwell WC, Albertai G. Assisted circulation: the arterial counterpulsator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:447-458
- Moulopoulos SD, Topaz S, Kolf WJ. Diastolic balloon pumping in the aorta-a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 1962;63:669-675
- Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS. Initial clinical experience with intra aortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968;203:135-140
- Bregman D, Nichols AB, Weiss MB. Percutaneous intraaortic balloon insertion. *Am J Cardiol* 1980;46:261-264
- Sheng Nan C, Hwang JJ, Chen YS. Clinical experience with intra aortic balloon counterpulsation over 10 years. *Resuscitation* 2008;77:316-324
- Mueller DK, Stout M, Blakeman BM. Morbidity and mortality of intraaortic balloon pumps placed through the aortic arch. *Chest* 1998;114:85-88
- Lamberti J, Cohn L, Collins J. Iliac artery cannulation for intraaortic balloon counterpulsation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:976-977
- Mayer J. Subclavian artery approach for insertion of intra-aortic balloon. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76:61-63
- McBride L, Miller L. Axillary artery insertion of an intra-aortic balloon pump. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:874-875
- Kern MJ, Aguirre FV. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:359-368
- Ryan EW, Foster E. Augmentation of coronary blood flow with intraaortic balloon pump counter pulsation. *Circulation* 2000;102:364-365
- Williams DO, Korr KS. The effect of IABP on regional blood flow and oxygen consumption in the presence of coronary artery stenosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1982;66:593-597
- Trost JC, Hillis LD. Intra-aortic Balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2006;97:1391-1398
- Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER. Impact of thrombolysis, IABP, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1123-1129
- Anderson RA, Ohman EM, Holmes DR. Use of intra aortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock, GUSTO I study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:708-715
- Barron HV, Every NR, Parsons LS. The use of IABP in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:933-939
- Kovack PJ, Rasak MA. Thrombolysis plus aortic counterpulsation: improved survival in patients who present to community hospitals with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1454-1458
- Stone GW, Ohman EW, Miller MF. Contemporary utilization and outcomes of IABP in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1940-1945
- Elliott M, Antman, Daniel T. Anbe, Paul Wayne Armstrong. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction *Circulation* 2004; 110:e82-e293
- Thiele H, Lauer B. Short and long term hemodynamic effects of IABP support in ventricular septal defect complica-

- ting acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;92:450-454
23. Briguari C, Airolidi F, Chieffo A. Elective versus provisional IABP in unprotected left main stenting. Am Heart J 2006; 152:565-572
 24. Mishra S, Chu WW, Torguson R. Role of prophylactic IABP in high risk patients undergoing PCI. Am J Cardiol 2006; 98:608-612
 25. Weintraub RM, Voukydis PC, Aroesty JM. Treatment of preinfarction angina with IABP counterpulsation and surgery. Am J Cardiol 1974;34:809
 26. Bardet J, Rigaud M, Kahn JC. Treatment of post myocardial infarction angina by IABP and emergency revascularisation. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;74:299
 27. Gunstensen J, Goldman BS, Scully HE. Evolving indications for preoperative IABP assistance. Ann Thorac Surg 1976; 22:1459-1467
 28. Christenson JT, Simonet F, Badel P. Evaluation of preoperative IABP support in high risk coronary patients. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:1097-1103
 29. Kamdar AR. Intraaortic balloon counterpulsation. Editors Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine 2009; 776-788. Lippincott Williams&Wilkins
 30. Buchanan S, Langenburg S, Mauney MC. Ambulatory intra aortic balloon counterpulsation. Ann Thorac Surg 2001;72: 795
 31. Sharon Ann Hunt, William T. Abraham, Marshall H. Chin. 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;53: el-e90.
 32. Alvarez JM, Gates R, Rowe D. Complications from intra-aortic balloon counterpulsation. Eur J Cardiothorac Surg 1992;6:530-535
 33. Eltchaninoff H, Dimas AP, Whitlow PL. Complication associated with percutaneous placement and use of IABP. Am J Cardiol 1993;71:328-332
 34. Patel JJ, Kopisyansky C, Boston B. Prospective evaluation of complications associated with percutaneous IABP. Am J Cardiol 1995;76:1205-1207
 35. Kumbasar D, Semiz E, Sancaktar O, Yalçinkaya S, Değer N. Mechanical complications of intraaortic balloon counterpulsation. Int J Cardiol 1999;70:69-73



ŞEKİL İABP. Sol femoral arter yolu ile torakal (desendan) aortaya yerleştirilmiş çizilmiş İABP. balonun ucu sol subklaviyan arterinin altındadır: Diyastolde (**Sağda**) balon şişmekte asendan aorta doğru kan akımı yönlenmekte ve kapanmış aort kapaklarının etkisi ile karotis kan akımı olumsuz etkilenmeden (hatta biraz artırarak) koroner kanlanma artar, balonun distalinde kan periferite itilerek aorta boşaltılmakta, böbrekler ve periferik dokuların kanlanması desteklenir. Sistolde (**Solda**) ise sönmüş balon sonucunda boşalmış aortaya doğru kalp atım hacmi miyokardın kasılma gücü anlamlı değişmeden artar (azalmış sistemik vasküler direnç ile). İABP ile yükselmiş atım hacmine rağmen miyokardın duvar stressi ve oksijen tüketimi değişmez (*Hinds, C J et al. BMJ 1999;318:1749-1752*).

II. MEKANİK VENTİLYASYON

Koroner bakım ünitelerinin hasta spektrumu içerisinde tedavinin en sorunlu alanlarından biri, “akut solunum yetersizliği”dir. Bu olguların bir kısmında mekanik solunum desteğinin gerekmesi ve koroner bakım üniteleri bulunan merkezlerin birçoğunda bu olanağın bulunmaması veya çoğu kez bu hastaların genel yoğun bakım ünitelerine sevk edilmesi nedeniyle, bunlar ya kaybedilmekte, ya da kardiyoloji hekimlerinin takip ve tedavi pratiğinin dışına çıkmaktadır.

Mekanik ventilasyonun klasik endikasyonu “geriye dönüldürülebilir akut solunum yetersizliği” dir.¹ Solunum yetersizliği; solunum sisteminin “pulmoner gaz değişimini” dokuların gereksinimini karşılayacak düzeyde yapamamasıdır. Doku oksijenasyonunun sağlanmasında kardiyopulmoner sistem birlikte çalışmakta ve akut miyokard infarktüsü (AMİ)’de olduğu gibi, kardiyak sistemin akut yetersizliği bazen solunum sisteminde de ciddi bir yetersizliğe yol açabilmektedir.²

Solunum yetersizliği akut veya kronik olarak gelişebilir, her iki durumda da genel olarak “hipoksemik ($PO_2 < 60$ mmHg)” ve/veya “hiperkapnik ($PCO_2 > 60$ mmHg)” yetersizlik söz konusudur.³ Hipoksemik yetersizlik genel olarak alveolo-kapiller düzeyde bir bozukluğa sekonder gelişirken, hiperkapnik yetersizlik sıklıkla alveoler hipoventilasyon sonucudur.

Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem’de Solunum Yetersizliğinin Fizyopatolojisi:

“Akut kardiyojenik pulmoner ödem”; kardiyak fonksiyonlarda gelişen akut bozulmaya sekonder (bilinen organik kalp hastalığı olan ve olmayan olgularda) kalp yetersizliği semptom ve bulguların hızlı bir şekilde ortaya çıkmasıyla tanımlanan klinik bir tablodur. **Akut pulmoner ödem kliniğinde en belirleyici klinik özellik; ortopne, akciğer oskültasyonunda yaygın yaş raller ve oksijen desatürasyonu ile karakterize “akut solunum yetersizliği (“severe respiratory distress”) tablosudur.** Akut kardiyojenik pulmoner ödem etyolojisindeki en önemli kardiyak nedenler; akut koroner sendromlar, hipertansif kriz, dilate kardiyomiyopati, akut aritmiler, ciddi kapak yetersizlikleri ve ciddi aort stenozudur.⁴

Kardiyojenik pulmoner ödem fizyopatolojisinin en ağırlıklı neden olan akut sol ventrikül yetersizliğinde, sol ventrikül dolum basıçlarındaki ani artış geriye doğru pulmoner dolaşımdaki basınç artışına yol açarak alveol içine sıvı ekstrasvazyonuna neden olur (“alveolar ödem”). Akciğer lenfatiklerinin sıvı drenajı kapasitesi üzerindeki sıvı birikimine ek olarak ödem sıvısı surfaktanı dilüe ederek kayganlaştırıcı özelliğini nötralize

eder. Sonuç olarak akciğerlerin kompliansı azalır ve hastanın solunum eforu artar.

Kardiyak patolojiye sekonder gelişen solunum yetersizliğinden sorumlu mekanizmaların başlıcaları; intrapulmoner şant miktarında artış, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu ve hipoventilasyondur³;

I. İntrapulmoner şant miktarında artış: Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen “akut pulmoner ödem”de alveollerin sıvı ile dolması nedeniyle bu akciğer üniteleri ventile olamaz (havalanamaz) ve sonuçta buraya gelen kan oksijenlenemeden pulmoner venöz sisteme karışır.⁵ “Fizyolojik şant” olarak tanımlanan bu durum ayrıca, pnömoni⁶, ateletazi⁷ ve masif pulmoner embolide⁸ de gözlenir. Fizyolojik şant tanısı, yatak başında hastaya %100 oksijen solutularak konulabilir. Burada hipoksemi değişmez veya kısmen düzeltilebilirken, V/Q uyumsuzluğu veya hipoventilasyona bağlı hipoksemi daha çabuk düzelir.¹

Şant miktarı, dolayısıyla hipoksemi çeşitli faktörlerden etkilenir;¹⁰

1. Total pulmoner kan miktarı azaldıkça şant miktarı azalırken, hipoksemik vazokonstriksiyon giderildiğinde artar,
2. Ödemin damar duvarına yaptığı mekanik kompresyon şant miktarını azaltır,
3. Pulmoner ödem tedavisinde kullanılan nitroglişerin, nitroprussid gibi farmakolojik ajanlar şant miktarını artırırken, diüretik olarak kullanılan furosemid, kan akımını ödemden etkilenmeyen akciğer alanlarına yönlendirerek veya kardiyak debiyi artırarak şant miktarını azaltır,
4. Mekanik ventilatör desteği esnasında uygulanan pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) kolla-be alveolleri açarak ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak şant miktarını azaltır. Küçük şantlarda solutulan oksijen miktarının (FiO_2) artırılması ile PaO_2 düzeyinde artış sağlanırken, büyük şant varlığında yüksek FiO_2 (%90-100) düzeylerinde, PaO_2 düzeyinde aksine düşüş gözlenebilir¹¹, bunun nedeni yüksek O_2 konsantrasyonlarının akciğerler için toksik özellikte olması ve lokal ateletaziler yaparak şant miktarını artırabilmesidir.¹²

II. V/Q uyumsuzluğu: Kardiyojenik pulmoner ödem oluşumunda V/Q uyumsuzluğu, fizyolojik şant oluşumuna kıyasla daha az önem taşımaktadır.² V/Q uyumsuzluğunun sonucu hipoksemi ve hiperkapnidir.¹³ Hiperkapniye bağlı solunum merkezinin uyarılması ile solunum sayısı artar ve başlangıçta hipoksemi ile birlikte normokapni gözlenebilir. Ancak uzun süreli hiperventilasyon, solunum adalelerinde

TABLO 1. Mekanik ventilasyon endikasyonları

Parametre	Normal Değer	Mekanik Ventilasyon
Solunum mekaniği		
Vital kapasite (ml/kg)	65-75	<15
Tidal volüm (ml/kg)	5-7	<5
Solunum frekansı (dk)	10-20	>35
Maksimum insipiratuvar güç (cmH ₂ O)	75-100	<25
Oksijenasyon		
PaO ₂ (mmHg)	75-100	<60
P(a-aDO ₂) (mmHg)	25-65	>350
Ventilasyon		
PaCO ₂ (mmHg)	35-45	>60
VD:VT	0.3	>0.6
P(a-aDO ₂); alveolar-arteryel gradient		
VD:VT; artmış ölü boşluk: tidal volüm oranı		
PaO ₂ ; parsiyel oksijen basıncı		
PaCO ₂ ; parsiyel CO ₂ basıncı		

Pontoppidan H et al. N Eng J Med 1972;287:690

yorgunluğa yol açarak hipoventilasyon ve sonrasında hiperkapnik “solunumsal asidoz” gelişir.¹⁴

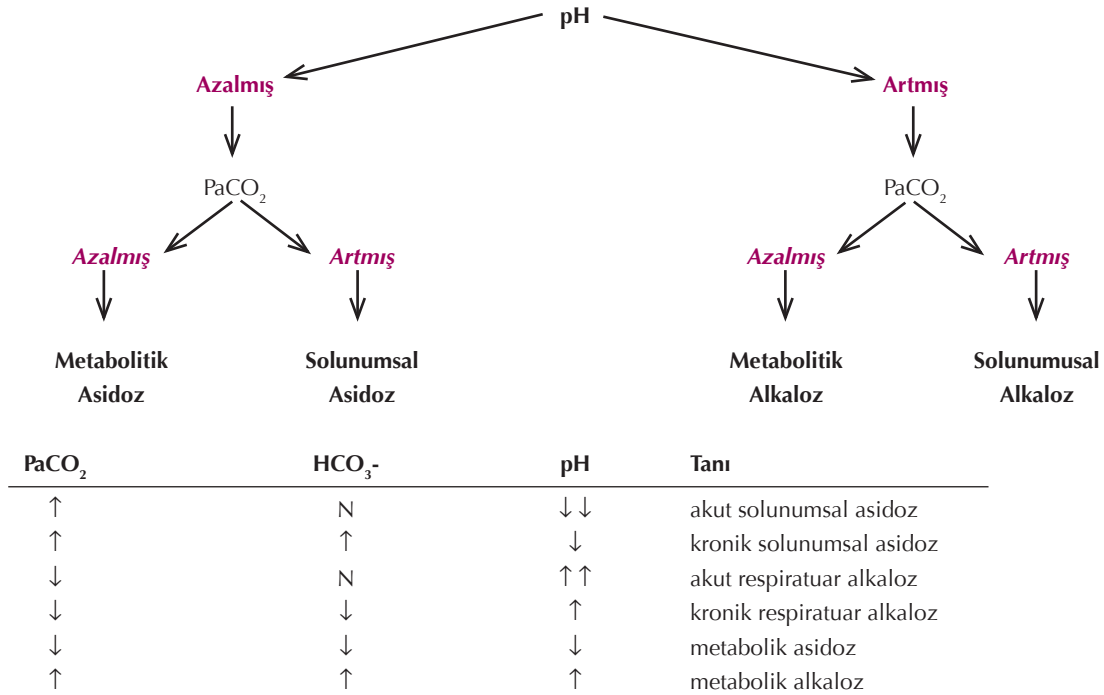
III. Hipoventilasyon: Akut solunum yetersizliğinde rol oynayan mekanizmalardan hipoventilasyon, aşırı solunum yükü sonrasında veya solunum adalelerine giden kan akımının ciddi düzeyde azalması sonucu gelişen adale yorgunluğu nedeniyle oluşur.¹⁵ “Kardiyojenik şok” halinde oluşan sistemik hipoksemi ve asidemi hiperventilasyona yol açar.¹⁶ Bu klinik tabloda, düşük kardiyak debinin önemli bir kısmı,

artmış solunum ihtiyacını karşılamak üzere hayati organlardan solunum adalelerine yönlendirilir. Ancak, artmış kan akımına rağmen kardiyojenik şokta anaerobik metabolizma sonucu oluşan laktat düzeylerindeki artış, solunum adalelerinde yorgunluğa yol açar. Neticede hiperkapnik solunum yetersizliği ve solunum durması gelişir. Bu patofizyoloji nederi ile akut pulmoner ödemin ileri safhası olan kardiyojenik şokta oluşan solunum yetersizliğinin tek etkin tedavisi mekanik ventilasyondur. Mekanik ventilasyon ile solunum adaleleri istirahate alınırken, bun-

TABLO 2. Normal kan gazı ve asid-baz değerleri (37°C'de)

pH = 7.36 - 7.44	
pCO ₂ = 35 - 42 mmHg	
PO ₂ = 75-100 mmHg	
SatO ₂ = >%95	
a.HCO ₃ ⁻ = 22-26 mmol/L	a.BE = +2
SBC = 22 - 26 mmol/L	SBE = +3
TCO ₂ = 24 - 28 mmol/L	Hb = 11.5 - 16.5 g/dl
a.BE: 37°C'deki tam kanı, pH = 7.4 ve PCO ₂ = 40 mmHg değerinde sabit tutabilmek için eklenmesi gereken güçlü asit veya baz miktarıdır.	
SBE: In vivo ölçümdür. Hastanın ekstra sellüler sıvısı ve kanı arasındaki tamponlama kapasitesi farkıdır.	
TCO₂ (total CO₂): Plazma HCO ₃ ⁻ 'ü veya “çözünmüş CO ₂ ” şeklinde bulunan CO ₂ 'nin total konsantrasyonudur.	
a.HCO₃⁻: Handerson-Hasselbach eşitliğinden ölçülen HCO ₃ ⁻ 'dür. PH, PCO ₂ değerleri önceden bilinmelidir.	
SBC: Tamamen oksijene olmuş (solunumsal bozukluk olmadığı takdirde), PCO ₂ = 40 mmHg olan 37°C'deki plazmada bulunması gereken HCO ₃ ⁻ değeridir.	

TABLO 3. Arteriyel kan gazında asid-baz bozukluğunun tanısı



1. Arteriyel kan gazında pH ve PaCO₂ değerleri ile solunumsal/metabolik-asidoz/alkaloz değerlendirmesi yapılır.
2. Primer olay göz önüne alınarak (örn. akut solunum yetersizliğinde akut respiratuar asidoz) kompensatuvar bir cevap olup olmadığına bakılır. Bunun için HCO₃⁻ deki değişiklik, PaCO₂'deki değişikliklerle karşılaştırılır.
3. PH; PaCO₂ ile HCO₃⁻ arasındaki orana göre belirlendiği için, pulmoner ve renal kompensasyon mekanizmaları her zaman PaCO₂ ile HCO₃⁻ aynı yönde değiştirir, eğer zıt yönde bir değişiklik söz konusu ise veya kompensatuvar cevap beklenenden az veya çoksa mikst tip bir asid baz dengesizliği söz konusudur.

ların kan akımı ihtiyacının azalması nedeni ile daha fazla kan hayati organlara yönlendirilebilir.^{16,17}

"Klinik pulmoner ödem tablosunda", alveoler ödem nedeniyle alveoler ventilasyon bozulur, intrapulmoner şantlar oluşur ve V/Q uyumsuzluğu artar, akciğer volümü ve kompliansı azalır.¹⁸ Ayrıca kardiyojenik pulmoner ödemde bronkokonstriksiyona bağlı "respiratuar rezistans artışı" söz konusudur. Bronkokonstriksiyonun nedeni olarak, küçük havayollarına interstisyel sıvı veya konjeste arterlerin yaptığı basıdan ziyade vagal refleks artışı veya akciğer volümündeki azalma gösterilmektedir.^{19,20} Neticede arteriyel hipoksemiye (PaO₂<60 mmHg, SaO₂<%90) alveolar hipoventilasyon nedeniyle oluşan hiperkapninin (PaCO₂>40 mmHg) de ilavesiyle "akut solunumsal asidoz" gelişir. Başlangıçta hipoksinin uyardığı hiperventilasyon nedeniyle normokapnik-solunumsal asidoz gözlenebilir. Ancak PaCO₂'deki akut yükselmelere karşı kompensatuvar cevap sınırlıdır. Bu aşamada hemoglobinin (Hb) tampon sistemleri devreye girer. Ayrıca artmış ekstrasellüler H⁺ iyonu, kemiklerde Na⁺ ve Ca⁺, intrasellüler kompartmanda ise K⁺ ile

değişerek tampon edilir. Renal kompensasyon bu safhada henüz çok sınırlıdır. Akut miyokard infarktüsünde gelişen kardiyojenik şok tablosunda ise, akut solunum yetersizliği tablosuna çoğunlukla düşük debi nedeniyle (mekanik komplikasyonlar dışında) sistemik hipoperfüzyon bulguları eşlik eder. Respiratuar asidoz bulgularına erken dönemde laktik asidozun bir sonucu olarak metabolik asidoz bulguları ilave olur. Bu durumda "mikst tip bir asidoz" söz konusudur. Doku oksijenasyonu üç faktöre bağlıdır; hemoglobin konsantrasyonu, oksihemoglobin satürasyonu ve kardiyak debi. Düşük kardiyak debi nedeniyle uzamış dolaşım zamanı ve yetersiz oksijen transportunun bir göstergesi olarak "mikst venöz O₂ satürasyonu" (SVO₂) %30'un altındadır.²¹

Akut Kardiyojenik Solunum Yetersizliğinde Mekanik Ventilasyonun Etkileri:

Kardiyojenik pulmoner ödemin öncelikli tedavi hedefi hastanın farmakolojik tedavi ile kısa sürede stabilize edilmesidir. Standart tedavi seçenekleri nazal oksijen tedavisine ek olarak IV diüretik, nitroglicerine ve morp-

TABLO 4. Akut kardiyojenik akciğer ödeminde mekanik ventilasyon**1. Hasta klinik stabilite yönünden değerlendirilir;**

- Şuur bozukluğu: Konfüzyon, uykuya eğilim, kapalı
- Hemodinamik bozukluk: Hipotansiyon (<90 mmHg), periferik hipoperfüzyon
- Ciddi ritm-ileti bozukluğu: AFib, SVT, VT; VF, bradikardi, atrioventriküler blok vs.
- Kan gazı bozukluğu: Akut solunumsal asidoz

2. Hastanın kliniğine göre kalp destek tedavisi başlanır;

- Oksijen İV diüretik; İV vazodilatör; İV vazopressör; İV inotropik
- Ritm-ileti bozukluğunun tedavisi (DC kardiyoversiyon, pacemaker vs)

3. Hasta mekanik ventilasyon endikasyonu yönünden değerlendirilir*;

- Devam eden şuur bozukluğu
- Refrakter hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$; $\text{SaO}_2 < \%90$)
- Hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$)
- Kalıcı hemodinamik bozuklukla birlikte asidoz ($\text{pH} < 7.2$)

* Destek tedavisine rağmen ilk 30 dk. içinde klinik stabilite sağlanamayan hastalar.

Olanak bulunması halinde koopere hastalarda entübasyon uygulanmadan CPAP modunda (kontrollü pozitif hava yolu basıncı) maske ile solunum uygulanabilir.

hine sülfat uygulamasıdır. Buna ek olarak etyolojiye yönelik olarak spesik tedavi girişimleri (antihipertansif, inotropik veya fibrinolitik tedavi veya primer PKG veya acil kardiyak cerrahi) uygulanabilir. Tedaviye refrakter hastaların bir bölümünde intratrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulaması gerekebilir.

Mekanik ventilasyon endikasyonu teorik olarak solunum mekaniği, oksijenasyon ve ventilasyon parametreleri değerlendirilerek konulur (Tablo 1). Ancak koroner bakım ünitelerindeki pratik uygulamada mekanik ventilasyon endikasyonu konulmasındaki en sık neden, akut dönemde arteriyel kan gazında tedaviye refrakter hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{SaO}_2 < \%90$) ve asidoz ($\text{pH} < 7.35$) tespit edilmesidir.

Kardiyojenik pulmoner ödem olgularında kan gazı değerlendirmesi, basit olarak normal değerlerden (Tablo 2) sapmayı tespit etmek olmayıp, klinik durum da göz önüne alarak yapılan asid-baz değerlendirmesi teşhisi mekanik ventilasyon desteği yanında diğer tedavi seçeneklerinin belirlenmesi yönünden önemlidir. Asit-baz bozukluklarının teşhisinde kan gazı değerlerinin (pH , PaCO_2 ve HCO_3^-) sistematik analizi yapılmalıdır (Tablo 3). Kan pH 'sı 7.2'nin altına indiğinde asideminin kardiyak etkileri belirginleşir ve refrakter hipotansiyon ve aritmiler ortaya çıkar.

Akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında hastanın entübasyonu sonrası mekanik ventilasyon desteğinde basınçlı hava ile solutulması, kollabe alveollerin açılması sağlıyarak ve akciğer kompliansının iyileştirerek oksijenasyonu etkin biçimde sağlar.

Akut kardiyojenik pulmoner ödem nedeniyle mekanik ventilasyon tedavisi uygulanacak hastalarda solunum mekaniklerine etkileri açısından kardiyak patolojiye eşlik eden hastalıklar ve mekanik ventilasyonun olası komplikasyonları göz önüne alınmalıdır.

I. Komplike Olmayan Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödemde Mekanik Ventilasyon Uygulama Prensipleri:

Akut miyokard infarktüsünde kardiyojenik akciğer ödeme bağlı solunum yetersizliği durumunda mekanik ventilasyon, olanağı bulunan merkezlerde gecikmeden uygulanmalıdır. Bu hasta grubunda mekanik ventilasyon öncesi tedavi yaklaşımı ve mekanik ventilasyon uygulama prensipleri Tablo 4'de verilmiştir.

Mekanik ventilasyon uygulamasına geçilen hastada iki ayrı kontrollü ventilasyon tiplerinden ("Volume control" veya "Pressure control") biri seçilerek mekanik solunum desteği başlatılır. Burada esas amaç hastaya yeterli basınç veya hacimde havayı vererek alveoler ventilasyonun iyileştirilmesidir. Hastaların büyük çoğunluğunda alveoler ventilasyonu artırmak amacıyla PEEP uygulanır. Ancak ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda yüksek PEEP değerleri ($>10 \text{ cmH}_2\text{O}$) kardiyak debide düşmeye yol açabileceği için, düşük değerlerden başlanılıp 2-4 cmH_2O artırılarak "optimal PEEP" değeri bulunmalıdır. Başlangıçta yeterli oksijenasyonun sağlandığı görüldükten sonra ($\text{PaO}_2 > 70 \text{ mmHg}$; $\text{SaO}_2 > \%90$), uygulanan ek farmakolojik destek tedavisi ile hastanın hemodinamiğinin stabil tutulması hedeflenir.

Hastada aralıklı yapılan kan gazı takiplerinde pH, PaO₂, PaCO₂ ve SaO₂ istenilen değerlerde tutulmak kaydıyla, hastaya verilen solunum desteği kademeli olarak azaltılır ("weaning"). Genel kural olarak 18-24 saatin üstünde bir destek sonrası, hastanın hemodinamik değerlerinin stabil olması halinde, şayet PaO₂ / FiO₂ >200 ise kontrollü solunum modundan, destekli solunuma ("asisted mode") geçilebilir. Destekli solunuma mümkünse düşük oksijen konsantrasyonları altında (FiO₂ %40-60) geçilmelidir. Bu tür solunuma geçmeden önce hastaya verilen nöromusküler bloker ilaç kesilmeli, sedatif ilaç dozu da minimal olmalıdır. Destekli solunum modunda en sık SIMV (senkronize intermittant zorunlu ventilasyon) + PS (Basınç destekli) mekanik solunum tipleri kullanılır. Bu tip mekanik destekte daha önceden ayarlanan belli sayıda soluk verilirken, spontan solunumu da önceden ayarlanan basınç desteği ile güçlendirilir.

Hastada arteriyel kan gazı takibi ile PS, SIMV ve PEEP değerlerinde kademeli düşme yapılır. SIMV 4-5 cmH₂O, PS 3-5 cmH₂O ve PEEP = 0-2 cmH₂O olduğunda hasta filtreli spontan solunuma (varsa T konnektörü aracılığı ile) geçebilir. 4-6 lt/dk O₂ solutulurken, kan gazı takibi yapılır ve tedrici olarak spontan solunum süresi uzatılır. Hastanın yeterli mental uyanıklığı mevcut ve uzun süreli (>4 saat) spontan solunum periyodlarına rağmen kan gazı parametrelerinde bozulma gözlenmiyorsa, hasta oturur pozisyonda ekstübe edilir. Hastada 6 lt/dk nazal O₂ desteği altında tercihan "pulse oksimetri" ile SpO₂'si izlenir. Hastada 20 dk oksijen tedavisi altında SpO₂ %90'ın üzerinde seyrediyorsa, hasta oksijenden ayrılabilir veya gerekirse aralıklı oksijen tedavisi uygulanabilir.

II. Komplike (eşlik eden hastalık veya komplikasyonlar nedeniyle) Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödemde Mekanik Ventilasyon Uygulama Prensipleri:

a) Kronik akciğer hastalığı zemininde gelişen akut solunum yetersizliği:

Bilinen organik kalp hastalığı ve eşlik eden kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) anamnezi olan olgularda; özellikle akut bir kardiyak olay varlığında (örneğin akut miyokard infarktüsü) gelişen akut solunum yetersizliğinde primer patolojinin akut sol kalp yetersizliğine sekonder "kardiyojenik pulmoner ödem" ve/veya KOAH zemininde geliştiğinin tanısı zor olabilir. Bu nedenle bu hastaların volüm statusu ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Birçok hastada dikkatli fizik muayene ve telekardiyografi tanı koydurucu olabilir. Ancak bazı hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu ile akut solunum yetersizliği oluşu-

munda pulmoner ödemin katkısının değerlendirilmesi gerekebilir.

Akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularının bazılarında mevcut KOAH varlığında tabloya eklenen solunum enfeksiyonu veya yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi "hiperkapnik solunum yetersizliği" ne yol açabilir (PaCO₂ > 60 mmHg).³ Bunlardan özellikle yaşlı hastalarda narkotik analjezik olarak morfin sülfat kullanımı sonrası santral etkiye bağlı solunum depresyonu gelişmesi sonrasında da entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilir. Bu olgularda mekanik ventilasyon endikasyonu, tedaviye refrakter hipoksemi (PaO₂ <55 mmHg, SaO₂ <%90) ve PaCO₂ değerlerinden bağımsız olarak gelişen mental konfüzyon veya refrakter asidemi nedeniyle konulur. Ancak bu hastaların bazal değerlerinin genelde normal sınırlarda olmaması nedeniyle, bu olgularda hangi PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin esas alınacağı bilinemez. Hastanın kan gazı analizinde kronik respiratuar asidoz veya kronik zeminde gelişmiş akut respiratuar asidoz ayırımının yapılması önemlidir. Akut respiratuar asidozda renal kompanzasyon daha devrede olmadığı için PaCO₂'de her 10 mmHg artış için pH'da 0.08'lik bir düşme olurken, kronik respiratuar asidozda PaCO₂'da her 10 mmHg artış için pH'da 0.03'lük bir düşme olur. Bu nedenle akut respiratuar asidozda pH'daki düşüş daha belirgindir ve HCO₃ değerleri genelde normal sınırlardadır. Bu hasta grubunda tedavi hedefleri; ciddi hipoksemi ve asidozun düzeltilmesi, altta yatan nedenin tedavisi ve komplikasyonların önlenmesidir. Hipoksinin düzeltilmesindeki hedef oksijen tedavisi ile PaCO₂ değerlerinde belirgin artış yapmaksızın SaO₂ >%90 ve PaO₂ = 55-65 mmHg düzeyine (Hb'nin oksijenle total saturasyonu için yeterli düzey) getirmektir. Burada başlangıçta düşük akımda (nazal kanül ile 1-2 lt/dk) O₂ tedavisi uygulanarak CO₂ retansiyonunun önlenmesi amaçlanmalıdır. Oksijen tedavisi ile CO₂ retansiyonu oluşması multifaktöriyeldir. Ancak hipoksiye duyarlı solunum merkezinin baskılanmasından ziyade V/Q oranı bozukluğundaki artışın daha önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Bu hastalarda genelde HCO₃ değerlerinde belirgin düşme görülmez ve pH 7.1'in altına düşmedikçe bikarbonat kullanılmaz (bikarbonat tedavisi PaCO₂'yi yükseltebilir). Burada asidozun esas nedeni solunumsaldır, bu nedenle alveoler ventilasyonu artırmaya yönelik bronkodilatör ilaçlar ve altta yatan nedene yönelik antibiyotik ve ekspektoran tedavi başlanmalıdır. Akut miyokard infarktüsündeki solunum yetersizliğinin bronkodilatatör ilaç olarak antikolinergik ajanlar ve bunların aerosol formu tercih edilmeli, beta-agonist bronkodilatatör ajanlar ve kortikosteroid tedaviden genelde kaçınılmalıdır. KOAH zemininde gelişen akut solunum yetersizliğinde mekanik ventilasyon endikasyonunda temel neden yukarıda önerilen agresif medikal tedaviye rağmen hipokseminin (PaO₂ <55 mmHg) devam etmesidir. Kan gazı pH'sı ve PaCO₂ değerleri tek başına mekanik ventilasyon desteğine başla-

TABLO 5. Mekanik ventilasyonun fizyolojisi**Kardiyovasküler etkileri**

- Ortalama intratorasik basınç artar, sonuçta venöz dönüş azalır ve kardiyak debi düşer
- İnspiratuar fazda pulmoner mikrovasküler kompresyona bağlı sağ ventrikül önyük artışı sonucu, sağ ventrikülün kardiyak debisi düşer. Pulmoner kan akımının azalmasına bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans artar
- Yüksek PEEP değerleri (>10 cmH₂O) sol ventrikül fonksiyonları bozuk olanlarda kardiyak debiyi düşürebilir
- Erken inspirasyon döneminde sol ventrikül stroke volümü artar

Akciğerlerdeki etkileri

- Pulmoner sahada istenmeyen etkiler oluşur; bağımsız bölgelerin ventilasyonu, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ile birlikte progresif atelektazi, V/Q uyumsuzluğu, akciğer kompliansında azalma, surfaktan azalması
- Aşırı ventilasyon respiratuar alkalozu yol açabilir. Bu da kardiyak debide düşme, serebral vazokonstriksiyon ve hemoglobinin oksijene afinitesinin artmasına yol açar. Bu hastaların ventilatörden ayrılması zorlaşır

Diğer etkiler

- Solunum işi için harcanan oksijen tüketimi artar
- ADH sekresyonu artmasına bağlı su ve tuz tutulumu artar
- PEEP uygulananlarda aldesteron sekresyonu artar

Hilman DR. Anaesth Intens Care 1986;14

PEEP: ekspirasyon sonu pozitif basınç

V/Q: ventilasyon/perfüzyon

nılması için yeterli değildir, başlıca endikasyon hastada gelişen mental durum bozukluğudur. Ancak AMİ'de hipoksemi gibi refrakter asidozda istenilmeyen bir durum olması nedeniyle mekanik ventilasyon uygulamasına erken dönemde başlanabilir. Bu olguların uzun süre kontrollü solunum desteğinde tutulması nedeni ile spontan solunumun baskılanması aletten ayrılmayı güçleştirebilir. Bu hastalarda destekli solunuma erken dönemde geçilmeli veya hastanın spontan solunumu yeterli olduğu durumda direkt olarak bu tip solunum desteğine başlanılmalıdır. Auto-PEEP ve barotravma mekanik ventilasyon uygulanan KOAH'lı hastalarda iki majör komplikasyondur. Bu nedenle hastaya verilen tidal volüm düzeyleri daha düşük tutulmalı (7-8 ml/kg) ve PEEP uygulanmamalıdır.

b) Kardiyopulmoner arrest sonrası gelişen serebral hipoksik hasar veya serebrovasküler olay:

Kardiyojenik pulmoner ödem / kardiyojenik şok olgularında düşük kardiyak debi ve/veya ciddi ritm ve ileti bozukluklarına (VT/VF, bradikardi/asistoli) sekonder serebral hipoperfüzyon veya serebrovasküler olay sonucu hastanın spontan solunumunun olmaması veya yeterli solunumunun bulunmaması endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon endikasyonudur. Hastaya kontrollü solunum mode'unda ("Volume Control" veya "Pressure Control") bir solunum desteği başlanır. Bu hasta grubunda hemodinamik veriler ve arteriyel kan gazlarında stabilite sağlandığı durumlarda dahi, hastanın ventilatörden kademeli ayrılması serebral hasarın ciddiyeti nedeniyle mümkün olmayabilir. Serebral

patolojinin tespitine yönelik yapılan ayrıntılı nörolojik değerlendirme ve olanak olan olgularda serebral tomografi veya MR tetkikine rağmen prognoz tayini çoğu kez yapılamaz. Bu hastalarda kardiyak olaya yönelik farmakolojik tedaviye ek olarak uzun süreli antiödem ve nutrisyonel tedavi (enteral/parenteral) gerekebilir. Kardiyak stabilite sağlanmış hastaların bir kısmını yoğun tedavi ve bakım sonrası uzun dönemde ventilatör desteğinden ayırmak mümkün olabilir. Ancak burada bu sürenin ne kadar olacağı önceden kestirilemez ve asıl önemlisi, "serebral ölüm" gerçekleşmiş olgularda hastaya verilen destek tedavisinin sonlandırılması çoğu kez etik nedenlerle mümkün olmayabilir. Mekanik solunum desteğinin uzayacağına karar verilen durumlarda, hastanın genel yoğun bakım üniteleri veya reanimasyon ünitelerine nakli uygun olmaktadır.

c) Akut renal yetersizlik:

Kardiyojenik pulmoner ödem olgularında bilinen kronik böbrek yetersizliği zemininde veya takip döneminde renal hipoperfüzyona sekonder gelişen akut böbrek yetersizliği özellikle mekanik ventilatör desteği alan olgularda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu olgularda etkin tedavinin en önemli handikaplarından biri akut böbrek yetersizliği varlığında gelişen hipervoleminin, mevcut pulmoner ödem tablosunda kötüleşmeye yol açması ve diüretik tedaviye yanıtı azaltmasıdır. Bunun yanında akut renal yetersizliği nedeniyle renal kompensatuvar mekanizmalardaki bozulma sonucu metabolik asidoz gelişir ve buda olumsuz kardiyak etkileri nedeniyle tedaviye yanıtı güçleştirmektedir.

TABLO 6. Mekanik ventilasyon komplikasyonları

- Şok
- Kardiyak arrest
- Akut miyokard infarktüsü veya angina
- Sepsis
- Akut Renal Yetersizlik
- Üst gastroentestinal sistem kanaması
- Mental bozukluk
- Pnömoni
- Pnömothoraks, pnömomediastinum, subkutan amfizem
- Larengeal veya trakeal lezyon
- Self ekstübasyon
- Re-intübasyon - mekanik ventilasyon (>48 saat sonra)
- “Systemic inflammatory response syndrome” (Sistemik inflamasyon cevap sendromu) nedeniyle tekrar mekanik ventilasyon
- Enteral beslenmenin sürdürülememesi

Bu nedenle mekanik ventilatör desteği uygulanan hastalarda bazal ve takipte renal fonksiyon parametreleri sık aralıklar ile takip edilmelidir. Bu olgularda mekanik ventilatörden “weaning” (desteği kesmek) süreci renal fonksiyonlarda iyileşmeyi takiben başlatılmalıdır. Mekanik ventilatör desteği esnasında gelişen akut renal yetersizliği hastalarında, renal perfüzyonun iyileştirilmesi amacıyla gerekirse IV vazopressör ilaç desteğinde arteriyel kan basıncı değerleri yüksek tutulmalı ve beraberinde 5-10 mg/saat dozda “devamlı furasemide infüzyonu” başlatılmalıdır. Akut kardiyojenik pulmoner ödem kliniğinde olduğu, özellikle başlangıçtaki IV furasemide tedavisine yanıtız olgularda ekstrasvasküler sıvının intravasküler sahaya çekilmesi amacıyla, IV furasemide infüzyonu, hipertonic solüsyonlar (TDP, mannitol, vs) eşliğinde yapılabilir. Hastada hemodinamik cevabın takibi kan basıncı değerlerinden ziyade, saatlik idrar çıkışı ile yapılmalıdır. Günlük 1500-2000 cc diürez yanıtı sağlanan hastalarda arteriyel kan gazları ve klinik yönden stabilite sağlanmış olanlarda “weaning prosesi” başlatılabilir. Tedaviye yanıtız olgularda “günlük 4-6 saat süreli ultrafiltrasyon uygulamaları” yapılabilir.

d) Mekanik Ventilasyonun komplikasyonları:

Uzun süreli mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda kardiyovasküler ve pulmoner sistemde değişiklikler söz konusudur (Tablo 5). Buna ek olarak uzun süreli immobilizasyon nedeniyle enfeksiyon ve tromboembolik olaylara eğilim fazladır. Bu olguların bir kısmında başlangıçta uzun süren hipoperfüzyon-hipoksiye sekonder “çok organ yetersizliği (multiorgan failure)” denilen klinik tablo ortaya çıkabilir (Tablo 6).

Akut solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda özellikle sürecin uzamasına bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastanın

TABLO 7. Mekanik ventilasyonda başlıca mortalite nedenleri

- Septik şok
- Refrakter solunum yetersizliği
- Akut renal yetersizlik
- Stroke
- Ciddi aritmi, kardiyak arrest

tedavisi daha da kompleks hale gelebilir. Bu hasta grubunda temel yaklaşım ventilatör desteğinin özellikle “kontrollü solunum mode”unda sürdürülmesi ve gelişen komplikasyona yönelik daha agresif tedavi uygulanmasıdır. Bu süreçte daha sıklıkla karşılaşılan ve özellikle solunum fizyopatolojisinde direkt etkileri olan komplikasyonlarda (pnömoni, akut renal yetersizlik, sepsis gibi) mekanik ventilatör destek tedavisinin etkinliği azalır; ve komplikasyon öncesi destek düzeyi yeterli olmayabilir. Bu süreç multi-disipliner bir yaklaşımla sürekli ve yakın klinik takiple (hemodinamik, radyolojik ve biokimyasal laboratuvar parametreleri) iyi idare edilmeli ve komplikasyonların sağıtılması sonrası, hastanın mekanik ventilatör desteğinden ayrılma süreci hızlandırılmalıdır.

Akut solunum yetersizliğinde uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite hastanın primer klinik tablosundaki ağırlık yanında, mekanik ventilasyon süresince gelişen ciddi komplikasyonlar nedeniyle iledir (Tablo 7).

Akut Solunum Yetersizliğinde Alternatif Mekanik Ventilasyon Uygulama Yöntemleri ve Tedavi Prensipleri:

Genel Yoğun Bakım Ünitelerine (ICU) “Akut solunum yetersizliği” (hipoksemik veya hiperkapnik) nedeniyle kabul edilen hastaların %90’ından fazlasında endotrakeal entübasyon sonrası mekanik ventilasyon uygulanmaktadır.²³ Ancak hastaların suni hava yolu ve mekanik ventilatör desteği ile solutulması sedasyon, hava yolu hasarı ve solunum yolu enfeksiyonu gibi sayısız komplikasyon riskinde beraberinde getirmektedir.

Son yıllarda standart medikal tedaviye yanıt vermeyen akut solunum yetersizliği olgularının bazılarında entübasyon ile birlikte konvansiyonel mekanik ventilasyona (“IPPV=Intermittent Positive Pressure Ventilation”) bir alternatif olarak başlangıç stratejisi olarak, hastaların entübe edilmeden “yüz maskesi veya nazal maske” ile “Non-invazif mekanik ventilasyon (“Non-invazif positive pressure ventilation-NPPV”) uygulaması tercih edilmektedir.

TABLO 8. Akut solunum yetersizliği kriterleri

1. Arteriyel hipoksemi: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{SaO}_2 < \%90$
2. $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 (\leq 170)$
3. Solunum sayısı (RR) $\geq 35/\text{dk}$
4. Kelly Nörolojik Skala 3-5
5. Aksesuar solunum kaslarının (boyun, supraklavikular, interkostal) aşırı kullanımı ve paradoksik abdominal solunum paterni

NPPV ilk kez 1930'lu yıllarda endotrakeal entübasyon sonrası mekanik ventilasyon uygulamasına alternatif olarak tarif edilmiş²⁴, ancak daha yaygın kullanımı ancak 1980'li yıllardan sonra gerçekleşmiştir. NPPV uygulamasının temel mantığı hastada entübasyonun önlenmesi ve konvansiyonel mekanik ventilasyonun olası komplikasyonların büyük ölçüde engellenmesidir. Buna karşın NPPV uygulamasında hava kaçağı, maskeye karşı direnç, ciltte yaralanma, göz irritasyonu, sinüs konjesyonu, oronazal kuruma ve hasta-ventilatör uyumsuzluğu görülebilir. Konvansiyonel mekanik ventilasyonun en önemli komplikasyonlarından olan pnömoni daha az sıklıkla olmakla birlikte NPPV uygulamasında da görülebilir.

NON-İNVAZİF MEKANİK VENTİLYASYON (NPPV):

NPPV'nin iki ayrı uygulaması söz konusudur;

1. *Sürekli pozitif basınç desteği (CPAP)*
2. *İki düzeyli (Bilevel) NPPV (BiPAP)*

CPAP: NPPV uygulamalarından ilki olan CPAP ilk kez "obstruktif sleep apne sendromu"nın tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve daha sonra farklı etyolojilerdeki "akut solunum yetersizliği" olgularında başarı ile kullanılmıştır.²⁵

CPAP akut kardiyojenik pulmoner ödeme sekonder akut solunum yetersizliğindeki primer etkisini, respiratuvar siklusun tümü boyunca (inspiration-ekspiration) pozitif hava yolu basıncı uygulayarak ekspirium sonunda alveolar collapse'ı önleyerek gösterir.²⁶

CPAP'ın kardiyojenik pulmoner ödemde bildirilen diğer olumlu etkileri şunlardır;

- i) Kardiyak preload ve afterloadu, akciğer kompiyasını azaltır ve solunum eforunu azaltır.
- ii) Akciğerlerin fonksiyonel reziduel kapasitesini artırarak ve

intrapulmoner şant miktarının azaltarak arteriyel oksijenasyonu (PaO_2) iyileştirir.

- iii) CPAP uygulaması ile "ortalama hava yolu basıncı"nın yüksek olmaması ve inspirasyon esnasında oluşan düşük intrathorakik basınç nedeniyle venöz dönüş üzerinde olumlu etkileri vardır ve barotravma riski düşüktür.
- iv) Hemodinami üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle hipertansiyon ve taşikardiye iyileştirici etkileri vardır.

BiPAP: CPAP'tan farklı olarak inspiration ve ekspiriumda sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması yerine, "inspirasyon döneminde pozitif hava yolu basıncı (IPAP)" ile "ekspiriumda pozitif hava yolu basıncı (EPAP)" uygulamasını içeren bir destek tedavisi mode'udur. Bu nedenle BiPAP, CPAP'tan farklı olarak hastanın spontan solunumu esnasında hastanın mekanik solunumunun (solunum kaslarını) inspiration esnasında desteklenmesini sağlamaktadır.

Yakın dönemde mekanik ventilasyon gerektiren farklı etyolojilerdeki akut solunum yetersizliği hastalarında (Kardiyojenik – Nonkardiyojenik) Konvansiyonel IPPV ile NPPV'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada (31 ve 33 hasta) sonuçları yayınlanmıştır;²²

NPPV uygulanan grupta %42 hastada entübasyon ihtiyacı olmamış (%43 rölatif risk azalması; $p < 0.001$), ICU mortalitesinde (%23 ve %39) ve komplikasyonlarda (%52 ve %70) anlamlı olmayan bir azalma gözlenirken ($p = 0.09$ ve $p = 0.07$), ICU kalış sürelerinde fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada NPPV uygulamasının 60. dakikasında oksijenasyonda belirgin iyileşme ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranında anlamlı artış), solunum eforunda belirgin azalma (solunum sayısı ve aksesuar solunum kasları kullanımı skalasında anlamlı azalma) izlenirken; PaCO_2 değerlerinde ise belirgin iyileşme izlenmemiştir.

Bu çalışmada NPPV grubunda endotrakeal entübasyon gereksinimi akut solunum yetersizliği etyolojisi bazında değerlendirildiğinde; COPD alevlenmesi veya akut kardiyojenik pulmoner ödem veya anamnezde COPD varlığı veya başvuruda hiperkapni olması entübasyon gereksinimi yönünden farklılık yaratmazken, başvuruda pnömoni tanısı olan 8 hastanın tümünde entübasyon ve IPPV uygulanmıştır.

Bu çalışmada NPPV grubunda entübasyon gereksinimi olan hastaların mortalitesi başından konvansiyonel IPPV gereken hastalara göre farklılık gözlenmemesi, başlangıçta NPPV seçimi ile entübasyon ve sonrası IPPV uygulamasındaki gecikmenin mortalite üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada protokolünde kullanılan akut solunum yetersizliği kriterleri, uygulanan ventilatör mode ayarları, tedavi protokolü ve entübasyon endikasyonları bu konuda standart bir uygulama olmamakla birlikte, örnek bir protokol olarak aşağıda verilmiştir (**Tablo 8, 9, 10**).

TABLO 9. Non-invazif mekanik ventilasyonda ventilatör mode (şekli) ayarları ve tedavi protokolü**NPPV:**

- Mode: Pressure Support (PS) + PEEP
- Tidal Volumu (TV): 5-7 ml/kg
- PEEP: 5-10 cmH₂O
 - * PEEP düzeyi; FiO₂<0.6 düzeyinde SaO₂>%90 olacak şekilde ayarlanır
 - * Hiperkapnik hastalarda PEEP düzeyi auto-PEEP'i kompanse etmek amacıyla 5-7 cmH₂O olarak ayarlanır
- PS: Basınç desteği

Tedavi Protokolü:

- Tedavi süresi: 6 saat
- Weaning: T tübü ile 30-60 dk spotan soluma dönemi başlatılırsa intermitan ayırma uygulanır
- Hastanın NPPV'den ayrılması sonrası 48 saat süreyle spontan solunum dönemini tamamlaması "başarılı NPPV uygulaması" olarak kabul edilir

Kardiyojenik Pulmoner Ödemde Non-İnvazif Pozitif Basınç Ventilasyon (CPAP veya bilevel NPPV):

Akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında NPPV başlangıç tedavi stratejisi olmamakla birlikte, NPPV ile mekanik solunum desteğine başlamanın temel kriteri, agresif medikal tedaviye yanıtız "akut solunum yetersizliği" olgularıdır.

Son 30 yılda literatürde akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında NPPV'nin kullanılması ile birçok sayıda çalışma yayınlanmış olmakla birlikte, bunların çoğu az sayıda hastayı kapsayan, tek merkezin sonuçları olarak bildirilmiştir. Bugün için bile Acil Ünitelerinde, akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında NPPV kullanımı sporadik düzeydedir. NPPV'nin bu hasta popülasyonunda rutin klinik kullanıma girmesindeki başlıca sorunlar; yakın ve uzun süreli hasta takibi gerektirmesi, uygulamanın eğitimli personel gerektirmesi, NPPV donanımının yaygın olmaması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle ilgili kaygılar sayılabilir. Literatürdeki ayrı ayrı bulgular "akut solunum yetersizliği ile komplike akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularının tedavisinde" NPPV uygulamasını destekler yönde olsada, bununla ilgili klinik kanıtlar yeterince güçlü değildir.

Yakın dönemde akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında NPPV'nin etkinliği konusunda yapılmış güçlü klinik çalışmaların sonuçlarının sistematik olarak değerlendirildiği bir derleme çalışma yayınlanmıştır.²⁶ Bu derlemenin primer hedefi, akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında NPPV'nin (CPAP veya BiPAP) hastane mortalitesi ve önemli klinik sonuçlar üzerindeki etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması;

TABLO 10. NPPV uygulamasında başarısızlık kriterleri "Entübasyon endikasyonları"

1. Yüz maskesini tolere edememe
2. Maskeye bağlı burun kemerinde ciddi zedelenme
3. Ajitasyon
4. Kardiyopulmoner arrest veya "yakın hayati risk"
5. Vazopressör ilaç kullanımı gerektiren hemodinamik bozukluk
6. Oksijenasyonda bozulma (PaO₂/FiO₂ oranında düşme)
7. Ventilasyonda bozulma (PCO₂>5 mmHg artış veya pH>0.5 artış)
8. Belirgin nörolojik bozulma (**Kelly skalasında artış**)

ikincil hedefi ise, bu hasta grubunda CPAP ve BiPAP'ın etkinliğinin klinik sonuçlar açısından direkt olarak karşılaştırılması olarak belirtilmiştir. Bu analize toplam 1,071 hastayı kapsayan 21 çalışma (17 çalışmada NPPV (+standart medikal tedavi) ile standart medikal tedavi karşılaştırılmış; 4 çalışmada CPAP ile BiPAP karşılaştırılmış) dahil edilmiştir.

Bu analize dahil edilen ve NPPV (CPAP veya BiPAP) ile standart medikal tedavinin etkinliğinin karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalarda temel tedavi hedefleri olarak analiz edilen parametreler şunlardır (**Tablo 11**);

Genel etkinlik düzeyi: Tüm grubun analiz sonuçlarına göre, standart medikal tedaviye kıyasla NPPV uygulanan hastalarda hastane mortalitesi (RR 0.6, %95 CI 0.45-0.84) ve endotrakeal entübasyon ihtiyacı (RR 0.53, %95 CI 0.34-0.83) anlamlı oranda azaltmıştır (1 olay önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı sırasıyla 13 ve 8). Bu analiz sonuçlarına göre NPPV uygulanan hastalarda hastane yatış sürelerinde azalma gözlenmezken, ICU yatış süresi 1 gün azalmıştır.

Hastane mortalitesi üzerindeki etkisi: NPPV (+standart medikal tedavi) ile standart medikal tedavinin karşılaştırıldığı çalışmaların değerlendirmesinde (17 çalışma, 930 hasta), NPPV uygulanan hastalarda hastane mortalitesinin anlamlı olarak (%7 oranında) azaldığı belirtilmiştir (RR 0.62, %95 CI 0.45-0.84). CPAP ile standart medikal tedavinin karşılaştırıldığı analizde (12 çalışma, 614 hasta), CPAP uygulaması ile hastane mortalitesinde anlamlı azalma gözlenirken, BiPAP uygulaması ile standart medikal tedavinin karşılaştırıldığı çalışmaların analizinde (8 çalışma, 373 hasta) hastane mortalitesinde bir farklılık görülmemiştir. Buna karşın CPAP ile BiPAP'ın direkt olarak karşılaştırıldığı çalışmalarda hastane mortalitesi açısından bir farklılık görülmemiştir.

Endotrakeal entübasyonun önlenmesindeki etkinlik: Benzer bulgular NPPV uygulamasının en önemli

TABLO 11. Akut Kardiyojenik Solunum Yetersizliğinde NPPV ile Standart Medikal Tedavinin Karşılaştırıldığı Çalışmalarda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Primer sonuç: Hastane mortalitesi

Sekonder sonuçlar:

- Endotrakeal entübasyon oranı
- Hastane yatış döneminde girişim sonrası AMİ oranı
- Tedaviye intolerans
- Hastane yatış süresi / ICU yatış süresi (yatıştan taburculuk veya ölüme kadar geçen süre)
- Girişim sonrası 1. saatteki arteriyel kan gazı analizi (pH, PaO₂, PaCO₂)
- Girişim sonrası 1. saatteki vital bulgular (solunum hızı, kalp hızı, kan basıncı)
- Tedavi başarısızlığı (mortalite veya entübasyon veya uygulanan tedaviye intolerans)
- Yan etkiler

gereksinimlerinden olan endotrakeal entübasyonun önlenmesi konusunda da gözlenmiştir. NPPV ile standart medikal tedavinin karşılaştırılmasında, NPPV uygulanan hastalarda entübasyon ihtiyacı anlamlı olarak (%13 oranında) azalmıştır. Standart medikal tedaviye kıyasla CPAP uygulaması ile entübasyon ihtiyacında anlamlı azalma gözlenirken, BiPAP ile standart medikal tedavinin kıyaslamasında entübasyon ihtiyacında bir farklılık gözlenmemiştir. Buna karşın CPAP ile BiPAP'ın direkt karşılaştırılmasında entübasyon ihtiyacının azaltılmasında her iki yöntem arasında farklılık gözlenmemiştir.

AMI riskinde artış: Daha önce bazı çalışmalarda^{27,28} NPPV uygulaması ile akut MI riskinin artışı ile bazı endişeler olmasına karşın, bu değerlendirme sonuçlarına göre bu yönde bir risk artışı olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmaların post-hoc analizlerinde AMI riskindeki artıştan NPPV uygulamasından ziyade, bu grupta başlangıçta USAP kliniği ile başvuran hasta sayısının daha fazla olduğu, ve takipteki kardiyak enzimlerdeki yükselmenin NPPV uygulamasının bir sonucu olabileceği yönünde yanlış bir yorumlama yapıldığı kanısına varılmıştır. Bununla birlikte mekanik solunum destek tedavisi gereken kardiyojenik pulmoner ödem ile komplike "akut koroner sendrom olgularında" iki yönlü problem mevcuttur; birincisi akut koroner sendrom tanısının doğru olarak konulabilmesi ve etkin tedavinin zamanında yapılabilmesi (erken koroner reperfüzyon ve antiagregan-antikoagülan tedavi); ikincisi ise akut koroner sendrom tanısı konan hastalardan özellikle STElevasyonlu MI olgularında erken reperfüzyon amacıyla koroner anjiyografi ve primer perkütan girişim yapılmasında ciddi zorluklar vardır. Bu noktada hastanın

klirik aciliyeti göz önüne alınarak iki yaklaşımdan biri tercih edilmelidir; birincisi uygun hastalarda acil ünitesinde veya KYBÜ'de agresif medikal tedavi ve NPPV desteği sonrası 30-60 dakikalık bir süreçte klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra kateter laboratuvarına alınarak işlemin gerçekleşmesi veya ikinci yaklaşım olarak hastanın sedatize ve kürarize edildikten sonra entübe edilip konvansiyonel mekanik ventilasyon (IPPV) desteğinde kateter laboratuvarına işlem için alınmasıdır. Her iki yönteminde kendi özgün riskleri mevcuttur, burada ekibin klinik deneyimi en önemli unsurdur.

Arteriyel kan gazı değerlerinde iyileşme: NPPV uygulamasında tedavi etkinliğinin en objektif kriterlerinden olan 1. saatteki arteriyel kan gazı değerlerindeki iyileşmenin değerlendirmesi sonucunda; CPAP grubunda (5 çalışma, 177 hasta) ve BiPAP grubunda (2 çalışma, 57 hasta) standart medikal tedaviye kıyasla anlamlı düzeyde bir iyileşme (PaO₂ düzeyinde artış) saptanmamıştır. Bu analizde çalışma verilerindeki bu konudaki yetersizlik nedeniyle PaCO₂ ve pH değerlerinde başlangıça göre iyileşme ile ilgili analiz yapılmamıştır.

Akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında bazalde "hiperkapnik olan hastalarda" (PaCO₂>45 mmHg) tercih edilecek uygun NPPV tekniği konusunda sınırlı bilgiler vardır, ve bu uygulama genellikle kliniklerin kendi tercihine göre şekillenmektedir. Bu konuda yapılan post-hoc analizde NPPV ile standart medikal tedaviye uygulana hastalarda hastane mortalitesi ve endotrakeal entübasyon sonuçları değerlendirilmiştir. NPPV ile hiperkapnik hasta grubunda, non-hiperkapnik hastalara kıyasla, hastane mortalitesi anlamlı ve endotrakeal entübasyon oranında anlamlı düzeyde olmayan belirgin bir azalma saptanmıştır. Alt grup analizde BiPAP ile standart medikal tedavinin ve BiPAP ile CPAP'ın karşılaştırılmasında; hiperkapnik hastalarda, non-hiperkapnik hastalara kıyasla hastane mortalitesinde ve endotrakeal entübasyon ihtiyacında BiPAP lehine belirgin, ancak anlamlı olmayan bir azalma izlenmiştir. Bu bulgular sonucunda akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularından başvuru hiperkapnisi olan hastaların NPPV uygulamasından (özellikle BiPAP mode'unda) belirgin yarar gördükleri bildirilmiştir.

NPPV'de ventilatör mode (şekli) ayarları: Yapılan çalışmalarda CPAP mode'unda ortalama PEEP desteği 4-14 cmH₂O civarındadır; BiPAP mode'unda ise inspirium ensasındaki basınç desteği (IPAP level = Inspiratory Positive Airway Pressure) 12-15 cmH₂O; ekspirium ensasındaki basınç desteği (EPAP level = Eksiratory Positive Airway Pressure) 4-5 cmH₂O civarındadır.

Bu derlemede yapılan bir diğer post-hoc analizde NPPV uygulamasında daha yüksek düzeyde basınç desteği (IPAP>14 cm H₂O ve IPAP ve EPAP arasındaki basınç farkı >8 cmH₂O veya CPAP>10 cmH₂O) olan çalışmaların analizinde, bu uygulama ile daha düşük morta-

lite ve endotrakeal entübasyon oranı doğrultusunda bir eğilim olduğu bildirilmiştir.

NPPV’de tedavi süreleri: Akut kardiyojenik pulmoner ödemin tedavisinde konvansiyonel “continious IPPV” tedavisine bir alternatif olarak kullanılan “intermittent NPPV” uygulamasındaki uygun toplam tedavi süreleri ve gün içinde “intermittent NPPV” uygulama süreleri (NPPV/Spontan solunum periodu) ve tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edilebilecek tedavi süresinin limitleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu derleme kapsamında değerlendirilen çalışmalarda NPPV toplam uygulama süreleri 1.5 saat ile 12 saat arasında değişebilmektedir (BiPAP uygulamasında: min. 77 ± 16 dk – max. 254 ± 90 dk; CPAP uygulamasında: min. 103 ± 45 dk – 714 ± 504 dk).

Tedaviye intolerans: 9 çalışmanın analizinde (515 hasta) NPPV (+standart medikal tedavi) grubunda standart medikal tedaviye kıyasla tedaviye intolerans (%14 vs %38) daha az oranda gözlenmiştir (RR:0.41; %95 CI 0.29-0.59). Alt grup analizde CPAP ve BiPAP grubunda standart medikal tedaviye kıyasla tedaviye intolerans oranında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Vital bulgularda iyileşme: Tedavinin 1 saatinde NPPV uygulaması ile standart medikal tedaviye kıyasla solunum frekansında (RR) anlamlı azalma gözlenirken, kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.

Yazarların sonuç yorumunda mevcut kanıtlar ışığında akut kardiyojenik pulmoner ödeme hastalarının tedavisinde standart medikal tedaviye ek olarak NPPV’nin (özellikle CPAP) etkin ve güvenli bir metod olduğu bildirilmiştir.

Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem olgularında; hastalarda mekanik solunum desteği uygulamasına başlamadan önce ve tedavi süresinde sürekli ve sağlıklı bir değerlendirme yapılması önemlidir;

1. “Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem” tanısının yüksek olasılık olarak konulması
2. “Akut Solunum Yetersizliği” tanısının kan gazı değerleri ile konulması
3. Akut kardiyojenik pulmoner ödeme yönelik intensive medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda “Mekanik Ventilator Desteği” uygulamasına başlama kararının hangi aşamada verileceğinin belirlenmesi
4. Uygun olan hastalarda “Non-invazif Mekanik Ventilator Desteği” uygulamasına geçilmesi
5. Konvansiyonel IPPV veya NPPV uygulanan hastalarda tedavi süreci, tedaviye yanıt ve “weaning” uygulamasının uygun bir şekilde yapılması
6. Mekanik ventilasyondan başarılı olarak ayrılabilen hastalarda medikal ve/veya gerektiğinde girişimsel tedavinin altta yatan nedene yönelik olarak zamanında ve etkin bir şekilde yapılması

1) “Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem” tanısının yüksek olasılık olarak konulması:

Kardiyak kökenli akut pulmoner ödeme tanısının konulmasında yardımcı olacak başlıca kriterler şunlardır; “akut respiratuvar distress” bulguları (dispne, takipne, yardımcı solunum kaslarında belirgin aktivite) olan bir hastada fizik muayenede genelde tüm akciğer alanlarında yaş raller (ve/veya inspiratuvar wheezig), juguler venöz dolgunluk, PA-AC grafisinde interstisyel veya alveolar ödeme bulgularının olması, daha önceden bilinen yapısal bir kalp hastalığının olması (iskemik kalp hastalığı, ciddi kapak hastalığı, dilate KMP, vs) veya kardiyak fonksiyonlarda bozukluk saptanması (özellikle ekokardiyografide orta-ciddi sistolik fonksiyon bozukluğu) ve klinik tabloya eşlik eden hemodinamik bozukluk, iskemi/ AMİ bulguları, aritmi, hipertansif atak, akut renal yetersizlik, pnömoni gibi presipitan faktör varlığı. Tanıya yardımcı olarak başlangıçta bakılan natriüretik peptid (BNP, pro-BNP) düzeylerindeki belirgin yükseklik kardiyojenik pulmoner ödeme tanısını destekler niteliktedir.

2) “Akut Solunum Yetersizliği” tanısının konulması:

Bu konuda standart tanımlar olmasada başlıca kriterler şunlardır; 15-30 dakika nazal künül veya maske ile verilen 5-10 lt/dk O₂ tedavisi altında; kan gazında oksijenasyonda ciddi bozulma (SaO₂<%90, PaO₂<70 mmHg, PaO₂/FiO₂<200) ve eşlik eden takipne (RR>25-30/dk)

3) Akut kardiyojenik pulmoner ödeme yönelik intensive medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda “Mekanik Ventilator Desteği” uygulamasına başlama kararının hangi aşamada verileceğinin belirlenmesi:

Akut solunum yetersizliği tanısı konulan olgularda en az 30 dakikalık sürede sistolik kan basıncının >100-120 mmHg olacak şekilde IV Furasemide (toplam >80 mg bolus); IV Nitrogliserin 100-200 ug IV bolus ve 1-5 mg/saat infüzyon ve 1-5 mg IV morfin sülfat tedavisine rağmen, hastada yeterli diürez cevabının olmaması, solunum distressinde azalma olmaması, >5 lt/dk nazal oksijen tedavisi altında kan gazı değerlerinde düzelme gözlenmemesi (pH<7.2, SaO₂<70 mmHg, PCO₂>45 mmHg), veya eşlik eden şuur bozukluğu veya hemodinamik bozukluk hastada mekanik ventilasyon destek tedavisine başlamak için başlıca kriterlerdir.

4) Uygun olan hastalarda “Non-invazif Mekanik Ventilator Desteği” uygulamasına geçilmesi:

Şuuru açık, koopere, hemodinamik bozukluğu veya ciddi aritmisi olmayan, spontan solunumu olan ve maske ile non-invazif mekanik solunum desteği tedavisine uyum sağlayabilecek hastalarda NPPV ilk tercih olacaktır.

NPPV uygulanmasına karar verilen hastalarda, CPAP veya BiPAP uygulamasındaki seçim genellikle

merkezin kendi tercihi ve tecrübesi doğrultusunda olmalıdır.

Başlangıçta veya NPPV tedavisi altında hastada ciddi klinik kötüleşme gözlenmesi halinde, uygun dozda sedasyon ve nöro-musküler bloke edici ilaç uygulaması sonrası entübasyon ve konvansiyonel IPPV tedavisine geçilmesi uygun olur.

Hiperkapnik akut pulmoner ödem: Akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularından başlangıçta hiperkapnik olanlarda, kliniğe altta yatan obstruktif bir akciğer hastalığının mı eşlik ettiği, yoksa hiperkapninin izole akut kardiyojenik pulmoner ödeme sekonder olarak geç dönemde hastanın solunum yükünün artması sonucunda ortaya çıkan bir bulgu olduğu kestirilemez. Başlangıçta hiperkapnik solunum yetersizliğinde ($PCO_2 > 45$ mmHg) olan hastalarda bu yönde kesin kanıtlar olmamakla birlikte BiPAP uygulanmasının daha uygun olabileceği yönündedir.²⁹ Bununla birlikte akut pulmoner ödem fizyopatolojisi göz önüne alındığında, her iki mode'daki solunum desteğinde tedavideki temel unsurun tüm solunum siklusu boyunca uygulanan pozitif basınç ("bilevel veya continue") ek olarak özellikle alveolar konjesyona sekonder kollapsın önlenmesine yönelik etkin düzeyde PEEP uygulaması olacağı düşünülmelidir.

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, hiperkapnik akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında CPAP ve BiPAP'ın tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır (30). Tedaviye yanıt süresinin ("resolution time") primer hedef olarak alındığı bu çalışmada iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (CPAP = 220 ± 82 dk ve BiPAP 205 ± 68 dk). Bu çalışmada beklenenin aksine her iki yöntem arasında 1. saatteki kan gazı değişiklikleri açısından da bir farklılık gözlenmemiştir. Her iki yöntem ile de benzer düzeyde pH ve PaO_2 değerinde artış, $PaCO_2$ değerindeki azalma olmuştur. Bununla ilgili olarak yazarlar kardiyojenik pulmoner ödemde gelişen akut solunum yetersizliğindeki ("ventilatory pump failure") temel mekanizmanın solunum kaslarının artan enerji ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Hastada akciğerlerdeki elastik yükün artması (alveolar konjesyon ve takiben akciğer kompliansında azalmaya sekonder) ve kompensatuvar olarak ortaya çıkan hiperventilasyonun solunum kasları üzerinde olumsuz etkinin sonucu solunum yükünün artması artan enerji ihtiyacının temel nedeni olduğunu belirtmişlerdir. Bunun sonucunda hiperkapnik akciğer ödemindeki solunum yetersizliğinin mekanik ventilasyon ile tedavisinde uygulanan "pozitif basınçlı solunum desteğinin" pulmoner konjesyon ve takiben alveolo-kapiller gaz değişiminde ve solunum mekaniğinde ve bunun sonucunda solunum pompası yetersizliğinde iyileşmeye yol açan temel unsur olduğunu iddia etmişlerdir. Bu nedenle "hiperkapnik akut pulmoner ödem tedavisinde" mekanik ventilasyonda uygulanan benzer ortalama intrathorakik basınç değerlerinin (BiPAP: $15/5$ cmH₂O

veya CPAP: 10 cmH₂O) aynı düzeyde etkinlik göstereceği belirtilmiştir.

Yakın dönemde yapılan bir diğer çalışmada NPPV (BiPAP)'nin akut kardiyojenik pulmoner ödem (14 hasta) veya KOAH'ın akut alevlenmesine sekonder (16 hasta) akut solunum yetersizliği olgularındaki etkinliği karşılaştırılmıştır (31). Kardiyojenik pulmoner ödem olgularının %85.7'si, KOAH alevlenmesi olgularının %50'si NPPV tedavisine olumlu yanıt vermişlerdir. Entübasyon oranları kardiyojenik pulmoner ödem olgularında %14.3 ve KOAH egzaserbasyonu olgularında %31.2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında başlangıçtaki basınç ve FiO₂ düzeyleri ile 90.dakikadaki arteriyel kan gazı değerlerinde belirgin iyileşme sağlanabilirken, KOAH olgularında benzer düzeydeki iyileşme insipatuvar basınç değerlerinde artış yapılarak sağlanabilmiştir.

5) Konvansiyonel IPPV veya NPPV uygulanan hastalar da ventilatör ayarları, tedavi süreci, tedaviye yanıt ve "weaning" uygulamasının uygun bir şekilde yapılması:

Mekanik ventilatör mode (şekli) ayarları: Her iki uygulamada da (Konvansiyonel IPPV veya NPPV) belirlenen protokole uygun olarak yüksek FiO₂ (%80-100) ile solutulan hastada, yeterli arteriyel oksijenasyon ($PaO_2 > 90-95$ mmHg; $SPO_2 > 90$) ve yeterli tidal volüm (5-10 ml/kg) hedeflenerek seçilen mekanik ventilasyon mode'una uygun basınç desteği ile tedavi başlatılır. Her iki tip uygulamada da (Konvansiyonel IPPV veya NPPV) hedeflenen PaO_2 değerine ulaşılan kadar PEEP değeri 2-5 cmH₂O düzeyinde artırılarak "optimal PEEP" değeri elde edilir. NPPV'de konvansiyonel IPPV'den farklı olarak (özellikle kontrollü mode'da IPPV) ayarlanan tidal volüm değeri ile hastaya verilen gerçek tidal volüm değeri farklı olabilir. Bu nedenle NPPV uygulamasında hastanın kooperasyonu ve maske uyumu ile ilişkili olarak hava kaçağı nedeniyle daha hedeflenen tidal volüm düzeylerine (5-7 ml/kg) ulaşmak için PS desteği kademeli olarak artırılır.

Tedavi süreci: Konvansiyonel IPPV mode'unda sürekli ve daha uzun süreli tedavi (>24-48 saat) planlandığından başlangıçta kontrollü mode'da ve takiben SIMV mode'undaki "weaning" uygulaması zamana yayılarak yapılmalıdır. "Weaning"e başlama kararı düşük basınç desteği ve klinik stabilite varlığında verilmelidir. NPPV uygulamasında ise mekanik ventilatördeki destek tedavisi aralıklı ve daha kısa süreli olduğundan weaning süreci daha hızlıdır.

NPPV uygulamasında standart uygulama olmakla birlikte başlangıç olarak FiO₂:100 ve TV: 5-7 ml/kg olmak üzere her 2 mode'da farklı ventilatör ayarlarında tedaviye başlanılmalıdır;

- CPAP mode: $PS = 10 \text{ cmH}_2\text{O} + PEEP 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
- BiPAP mode: $IPAP = 15 \text{ cmH}_2\text{O} + EPAP 5 \text{ cmH}_2\text{O} + PEEP 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Başlangıç tedavi hedefi 15-30 dk sonra alınan kan gazında $\text{PaO}_2 > 90 \text{ mmHg}$ ve $\text{SaO}_2 > \%95$ olmalıdır. Bu hedefin sağlandığı hastada takipte pulse oksimetri ile $\text{SPO}_2 > \%90$ olacak şekilde FiO_2 değeri kademeli olarak $\%80$ ve $\%60$ 'a kadar düşülebilir. Takipte yeterli oksijenasyon düzeyi sağlanamayan hastalarda optimal basınç ayarları için 30'dk lık tedavi intervallerinde PS/EPAP ve PEEP düzeyini 2-5 cmH_2O artırıp veya eksilterek sağlanabilir.

Tedaviye yanıtın değerlendirmesi: Başlangıç kan gazı takipleri 0-30-60-90 dakika ara ile yapıldıktan sonra takiben 1'er saat ara ile tedavi yanıtı değerlendirilebilir. Genel olarak NPPV uygulamasında 30-60 dakika intervaller ile toplamda yaklaşık 3-6 saat süredeki tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yeterli olabilir. Pratik olarak tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın NPPV dönemi sonunda ve 5-10 lt/dk nazal O_2 altında spontan solunum period sonunda (diğer bir değişle NPPV desteğine başlamadan önce) kan gazı bakılması uygun olur. Ayrıca hastanın tedaviye intoleransı ($\text{RR} > 30-35/\text{dk}$, psikomotor ajitasyon, ventilatör ile spontan solunum eforunun çakışması), hemodinamik bozulma ($\text{TA} < 70-80 \text{ mmHg}$; kalp hızı $> 130/\text{dk}$ veya $< 50/\text{dk}$), şuurda ciddi bozulma destek tedavisi süresince yakından takip edilmelidir.

Kardiyojenik pulmoner ödem olgularında NPPV tedavisine (+standart medikal tedavi) pozitif yanıt; $\text{FiO}_2 = \%30$ ile SaO_2 (veya SpO_2) $> \%90-95$, $\text{RR} < 25/\text{dk}$ olarak kabul edilmelidir. Hastada paralel olarak klinik iyileşmenin gözlenmesi halinde PS desteği kademeli olarak 4-5 cmH_2O (+PEEP = 0-2 cmH_2O) düzeyine indirilir. Spontan solunum döneminde nazal O_2 tedavisi altında 60 dakika izlendikten sonra klinik ve kan gazı değerlerinde kötüleşme olmayan hastada NPPV tedavisi sonlandırılabilir. Bu noktada en kritik sorun, hastada tedaviye yanıtın değerlendirmesinin yalnızca kan gazı değerleri ile sınırlı tutulmasıdır.

Mekanik ventilatör destek tedavisi alan akut solunum yetersizliği olgularında plazma natriüretik peptide (BNP) düzeylerindeki değişikliklerin tedavideki önemi: Akut solunum yetersizliği olgularında kardiyojenik veya non-kardiyojenik (örneğin KOAH alevlenmesi) solunum yetersizliğinin ayırıcı tanısında başlangıç plazma BNP düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir.³²⁻³⁴ Akut dispnenin ayırıcı tanısında akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında KOAH alevlenmesine kıyasla belirgin olarak daha yüksek BNP düzeyleri izlenmekle birlikte, KOAH olgularında görülen hipoksemi, pulmoner hipertansiyon ve buna sekonder sağ kalp basınçlarında artış plazma BNP düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Ayırıcı tanı ve tedavideki önemli sorunlardan biride KOAH olgularında

gelişen sol kalp yetersizliğidir. Stabil KOAH hastalarının $\%21-30$ 'unda kalp yetersizliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda seri BNP düzeylerinin takibinin hem akut solunum yetersizliğinin (kardiyojenik veya non-kardiyojenik veya kombine) ayırıcı tanısı, hemde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda tedavinin yönlendirilmesi yönünde bazı önemli bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmaların en önemli bulgularından biri akut solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilatör destek tedavisi uygulanan hastalarda tedaviye cevapsızlığın veya "weaning" denemesi döneminde zorluk yaşanan hastaların önemli bir bölümünde altta yatan KOAH (veya tersine KOAH alevlenmesi olgularında gelişen sol kalp yetersizliği) olabileceği ve bu noktada bakılan plazma BNP düzeylerindeki aşırı yüksek değerlerin tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğidir.^{35,36}

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında standart medikal tedavi ve CPAP uygulamasının ilk 24 saatteki seri plazma BNP düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.³⁷ Her iki grupta başlangıç plazma BNP düzeyleri ekokardiyografik sol ventrikül disfonksiyon ile uyumlu olarak yüksek bulunmuş ve takipte 6. saate kadar progresif olarak yükselmiş ve 24. saatte başlangıç düzeylerinin altına gerilemiştir. CPAP tedavisi ile ilk 24 saatteki plazma BNP düzeylerinde, standart tedaviye kıyasla bir iyileşme gözlenmez iken; ölen veya akut MI geçiren hastalarda belirgin olarak yükselmiştir.

Yakın dönemde yayınlanan bir derlemede, plazma BNP düzeylerinin KOAH olgularında eşlik eden sol kalp yetersizliğindeki farklı klinik senaryolardaki tanılal değeri araştırılmıştır.³⁸ Bu derlemenin önemli bulgularından biri akut sol kalp yetersizliği olgularında plazma BNP düzeylerinin altta yatan KOAH varlığında, izole kalp yetersizliğine kıyasla belirgin olarak daha yüksek olduğunun ortaya konmasıdır. Diğer yandan yapılan çalışmalarda KOAH olgularında eşlik eden kalp yetersizliği varlığında klinik olarak stabil olanlar veya akut alevlenme döneminde plazma BNP düzeylerinde, kontrollere (izole KOAH olguları) kıyasla belirgin düzeyde artış olduğu gözlenmiştir. KOAH alevlenmesi tanısıyla mekanik ventilatör tedavisi uygulanlardan özellikle "weaning" zorluğu yaşananların önemli bir kısmında eşlik eden sol kalp yetersizliği tanısı konmuş, ve bu hastalarda diğer gruba kıyasla "weaning" denemesi döneminde bakılan plazma pro-BNP düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (median 5000 pg/ml ve 1705 pg/ml).

6) Mekanik ventilasyondan başarılı olarak ayrılabilen hastalarda medikal ve/veya girişimsel tedavinin altta yatan nedene yönelik olarak zamanında ve etkin bir şekilde yapılması:

Kardiyojenik pulmoner ödem olgularından mekanik ventilatör desteğinden ayrılabilmesi tedavide önemli bir aşama olarak kabul edilmekle birlikte altta yatan etyoloji ve/veya presipitan faktörlere yönelik etkin me-

dikal veya girişimsel tedavinin yapılması halinde gerçek bir klinik stabilite sağlanmış olmaz. Bu durumda hastada yeniden klinik kötüleşme ve tekrar mekanik ventilatör tedavisinin uygulanması kaçınılmaz olacaktır. Mekanik ventilatörden ayrılan hastalarda solunum açısından gerçek klinik stabilite en az 48 saat olarak kabul edilmelidir.

Sonuç olarak “akut kardiyojenik pulmoner ödem” olgularından başlangıçtaki agresif medikal tedaviye yanıtızsız “akut solunum yetersizliği”ndeki en etkin tedavi “mekanik ventilatör ile destek tedavisi”dir. Mekanik ventilatör destek tedavisi gerektiren “akut kardiyojenik pulmoner ödem” olgularında primer patolojiye bağlı olarak morbidite ve mortalite çok yüksektir. Bu olguların tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım şarttır ve hastanın biran önce mekanik ventilatör desteğinden ayrılması öncelikli tedavi hedefi olmalıdır.

Son yıllarda standart medikal tedaviye yanıt veremeyen akut solunum yetersizliği olgularının bazılarında entübasyon ile birlikte konvansiyonel mekanik ventilasyona (“IPPV=Intermittent Positive Pressure Ventilation”) bir alternatif olarak başlangıç stratejisi olarak, hastaların entübe edilmeden “yüz maskesi veya nazal maske” ile “Non-invazif mekanik ventilasyon (“Non-invazif positive pressure ventilation-NPPV”) uygulaması tercih edilmektedir. NPPV mode’unda mekanik ventilasyonda öncelikli tedavi hedefi, klasik yöntemle kıyasla hastanın daha kısa bir sürede hastanın stabilize edilmesi ve entübasyonun önlenmesidir. Bu konuda uygulanan iki farklı ventilasyon stratejisinin (CPAP veya Bi-PAP) akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularının tedavisinde belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Klasik veya non-invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastaların tedavisindeki önemli noktalardan biride akut kardiyojenik pulmoner ödemde rol oynayan primer kardiyak patolojinin yanında, KOAH, renal yetersizlik, pnömoni gibi eşlik eden hastalık veya ortaya çıkan komplikasyonların agresif olarak tedavi edilmesidir.

KAYNAKLAR

- TE Oh. Mechanical ventilatory support. In:....
- Murphy DMF. Respiratory failure in cardiac disease. In: RW Carlson and MA Geheb (eds). Principles and Practice of Medical Intensive Care. Philadelphia, W.B. Saunders, p 786,1993
- Fishman AP, Hansen-Flaschen J. Acute respiratory failure. Introduction. In: Fishman AP (ed). Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, p3185,1988
- Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guideline on the diagnosis and treatment of acute heart failure. European Heart Journal 2005;26:384-416
- Bongard FS, Matthay MA, Mackenzie RC, et al. Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. Surgery 1984;96:395
- Light RB, Mink WN, Wood LDH. Pathophysiology of gas exchange and pulmonary perfusion in pneumococcal lobar pneumonia in dogs. J Appl Physiol 1981;50:524
- Dantzker DR. Pulmonary gas exchange. In: Dantzker DR (ed). Cardiopulmonary Critical Care. Orlando, FL, Grune & Stratton, p 36, 1986
- D’Alanzo GE, Bower JS, DeHart P, et al. The mechanism of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis 1983;128:170
- West JB. Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange. 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, p 96, 1977
- Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. Am Rev Respir Dis 1991;143:883
- Dantzker DR. Adult respiratory disease syndrome. Clin Chest Med 1982;3:37
- Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Unstability of lung units with low VA/Q ratios during oxygen breathing. J Appl Physiol 1975;38:886
- West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of lung. Respir Physiol 1969;7:88
- Roussos C. Ventilatory failure and respiratory muscles. In: Roussos C, Macklem PT (eds). The thorax, Part B. New York, Marcel Dekker, p1253, 1985
- Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D, et al. Clinical manifestations of respiratory muscle fatigue. Am J Med 1982;73:308
- Aubier M, Tuppenbach T, Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. J Appl Physiol 1981;51:499
- Viies N, Sillye G, Aubier M, et al. Regional blood flow: Distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. J Clin Invest 1983;72:935
- Sharp JT, Burnell IL, Griffith GT, et al. The effects of therapy on pulmonary mechanics in human pulmonary edema. J Clin Invest 1961;40:665
- Chung HG, Keyes SJ, Morgan BM, et al. Mechanism of airway narrowing in acute pulmonary edema in dogs: Influence of vagus and lung volume. Clin Sci 1983;65:289
- Michel RP, Zocchi L, Rossi A, et al. Does interstitial edema compress airways and arteries in the lungs? A morphometric study. J Appl Physiol 1987;62:108
- Kandel G, Aberman A. Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. Arch Intern Med 1983;143:1400
- Honrubia T, Lopez FJ, Franco N et al. Non-invasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure. Chest 2005;128:3916-3924
- Esteban A, Anzueto, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA 2002;287:345-355.
- Poniton PE. Left-sided heart failure with pulmonary edema: its treatment with the “pulmonary plus pressure machine”. Lancet 1936;2:981-983
- Pladeck T, Hader C, Von Orde A et al. Non-invasive ventilation: comparison of effectiveness, safety, and management in acute heart failure syndromes and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. J of Physiol and Pharma 2007; 58 (Suppl 5): 539-549
- Vital FMR, Sacanato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema (Review). The Cochrane

- Library 2009; Issue 1
27. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25(4):620-628
 28. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):832-837
 29. Chadda K, Anane D, Hart N et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and non-invasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002;30:2457-2461
 30. Bellone A, Vettorello M, Monari A, Cortellaro F, Coen D. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2005;31:807-811
 31. Pladeck T, Hader C, Von Orde a, Rasche K, Wiechmann HW. Non-invasive ventilation: comparison of effectiveness, safety, and management in acute heart failure syndromes and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J of Physiol and Pharm* 2007; 58 (suppl 5): 539-549
 32. Worster A, Balion CM, Hill SA, et al. Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care setting with dyspnea: a systematic review. *Clin Biochem* 2008;41:250-259
 33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002;34/:161-167
 34. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1794-1800
 35. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1529-1536
 36. Grasso S, Leone A, DeMichele M, et al. Use of n-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2007;35:96-105
 37. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema: effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *European Heart Journal* 2002;23:1379-1386
 38. Abroug F, Ounaes-Besbes L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Current opinion in Critical Care* 2008;14:340-347

MEKANİK VENTİLASYON

Genel Bilgiler ve Prensipleri:

Prof. Dr. Rasim Enar

Durumu kritik olan hastalarda, akciğer koruyucu ventilatör kullanımı morbiditeyi anlamlı derece etkilemektedir. Ayrıca ventilasyonunun cihazlar ile noninvazif (NIV) desteklenmesinin “devamlı pozitif havayolu basıncı maskeleri ve nazal iki-düzeyle (bilevel) pozitif havayolu basıncı”nın respiratuar stressin tersine döndürülebilen sebeplerinde önemli rolü vardır.

Yardımcı Ventilasyona Karar Vermek Temel Görüş ve Düşünceler:

Solunum Terimleri ve Görüşler:

Oksijenasyon ve ventilasyon:

Oksijenasyon vucuda oksijen dağıtımı olarak düşünülebilir; kanın oksijen ile satüre olma (doyma) derecesi (SaO_2) ve kanın parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) gibi birçok ölçüyü yansıtır.

Ventilasyon akciğerlerin gaz ile dolup ve boşalmasıdır. Kısıtlı anlamda, karbon dioksitin uzaklaştırılmasından söz eder. İnvazif ve NIV bağlamda ise oksijenasyon; inspire edilen oksijen konsantrasyonunun (FiO_2) değiştirilmesi ve buna pozitif ekspirasyon-sonu basıncı (PEEP) eklenmesi ile yönetilebilir. Ventilasyon (CO_2 uzaklaştırılması) anlık ventilasyon fonksiyonudur ve solunumun derinliği (tidal volum) ve hızının değişiklikleri ile değişebilir.

Pozitif ekspirasyon-sonu basıncı (PEEP):

PEEP, aslında ekspiratuar akımın derecesini kısıtlayan destek- basıncıdır, böylece kollabe olmuş (çökmüş) alveolu açar ve kollapsdan (çökmek) diğer alveoları korur. Normal pasif ekspirasyon sonunda, alveolar basıncı atmosferik basıncı (referans noktası sıfır) eşittir. Şayet atmosferik basıncı girişimsel ve kasıtlı olarak ekspirasyon-sonunda yüksek devam ettirilirse, buna “**Ekstrensek- PEEP**” denir. Bu olay intrapulmoner şantları azaltır, akciğer kompliyansı artırır, ve sonunda oksijenasyonu düzeltir.

Olayın negatif tarafında, PEEP kalp dolumu ve debisini düşürerek kalbin performansını azaltır, bu alveolar oksijenasyonun düzelmesi ile yaratılan faydalı etkilerin herhangi birisi ile bu olumsuz etki dengelenebilir.

Anlamlı kardiyak disfonksiyon durumunda PEEP uygulandığında hasta dikkatle izlenmelidir. Bu hasta-

larda optimal PEEP düzeyini belirlemek için kalp debisi ölçülmeli, PEEP oksijenasyon (PaO_2) ve kalp performans dengesine göre titre edilmelidir. “**Fizyolojik PEEP**”in Rutin uygulaması 5 cm H_2O ’dur, ancak ventile edilen tüm hastalarda rutin fizyolojik PEEP’in faydası gösterilememiştir.

PEEP’in Muhtemelen Faydalı Olduğu Durumlar:

Obstrüktif akciğer hastalığı: KOAH ve astmada küçük havayollarının çökmesi hava tutulumunu (*trapping*) artırır (ekspirasyonda akciğerler/ alveollarda kalan gaz-volum). PEEP uygulaması havayolunun açık kalmasını sağlayıp “trapping” olayını azaltır ve oksijenasyon ile ventilasyonu düzeltebilir. PEEP, bu hastalara KOAH ile ilişkili **otoPEEP**’den dolayı düşük düzeylerde verilmektedir.

Artırılmış oksijenasyon: Yüksek FiO_2 ’ye rağmen oksijenasyon yetersiz veya oksijen toksisitesi ve komplikasyon olasılığı varsa, PEEP kullanımı yukarıdaki mekanizmalar ile daha düşük FIO_2 kullanımı sağlayarak lveolar oksijenasyonu düzeltir.

Unutulmamalı: Şayet PEEP’in kalp debisini geciktirmesi ile son-organ ve dokuların oksijen sunumu azalır, bu durumda PEEP’in yararı olmayabilir.

İntrinsek PEEP (OtoPEEP):

Hızlı ventilasyon sırasında intrinsek PEEP oluşur; Yüksek volum ile inspire edilen havanın dışarı inkomplet verilmesi.

OtoPEEP KOAH hastalarında da olur (ve ağır astmanın kötüleşmesi sırasında havanın alveolda yakalanmasına bağlı). Bu pozitif basıncın üstesinden normal inspirasyonda havanın akciğerlerin içerisine girmesi sağlanarak gelinebilir. Bu şekilde solumanın işi artabilir.

Mekanik ventilasyon sırasında otoPEEP’in tanınabilmesi güçtür; pozitif alveolar basıncı, proksimal havayolu basıncından daha büyük oluncaya kadar progressif hava yakalanmasına neden olur. Bu etki ventilasyonun etkisini daha fazla düşürür, hemodinamikleri bozar ve ototravmaya götürebilir (*volutravma* da denir).

İnspiratuar/expirataruar oranının >2:1 sürdürülmesi ventilasyon sırasında oluşan otoPEEP miktarını anlamlı olarak azaltabilir.

- Ventilatörde otoPEEP sonraki nefes verilmeden hemen önce ekspirator- girişi’nin tıkanması ile ölçülebilir.
- Akciğerler ve ventilator dolaşımındaki basınçlar eşitlenmişse, basıncı ölçüleri otoPEEP’i göstermektedir.

Devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP): CPAP, spontan soluyan hastada NIV ile PEEP uygulanmasıdır.

Ventilatörde spondan soluyan hastaya veya yüz maske-si ile verilebilir.

Basınç desteği: IPAP-EPAP = Basınç desteği. Basınç desteğinde spontan inspirasyon sırasında hastaya sabit basınç verilmesidir. Solumanın işinin azalması ile tidal volumu (TV) artırır ve hastada rahatlamayı sağlar. Ventilatorde spontan soluyan hastaya veya NIV sırasında maske ile de uygulanabilir.

İnspiratuar basınç zirvesi (PIP; peak inspiratory pressure): Inspirasyon sonunda ölçülür, hava akımına direnç (havayolu direnci) ve göğüs duvarı ve akciğerlerin esnekliği ile direk orantılıdır. Akciğer-koruyucu ventilatör stratejilerinde, PIP izlenmesi plato basıncını kontrol etmekten daha az önemlidir.

Plato basıncı (P_{plat}): Plato basınç alveolde şişmeye sebep olan basıncı yansıtır. Plato basınç, basınç-volum eğrisinde oluşan platoyu ilgilendirir. Şayet inspire edilen hava ET tüpü veya ventilatör dolaşımının tıkanması (1-2 saniye) ile inspirasyon sonunda akciğerlerde tutulmuşsa, pulmoner sistemdeki basınç proksimal hava yolu basıncı ile yaklaşık alveolar basınç zirvesinde eşitlenir. Bu basınç-volum eğrisinin platosunu biçimlendirir. Soluk tutma manevrası sırasında, hava akımı yoktur, dolayısı ile hava akımı direnci P_{plat} ölçümüne katkı sağlayamayabilir. Plato basınç sadece esneklik ile orantılıdır.

Hava akımı direnci (AR): Bronkospazm veya ET tüpünün katlanması veya sekresyon ve mukus plakları ile obstrüksiyonu sırasında olur.

AR hesaplanması: $PIP - P_{plat} - \text{Hava akımı rezistansı}$

Inspirasyon zirve basıncı (PIP), havaakımı direnci ve esneklik ve plato basıncına orantılı ise, elastiklik ile orantılıdır; ondan sonra zirve ve plato basınçları arasındaki fark hava akımı direncine yaklaşıp.

Akciğer kompliyansı: Bu volumun oluşması için gereken basınç değişikliğine bölünmüş akciğer volumunun değişme veya şişebilirliği olarak düşünülebilir.

- Kompliyans artınca, akciğer daha kolay şişebilir ve aynı miktarda havanın alınması içindaha az basınç gerekir.

Permissiv (müsaade edilen) hiperkapni: Tidal volumun 5-8 mL/kg ayarlanması ile anlık ventilasyon düşer (tidal volum ve solunum sayısının ürünü) ve CO_2 retansiyonu olur. Ventilasyon hasarından korunmak için, volum ve basınç kısıtlı bu strateji başladığında permissiv hiperkapniden bahsedilir (Bazıları bikarbonat ile asidozun düzeltilmesini önermekte, diğerleri ise asidemi-yi savunmuştur). Arteriyel pH <7.2, komplikasyonsuz sürdürülebilir.

Solunumu Kontrol Etmeye veya Yardımcı Olmaya Karar Vermek:

• Respiratuar girişim indikasyonları:

Hastanın solunum girişiminde primer hedef: Gaz değişimini düzeltmek ve solunum distressini (solunum işinin artışı) azaltmaktır.

Sekonder hedefler: Koruyucu havayolu reflekslerinin değiştiğinde, aspirasyonun neden olduğu hasardan akciğerleri korumak; isteyerek yapılan hiperventilasyon (artmış intrakraniyal basıncın tedavisinde) ve hipotermik hastalarda ısıtılmış nemlendirilmiş oksijen vermek.

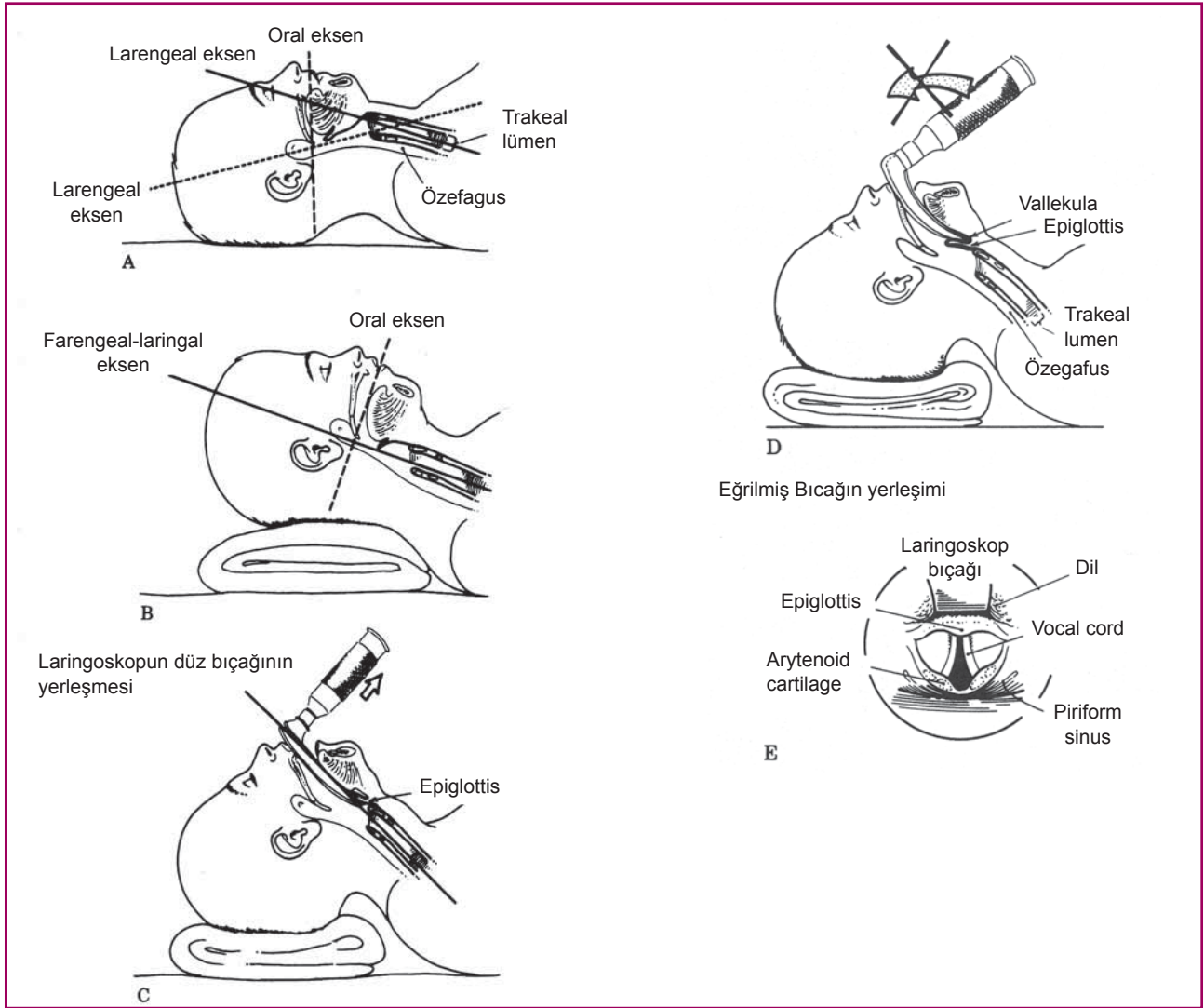
a. Solunum yetersizliği: Hasta fizyolojik ihtiyacını karşılayacak kadar yeterli oksijenlenemiyor veya ventile edemiyorsa. Girişim kararını etkileyen faktörler; kan gazı analizinde anormallikler bulunması ve hastanın solunum distressinde görünmesi (doktor gözlemi ile).

• Mekanik solunum desteğine başlamak için kabul edilen kriter:

- 1. Oksijenasyon yetersizliği: $>40\% Fio_2$ 'de $PaO_2 <60$
- 2. Ventilasyon yetersizliği:
 - a) Hipoventilasyonun en iyi indikatörü anormal pH'dır.
pH < 7.3 hipoventilasyon ile sonuçlanır, girişime sevk edilmelidir. Yüksek pH'da anlamlı komorbidleri olanlar ve yorgun görünenlerde girişim gerekli olabilir. Kronik kompanse edilmiş $PaCO_2$ yükselmesinde destek gerekmez.
 - b) Anormal kan gazı analizi esas alındığında; karbon dioksit retansiyonu ile $PaCO_2 >55$ veya önceden normal olan $PaCO_2$ 'nin akut olarak 10 birim yükselmesi KOAH hastalarında mekanik solunum yardımı (destek) için indikasyondur.

b. Solunum adalelerinin yorgunluğu: Soluma işinin artışı azalmış akciğer kompliyansında görülür (pulmoner ödem, konsolidasyon, pnömotoraks, atelektazi) ve havayolu direncinin artışı (aşırı havayolu sekresyonuna bağlı) solunum adalelerinin erken yorulmasına yardım eder. Bu hastalarda klinik olarak ajitasyon, terleme, inspeksiyonda; burun deliklerinin açılması, yardımcı solunum adalelerin kullanımı, ve abdominal solunum (*tahtaravalli hareketi*) görülebilir.

c. Kardiyovasküler destek: Normal fizyolojik koşullar altında, soluma ile enerji tüketimi düşüktür. Fizyolojik stres durumunda pulmoner mekanizmanın oksijen talebi anlamlı olarak yükselir (kardiyojenik, hipovolemik veya septik şok gibi). Anlamlı hemodinamik bozukluğu olanlarda endotrakeal entübasyon



ŞEKİL 8. Endotrakeal entübasyon ve laringoskopun anatomik ilişkileri (Hoekstra JW. Handbook of Cardiovascular Emergencies. Lipincott Williams and Wilkins 2001, p. 27).

(ETİ) veya NIV ile erken girişim, iskemik miyokardın oksijenasyonu düzeltebilir ve iş yükünü azaltabilir.

- d. **Aspirasyondan korunmak:** Hasta sersemlemiş görünüyorsa ve tıkanma ("gag") refleksi kaybolmuşsa aspirasyon ve ona bağlı komplikasyonların riskini azaltmak için ETİ hayati konuma gelir.

I. İNVAZİF VENTİLYASYON:

A. Endotrakeal intübasyon (ETİ):

Spesik kontraindikasyon olmadıkça entübasyonların tümünde aşağıdaki bölümde anlatılan hızlı ardışık intübasyon tekniği (RSI; rapid sequence intubation) kullanılarak yapılmalıdır, havayolu tedavisinde standart yaklaşım durumuna gelmiştir (Şekil 8).

B. Ventilatör Mekanizmaları:

Ventilatör hem volum veya hem de basınç-devirlidir. Basınç-devirli ventilasyonda, belirlenen basınç sınırına ulaşıldığında inspirasyon durur. Havayolu direncine ve hastanın akciğer kompliyansına bağlı değişken tidal volum verilir. Volum-devirli makineler ise her solukta, gereken basıncın miktarına bakmaksızın önceden ayarlanan tidal volumu verir. Bunların ayarlama sınırları da vardır, maksimum basınca ulaşıldığında inspirasyonu sonlandırır. Bununla birlikte heriki devir tipi de ortak ventilasyon biçiminde kullanılabilir, volum-devirli ventilatörler erişkin hastaların kullanımında standarttır.

C. Ventilasyon Tipini Seçmek:

Modern ventilatörler doktora ventilasyon tipini seçmek için birçok imkan sağlar. Sıklıkla kullanılan tipler; destekleyici-kontrollü ventilasyon ve intermitan- zorun-

lu ventilasyon. Bazı özel durumlar hariç, birinin diğeri-ne üstünlüğü yoktur. Üçüncü önemli fakat az kullanılan uygulama tipi basınç- kontrollu ventilasyondur.

1. Destekleyici kontrollu ventilasyon (ACV veya A/C):

- a. ACV ventilatuar desteğin 2 şeklini (model) birleştirmiştir. İnspirator eforun olmaması durumunda, kontrol şekli ayarlanmış tidal volumu hastaya önceden belirlenmiş dakikadaki sayı ile verir. Hasta spontan solumaya başlayınca, ventilatör soluma teşebbüsü sırasında oluşan negatif basıncı algılar ve hastaya önceden ayarlanmış tidal volumde biraz daha pozitif basınçlı soluma sağlar.

A/C'nin avantajları: Spontan solunum desteklendiğinden soluma için daha az iş gerekir.

A/C komplikasyonları: Her inspiratuar efor da tam tidal volum verilmesi hiperventile edilen hastalara sebep olabilir "*soluma yığılması*", baro travmaya yol açabilir. Ağır alkaloz ile de sonuçlanabilir. Bu hastalar ayrıca IMV modelinden de fayda görebilir.

- b. **İntermitan zorunlu (mandatory) ventilasyon (IMV):** IMV, senkronize edilmiş (**SIMV**) tiplerin en özel olanıdır, önceden belirlenmiş hızda ayarlı tidal volumu sağlar. Şayet hasta spontan solumaya yüksek dirençli ventilatör-deviri ile başlarsa, ilave destek sağlanamaz ve tidal volum önceden ayarlanmış volumlardan daha azdır. Zorunlu soluma, kısmen veya tam şişmiş akciğere tam tidal volum verilmesini önlemek için spontan soluğun birine senkronize edilmelidir. Böylece hasta "soluma yığılmasından" korunur ve barotravma riski en aza indirilir.

- **SIMV'nin avantajları:**Bu tipte ağır hiperventilasyon ve soluma yığılması nadiren meydana gelir.

SIMV'nin komplikasyonları: Ventilatör desteği olmaması, yüksek dirençli ventilatör-devri ile aşırı spontan efor solunumsal erken yorulmaya götürür. Aşırı solunum iş yükü kardiyak disfonksiyon ile komplike olabilir.

2. Basınç kontrollu ventilasyon (PCV):

Basınç-devirli stratejiyi kullanarak, pasif ekspirasyon olduğu zaman, inspiratuar soluk önceden ayarlanmış basınca ulaşınca verilir. "*Akciğer koruyucu*" bu strateji ile alveolun aşırı şişmesi önlenir ve barotravma riski düşürülebilir. Etkili olabilir, az veya olmayan inspiratuar efor ile hasta pasif olmalıdır. Tidal volum hastanın havayolu direnci ve pulmoner kompliyansına bağlı olarak oluşturulur.

Nefesle çekilen oksijen yüzdesini seçmek (FiO_2): Başlangıç FiO_2 'si %100 olmalıdır. Postintübasyon 20 dakikada arteriyel kan gazında bakılan hastanın oksijenasyonu değerlendirdikten sonra, yüzdesi nontoksik düzeylere düşürülebilir (%60'dan düşük) ve saturasyonunu %90'nın üzerinde tutan ve/veya yeterli PaO_2 için titrasyon yapılır. Dikkatle PEEP eklenmesi oksijenasyonun artırılmasına yardım edebilir.

- **Tidal volumu seçmek (V_t):** Geleneksel tidal volum alveolar kollapsı önleyen 10-15 mL/kg'dır.
- Yeni akciğer koruyucu stratejilerin ventilatörün yol açtığı akciğer hasarını azaltmak için önerdikleri: V_t 5-10 mL/kg'dır. Şayet hipoksi ile alveolar kollaps olmuşsa, küçük miktarlarda PEEP eklenebilir. <8 mL/kg V_t hiperkarbi ile sonuçlanabilir. İyi tolere edebildiği koşullarda, ventilasyonun komplikasyonlarını azaltmak için "*permissif hiperkapni*" stratejisi uygulanabilir.

Soluma hızını seçmek: tipik olarak başlanan erişkin hızı dakikada 12-14 solumadır (BPM), ventilatuar desteğin amacına bağlı değişebilir (6-20 BPM).

- Alveolar ventilasyon solunum hızı ve tidal volumun ürünü olduğundan, hız PCO_2 'yi arzulanan aralıkta tutturulmak için titre edilebilir. Hiperventilasyondan fayda gören hastalarda solunum hızı en yüksek 20 BPM olabilir. Hava yakalama hastalığı olan hastalarda (astma), kasıtlı hipoventilasyon ile düşürülmüş solunum hızı akciğerlerden havanın salınabilmesi için hastaya daha uzun süre sağlar ve barotravmayı önler. Birlikte pCO_2 'nin yükselmesi düşük soluma hızında beklenir, ve akciğerleri korumak için bu strateji uygulandığından buna, "*permissif hiperkapne*" denir.

3. İlave destek tipleri:

1. **Pozitif ekspirasyon-sonu basınç (PEEP):** *Fizyolojik PEEP*, rutin 5 cm H_2O uygulanmasıdır, fizyolojik ve rutin olduğu faydası kanıtlanamamıştır. PEEP genellikle alveolun oksijenasyonu artırmak için eklenir. Yüksek FiO_2 ile saturasyon sürdürülemezse acil bölümde kullanılmalıdır. 2.5 cm H_2O PEEP ile başlanır, ilave destek için buna her 15 dakikada 2.5 cm H_2O ilave edilerek düzeyi yükseltilir, nadiren 10 cm H_2O 'yu aşar. 12-15 cm H_2O düzeylerinde, hastaların çoğunda azalmış venöz dönüşün sonucu kalp debisi düşebilir. Yüksek otoPEEP olasılığı bulunan hastalarda (KOA, astma) PEEP uygularken dikkat edilmelidir.

2. **Basınç desteği:** Basınç desteğinin eklenmesi, ventilatör de olduğu sırada spontan soluyan hastalarda ET tüpünün ve ventilatör-devrinin intrinsek direncinin üstesinden gelmesine yardım eder. Şayet hasta nefes çekebiliyorsa, ventilatör önceden ayarlanmış miktarda pozitif basıncı vererek hastanın solumasına yardım eder. Hastanın solunum hızını düşürür, rahatlığını sağlar ve soluma işini azaltır. Tipik başlama 10 cm H_2O 'dur.

3. **İnspirasyon/ekspirasyon oranı (IE ratio):** I/E oranı, inspirasyon ve ekspirasyona verilen zamanın oranıdır. Akciğer hastalığı olmadığında, tipik IE oranı 1-2'dir.

Obstrüktif durumda (KOA, astma) ekspirasyonun tamamlanması için daha fazla zaman gerekir. Bu hastalarda I/E oranının düzeltilmesi (1:3 veya 1:4), otoPEEP ve soluk yığılmasını önleyebilir, volum-devirli ventilatörlerde I/E oranı akım hızı ve inspiratuar hızın ayarlanması ile belirlenebilir. Yüksek akım hızı inspirasyon süresinde kısalma, ekspirasyon süresinde uzama meydana getirir ve zirve inspiratuar basıncını da yükseltir. Birlikte solunum hızının düşmesi akım hızında daha küçük artış sağlar.

MEKANİK VENTİLASYONA BAŞLADIKTAN SONRA DESTEKLEYİCİ BAKIM

A. Sedasyon/Analjezi ve Paralizi:

Mekanik ventilasyon, doğasından dolayı rahatsız edici ve streslidir, başlangıçtaki ayarlama periyodundan sonra genellikle iyi tolere edilmektedir. Öksürük, ventilatöre senkron olmayan soluma gibi problemler devam ediyorsa komplikasyon ve mekanik problemler öncelikle bertaraf edilmelidir. Şayet intolerans halen oluyorsa, hastada olası hasarı önlemek için sedasyon ve paralizi indikedir.

- Derin uyku ve paralizinin diğer indikasyonları; havayolu rezistansı yüksek olduğundan ventilatörle sürekli savaşarak hasara neden olabilen astma veya KOAH gibi durumlar.

1. **Sedasyon/analjezi:** Sedasyon hastanın rahatlık ve sakinliğine göre titre edilmelidir. Çoğu sedatif ajanın ağrı azaltıcı özelliği yoktur dolayısı gerektiğinde opiatların ilave edilmesi faydalı olabilir.

- a. **Benzodiazepinler:** Lorazepam (1-2 mg İV q 1-2 saat), diazepam (5-10 mg IV q 1-2 saat), midazolam (1-5 mg q 1-2 h) tümü de sedatif ve anksiyolitiklerdir.
- b. **Opiatlar:** Analjezi ve biraz sedasyon meydana getirirler. En iyi Benzodiazepinler ile kullanılır.
- Fentanil (0.5- 1 mcg/kg bolus g 30 dk veya infüzyon ile 2 mcg/kg/saat) hızlı etkilidir, yüksek dozuna rağmen miyokardiyal depresyona sebep olmayan kısa etki süreli opiatdır.

Diğer etkili opiatlar; morfin (2-10 mg IV q 1 saat) ve dihidromorfon (dilaudid 1-2 mg q 2 saat).

- c. **Butirofenonlar:** Haloperidol ve droperidol (2- 5 mg IV q 30 dakika) akut ajitasyon ve deliriumda mükemmel bir etki sağlar.
- d. **Propofol:** (Diprivan) oldukça etkili sedatif/amnestik olup, analjezik özelliği yoktur. Anlamli hipotansiyon ve vazodilatasyona neden oldu-

ğundan, hipotansif ve hipovolemik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

- Bolus (2 mg/kg, 2 dakikada) müteakiben devamlı infüzyon (25-75 mcg/kg/dk).

2. **Paralizi:** Uygun sedasyon ventilatör ile uyumsuzluğu, hastanın eğrilip, bükülmesi ve ventilatöre karşı savaşmasını ortadan kaldırmaz, bu durumda paralizi indikedir.

- Unutulmamalı; paralize hastalar uyanabilirler ve sedasyon gerekebilir. Nondepolarize edici ajanlar depolarize edicilere (süksinilkolin) kıyasla daha tercih edilir.

- a. **Vecuronium:** Dozajı; tekrarlayan dozlarda 1 mg/kg bolus gerekebilir veya 0.1 mcg/kg/dk devamlı infüzyon. Bolus dozun süresi 30-40 dakikadır.
- b. **Pancuronium:** Dozajı; 0.1 mcg/kg bolus, gerekiyorsa tekrarlanabilir veya 0.1 mcg/kg/dk devamlı infüzyon şeklinde kullanılabilir. Bolus dozun süresi 40-60 dakikadır. Vagolitik etkileri olur (kalp hızı ve kan basıncı yükselme).

B. Ventile Edilen Hastanın İzlenmesi:

1. **Vital bulgular:** Vital bulguların akut değişmesi hastada alta yatan sorunun değiştiğini veya mekanik ventilasyon ile ilgili problemleri gösterir.

2. **Arteriyel kan gazları (AKG):** Entübasyondan 20 dakika sonra arteriyel kan gazı (AKG) alınmalıdır. pCO_2 'deki değişiklikler anlık ventilasyonun - *minute "ventilation"* (tidal volum veya solunum hızı) değişimi ile etkilenebilir. Permissif hiperkapni kullanılıyorsa, birikmiş pCO_2 50-60 mmHg kabul edilebilir, arteriel pH izlenmeli.

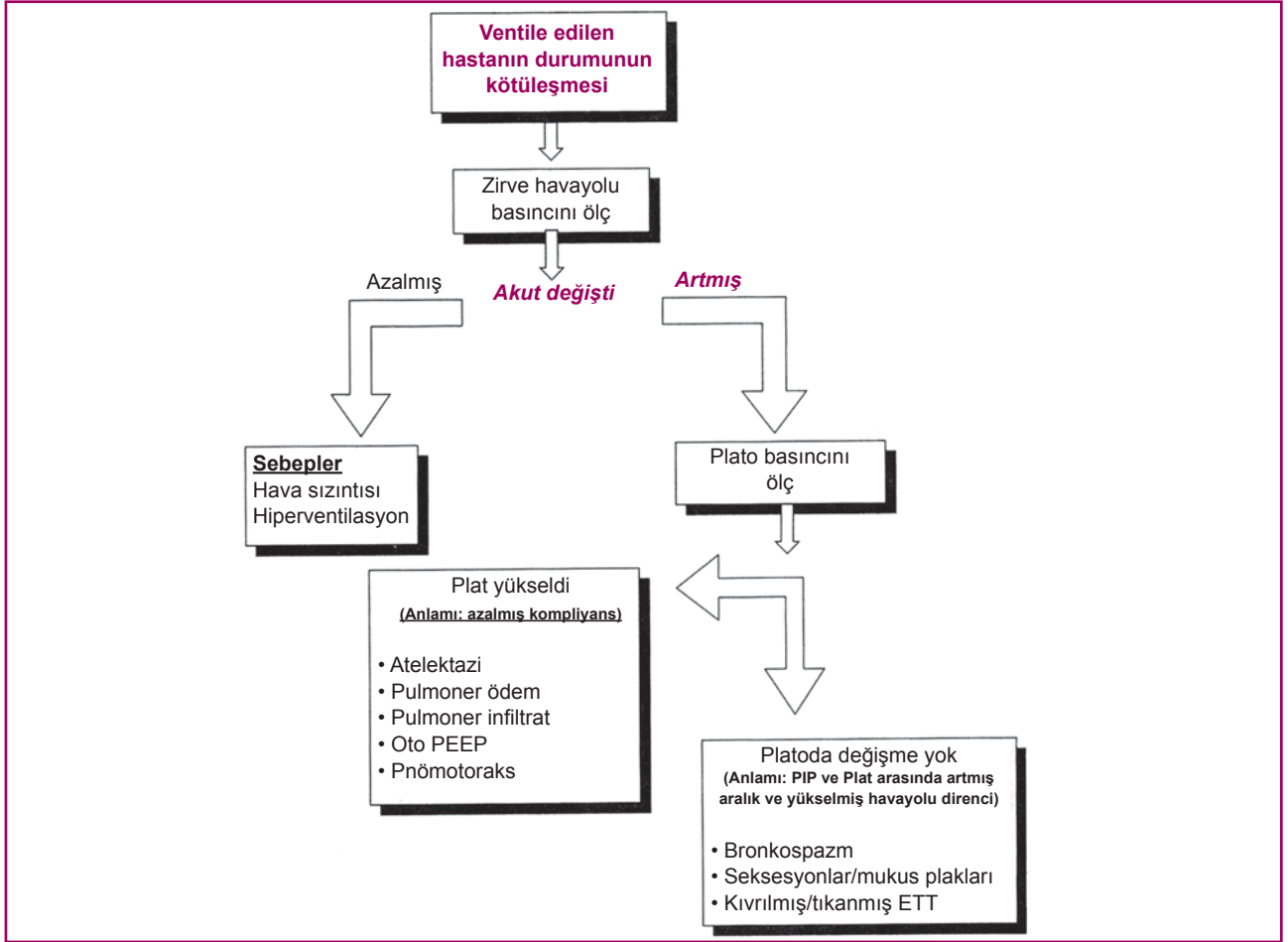
- Oksijenasyonun akut kötüleşmesi, alttaki hastalığın kötüleşmesi veya mekanik ventilasyonun komplikasyonları sonucundadır.

3. **İnspiratuar basınç zirvesi** (peak inspiratory pressure; **PIP**): PIP ve plato basınç (P_{plat}). Şayet bunların değerleri birdenbire değişmişse izlenmelidir; anlamli komplikasyonları gösterir. Genel olarak, P_{plat} 35 cm H_2O altında kalmalıdır.

C. Ventile Edilen Hastanın Krizleri:

- Ventile edilen hastanın klinik durumunda ani ve beklenmeyen bozulma mekanik ventilasyonun aşıkâr akut intoleransı ile objektif ölçümlerdeki değişikliklerin habercisi olabilir.

Sıklıkla karşılaşılan anormallikler; havayolu basınçlarında artma, oksijen satürasyonunda akut düşme, $PaCO_2$ 'de birdenbire yükselme, ve akut ajitasyon ile ortaya çıkan hasta distressi ve ventilatöre uyum sağlamama ya bağlı artmış solunum hızı.



ŞEKİL 9. Respiratuar bozulmanın yaklaşımında Algoritim. (Hoekstra JW. Handbook of Cardiovascular Emergencies. Lippincott Williams and Wilkins. 2001. p. 104)

- Akut hemodinami veya solunum bozulmasında, hasta acilen ventilatörden ayrılmalı ve elle (ambu) %100 oksijen verimli; sorunun hemen çözülmesi problemin ventilatörde olduğunu bulduğunu gösterir.

1. **Ventilatöre bağlı mekanik problemler:** Mekanik disfonksiyon veya oksijen kaynağından bağlantı kesilmesi için ventilatör kontrol edilmeli. Şayet ventilatör fonksiyonu gereği gibi ise, problemin seçilen ventilatör ortamı (ventilasyon tipi) ile ilgili olduğundan düşünülmeli.
2. **Havayolu problemleri:** Şayet problemler devam ediyorsa, sonraki bakılacak yer havayoludur. Manşetin sızıntı veya katlanması için ET tüpü incelenmeli. Sonra, mukus plaklarını uzaklaştırmak için havayolu aspire edilmeli; son olarak, ETT pozisyonunu değerlendirilmeli ve havayolu gövdesinin (trakea) entübasyonundan emin olunmalı veya ET tüpünün yerinden çıkıp özofagusu gitmesi ekarte edilmeli.
3. **Hasta ile ilgili problemler:** Şayet sorunun kaynağı henüz netleşmemişse, hasta ile ilgili problemlere

bakılmalı. Pnömotoraks, bronkospazm (wheezing), aşırı abdominal distansiyon veya yeni gelişen pulmoner ödem değerlendirilmeli. PIP, P_{plat} düzeyleri ölçülmeli. Spesifik probleme yardımcı olmak için bu değerlerin kullanılması düşünülmelidir (algoritmik yaklaşımla; Şekil 9'daki gibi).

- Daha sonra, hastanın altta yatan durumlardan veya gelişen yeni primer problem'den (pulmoner embolizm, AMİ veya hemoglobinin akut düşmesi gibi) kötüleşme olasılığı düşünülmelidir.
4. **Sedasyon problemleri:** Son olarak, hayati-tehlikesi olan problemler ekarte edildikten sonra, yetersiz sedasyon düşünülmeli, tedavi edilmemiş ağrılı durumlar ve alkol/ilâç bağımlılığında geri-çekilme sendromu olası ventilatör intoleransına sebep olabilir.

II. NONİNVAZİF VENTİLASYON (NIV):

Endotrakeal tüp ile trakeaya oksijen verilmesinin yerine, NIV'da kullanılan tekniklerde; yüze sıkıca-uyan maske (veya burun maskesi) ile hastanın ihtiyacına bağlı olarak inspiratuar pozitif havayolu basıncı (IPAP)

veya ekspiratuar pozitif havayolu basıncı (EPAP) şeklinde veya herikisi ile oksijen verilir.

ETİ yerine NIV seçmek: Solunum distresi ve sonra ortaya çıkan yetersizlik, hastanın solunumsal durumunun spektrumunun farklı noktalarında yatmaktadır. Erken NIV girişimi ETİ ihtiyacını belirli koşullarda anlamlı derecede azaltır.

- Solunum distresinin hızla geri dönen sebepleri olan veya diğer tedavi modellerinin etkisinin (bronkodilatörler; konjestif KY'de furosemid/nitrogliserin gibi) beklendiği şuuru bulanık olmayan hastalarda NIV çok etkili görünmektedir.

NIV İndikasyonları:

- a. Solunum yetersizliği olması yakın hastalar dahil solunumun distresindeki her hasta; havayolunu koruyan refleksleri kaybolmuş, şuuru çok bulanık olmayanlar NIV'a olası adaydır.
- b. Agresif medikal tedaviye hızla cevap vermesi beklenen hastalar NIV için en uygun olanlardır (akut pulmoner ödem, KOAH ve bazı pnömonielerin kötüleşmesi gibi).

NIV Kontraindikasyonları:

- a. **Anlamlı şuur bulanıklığı:** NIV aspirasyona karşı korunma sunamadığından, aday olanlar sekresyonları yutulabilir ve alabilir. Daha ötesi, kötü üst havayolu adale tonusu bulunan şuuru bulanık hastalar, elde olmadan pozitif basınç direnç geliştirerek zorla mide içerisinde hava miktarının artırır, bu durum inspirasyonu engeller ve kusmaya neden olabilir.
- b. **Apne:** Solunum eforu oluşturamayan hastalar entübe edilmelidir.
- c. **Maksillofasial üst havayolu travması:** Anlamlı yüz travma veya üst özefageal/trakeal yaralanma geleneksel anlamda tedavi edilmelidir.

NIV'in Komponentleri:

1. **İnspiratuar pozitif havayolu basıncı (IPAP):** IPAP hastanın inspire etme kabiliyetini artıran basınç desteği şeklindedir, NIV cihazı inspirasyon sonunda sonlanan pozitif havaakımı sağlar. Basınç miktarı makineyle seçilir, ayarlanır.

IPAP'ın aşağıdaki etkileri vardır:

Soluma işi: Soluma işini azaltır, solunum adaleleri yorgunluğu azalabilir sıklıkla çalışmadan dururlar, hasta olması yakın hiperkapniyi geriye döndürür. Pulmoner ödem ile astma ve KOAH kötüleşmesi olan hastaların tedavisinde faydalı rol oynayabilir.

- a. **Ventilasyon:** Inspirasyonun derinliğinin artması ile, basınç desteği ventilasyonu düzeltebilir ve böylece PaCO₂'yi düşürür.

- b. **Transmiyokardiyal basıncın değişmesi:** NIV'in IPAP komponentinin kardiyogenik pulmoner ödemin geriye döndürülmesinde etkin destek olduğu gösterilmiştir.

Toraks boşluğundaki lokalizasyonu ile ilgili olarak kalp inspirasyon sırasında oluşan negatif intratorasik basınca bağımlıdır kalp kanı toraks dışına pompalandığında, afterload denilen pozitif basınçla karşı karşıya kalır (*afterload (pozitif sayı) + negatif sayılı, intratorasik basınç = kalbin kanı ileriye akciğerlerden uzağa hareket ettirmek için karşı çalışmakta olduğu, üstesinden gelmesi gerektiği basınç*).

Toraksa uygulanan pozitif basınçla, İntratorasik basınç ile afterload arasındaki fark azalır; kalbin işinin azalmasını ve kanın ileriye doğru hareketini destekler.

2. **Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı (EPAP):** EPAP entübe olmamış hastada devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) olarak da bilinir, ventilatördeki hastadaki PEEP (pozitif ekspirasyon-sonu basıncı) gibi. Devamlı hava akımını, solunum siklusu boyunca verir, pozitif basıncı ekspirasyon tamamlandıktan sonra da idame ettirir. EPAP (CPAP / PEEP) akciğerlerin fonksiyonel rezidüel aktivitesini artırarak etki eder, kollabe olmuş alveolu çalıştırır, küçük havayollarını açık tutar ve oksijenasyonu düzeltir.
3. **Bilevel (iki-düzeyle) pozitif havayolu basıncı (BiPAP):** Bilevel ventilasyonda IPAP ve EPAP kombine edilmiştir. BiPAP ventilatör cihazı, küçük portatif bir cihazdır. Bağımsız olarak kontrollü IPAP ve ePAP oluşturmaya yatkındır. Hasta solumaya başladığında, makine deviri IPAP tipine girer ve önceden ayarlanmış basıncı verir. Inspirasyon durduğunda, devir düşük EPAP basıncıdır. Soluma işi anlamlı düşmüştür, genellikle nazal maske ile kullanılmaktadır, hasta daha iyi tolere edebiliyorsa yüz-maskesi de kullanılabilir. Önceleri uyku apnesinde kullanılmıştır, akut solunum distressinde de etkili olduğu gösterilmiştir.

NIV Uygulamak:

NIV'daki hasta yakından izlenmelidir, başlangıçta NIV ventilatörünü tolere edebilme yeteneği belirlenmelidir. Şayet düzenlemeler ve hafif sedasyona rağmen NIV başlangıçta tolere edilemiyor veya akut dekompanasyon oluyorsa; ETİ ve standart ventilasyona çevrilme seçeneği acilen sağlanmalıdır.

Tipini seçmek: Bi-level ventilasyon inspiratuar ve ekspiratuar desteğin herikisini de sağlar, her tip ayrı titre edilebilir. Şayet BiPAP makinesi tedarik edilemiyorsa, iki-düzeyle ventilasyon, tam-yüz maskesine bağlanan ventilatör ile de verilebilir. Respiratuar distresteki her

hastada IPAP ve EPAP'ın herikisinin uygulanması faydalı olabilir, fakat hastanın altta yatan probleminin anlaşılması patofizyolojiye denk gelen tipin titre edilmesine imkan sağlar.

- a. **Oksijenasyon:** Primer problemi oksijenasyon olan hastalar (pulmoner ödem, pnömoni gibi) EPAP (CPAP) uygulamasından fayda görebilir.
- b. **Hipoventilasyon:** (hiperkapni ile düşük pH). Destekleyici oksijen ile iyi oksijenlenen KOAH, astma veya pnömoni hastalarda CO₂ tutulmaya başlar, bunlar tidal volumu artıran IPAP uygulamasından fayda görür. Sıklıkla, solunum adale yorgunluğu bu probleminin gelişmesine katkı sağlar ve solumanın işinin azalması ile (İnspirasyonu artırarak) bu durum düzelebilir.
- c. **Karışık solunum problemleri:** Oksijen desteğine rağmen hipoksi ve hipoventilasyon ortaya çıkan hasta BiPAP'tan uygulamasından fayda görebilir.

NIV'ı Kurmak ve Başlatmak:

- a. **Başlangıç:** Tedavi makinenin spontan biçiminde IPAP'dan 8 ve EPAP'dan 3 ile başlanmalıdır.
- b. **Destek ilaçlar:** oksijen devire akıtılır ve pulse-oksimetri ile titre edilir. Soluma tedavisi (albuterol ve ipatropium bromide gibi) devirden verilebilir.
- c. **Tedavinin titrasyonu:** Hipoksemik hastalarda, EPAP 2 cm H₂O'da yükseltilebilir, yükseltme IPAP EPAP üzerinde sabit zaman aralığında tutulurken yapılır. Hiperkapneik hastalar değişmiş EPAP IPAP oranı 1:2.5 iken (IPAP 8'den 10'a ve EPAP 3'den 3.8'e veya 4'e) IPAP 2 cm H₂O'da

yükseltilebilir. Değişiklikler en az 5 dk sonra özel tavsiye ile yapılmalıdır.

- d. **Maksimum EPAP:** Ventilatörsüz otoPEEP ölçülemez. EPAP 8-10 cm H₂O'dan yüksek olmamalıdır böylece KOAH ve astma hastalarındaki otoPEEP düzeylerini aşmaz.

NIV Komplikasyonları:

- a. **Cihaza intolerans:** En düşük başlangıç değerlerinde başlanmalı ve sonra arzulan IPAP düzeyine kadar titre edilmeli ve EPAP tipi anksiyetenin başlangıcında için hasta makineyi kullandığı süre kolay olabilir. Agresif olmayan benzodiazepin kullanımı, solunum olayını kötü etkilemeden makineye toleransı artırma eğilimi gösterir.
- b. **Yüz yaralanması:** Şayet maske uzun zamandan beri takılmışsa, yüz veya korneal aşınmalar ve basınç nekrozları için hasta izlenmelidir.
- c. **Gastrik şişme:** Aşırı yutulmuş havayı rahatlatmak için yüz maskesi ile NTG (nazogastrik) tüp kullanılabilir.
- d. **Dekompansasyon:** Şayet hastada apneik duruma gelmiş veya klinik durum kötüleşiyorsa, hızla invazif ventilasyona çevrilmek için hazırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hoekstra JW. Handbook of Cardiovascular Emergencies. Williams & Wilkins. 2001. p.96- 111.
- Schmidt GA, Hall JB, Management of the ventilated patient. In: Hall Schmidt GA, Wood LDH eds, Principal of critical care 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
- Marimo PL. Principles of Mechanical ventilation: In ICU book, 2nd ed. Balti more: Williams and Wilkins.

MEKANİK VENTİLASYONUN PRENSİPLERİ

Giriş: Akciğerlerin mekanik ventilasyonu genellikle ameliyathaneler ve yoğun bakım ünitelerinde (ve “kroner yoğun bakımlar”) kullanılmaktadır. Ameliyathanelerde ventilasyon, anestezi almış veya sıklıkla farmakolojik olarak paralizisi edilmiş hastalarda, ağırlıklı olarak normal akciğerlere ventilasyon uygulanmaktadır.

Ventilatörler rölatif olarak basit olup, değişik konstrasyonlarda oksijen, hava, nitros oksid ve uçucu gazı dönüşebilen (volatil) ajanları anestetik devirden geçirerek sunmak için tasarlanmıştır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ventilatörleri ise solunum yetersizliğindeki hastalarda daha karmaşık, gelişmiş solunum desteği sağlayabilmektedir.

- Solunum yetersizliği, oksijen alımının çok ciddi derecede bozulduğu ve dokulara oksijen sunumu ve/veya karbondioksitin uzaklaştırılmasının yetersiz olduğu durumdur.
- Solunum yetersizliğine rölatif hipoventilasyon sebep olabilir, yükselmiş arteriyel karbondioksit tansiyonu, artmış soluma işi veya yetersiz alveolo-kapiller membran difüzyonu ve düşmüş arteriyel oksijen tansiyonu ile karakterizedir.

Solunum yetersizliği hastasının ventile edilmesi (havalandırılması) güç olabilir; bu nedenle yoğun-bakımcı normal solunum fizyolojisi, ARDS (akut respiratory distress syndrome) fizyolojisi, astma kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile ilgili klinik çalışma sonuçları, bilgileri ve kişisel deneyimlerini kullanmalıdır.

Ventilatörlerin Sınıflandırması:

Ventilatörlerin “Ward ve Mappleson sınıflaması” dahil birçok sınıflaması gösterilmiştir. Sınıflamalar aşağıdaki elementleri kapsamaktadır.

Kontrol: Ventilatörün hastaya akımı nasıl verdiğini tanımlar. Volum- kontrollu ventilatörlerde, verilen akım hızı sabittir, tidal volum hedeflenmiştir, birlikte akciğerlerin rölatif kompliyansına göre basınç verilir.

- Basınç- kontrollu ventilatörlerde, verilen akım hızı hedef basıncı zirvede sürdürebilmek için soluma boyunca yavaşlar. Verilen tidal volum havalandırılan akciğerin kompliyansı ile belirlenir.

Devir: İnspirasyondan ekspirasyona ventilatörün nasıl geçtiğini belirler.

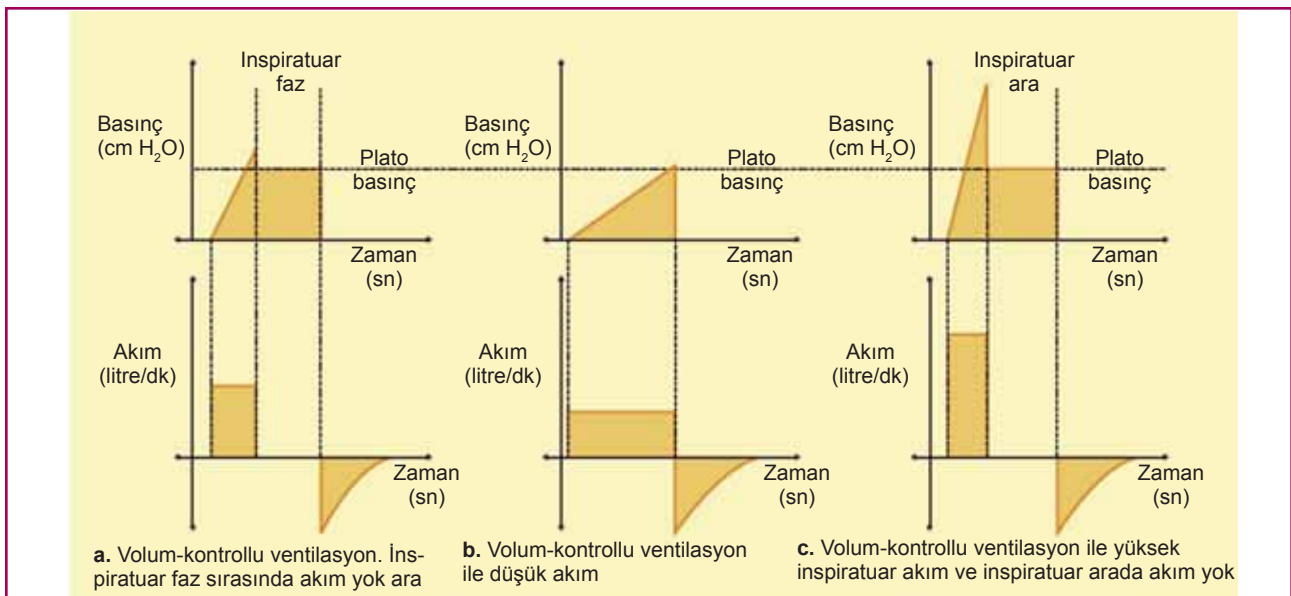
Zaman-deviri, Basınç-kontrollu ventilasyonda kullanılır; inspiratuar akım zirvesi azaldığında, ventilatör eviri ventilasyonu ekspirasyona geçirir.

Volum-deviri, Volum-kontrollu ventilasyonda kullanılır. saptanmış tidal volum verildiğinde, ventilatör devirini ekspirasyona geçirir.

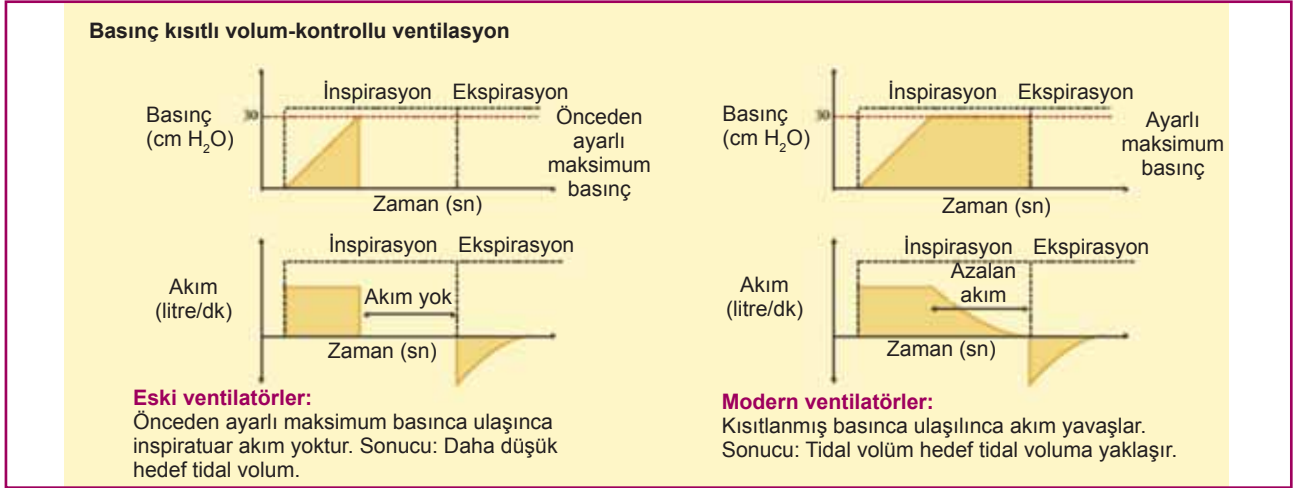
Solumaya inspiratuar ara eklenmişse, ventilatör hem volum hemde zaman devirli (herikiside) olarak sınıflandırılabilir.

Tetikleme: Hasta soluması ile birlikte inspirasyon nasıl başlatılır. Basınç, akım değişmesi veya önceden ayarlanan aralığın geçilmesi ile ventilatörler tetiklenebilir.

- **Basınç:** Ventilatörler hastanın inspiratuar eforu sırasında bazal basınç düştüğünde nefes verir.
- **Akım:** Bazı YBÜ ventilatörleri, solunum siklusu bo-



ŞEKİL 10. Volum kontrollu ventilasyonun Basınç-zaman ve Akım-zaman diyagramları. (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)



ŞEKİL 11. Basınç-kısıtlanmış Volum-kontrollü ventilasyon (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)

yunca arka-planda sabit akım verir. Hasta inspirasyonunun sebep olduğu bu sabit akımın değişmesi, solunumun ekspiratuar bacağına akım algılayıcısı ile saptanır. Bu, ventilatörü tetikleyerek hastaya verilen akım ve nefesi artırır. Akımın tetiklemesi basınç tetiklemesine göre solumanın işini azaltır, çünkü arka-planda her zaman biraz gaz akımı vardır ve kapağın açılmasında gecikme yoktur.

- **Zaman:** Ventilatör siklusu, frekansı solunum hızı veya inspirasyon / ekspirasyon (İ/E) oranı ile belirlenir.

Volum – Kontrollü Ventilasyon ve Önceden Basınç Ayarlı Ventilasyon:

Volum-kontrollü mekanik ventilasyon: Sabit inspiratuar akım verir, sonucunda inspirasyon boyunca havayolu basıncı yükselir. Bu sabit gaz akımı hızını sürdürebilmek için, basınç inspirasyon süresince yükselmelidir. Önceden doğru ayarlanmış tidal volum, akciğer kompliyansı ve direnci değiştiğinde sabit kalır. İnspira-

tuar akım hızı verilen gaz akımı ve velositeyi değiştirir (Şekil 10).

Yüksek inspiratuar akım ile ventilasyon, önceden seçilmiş tidal volumu daha hızlı verir. Ventilatör inspirasyon ve ekspirasyon arasında zaman- devirli ise, ve her zaman sağlanan geçen tidal volum önce vermişse, inspiratuar ara olabilir ve basınç zirvesi inspiratuar basıncın altına düşebilir. Bu inspiratuar ara sırasında taze gaz akımı yoktur. Volum-kontrollü ventilasyon sırasında yüksek inspiratuar akımın akciğer ventilasyonunda az (birkaç) zararlı etkileri vardır (Tablo 1).

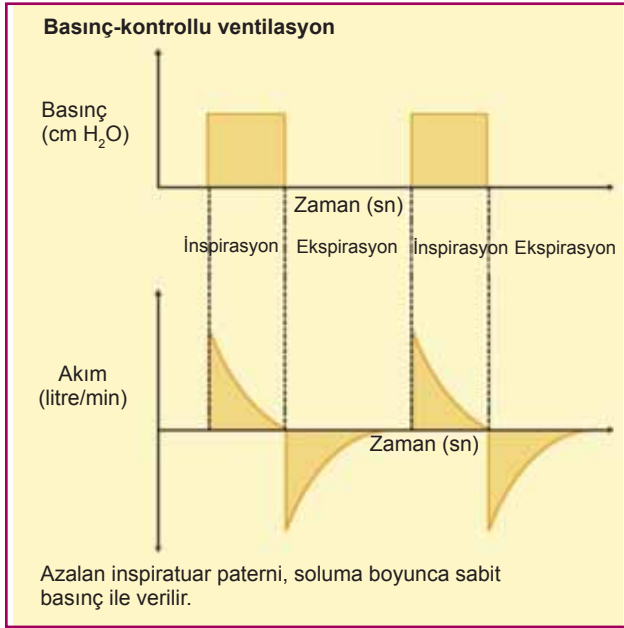
Dolayısı ile düşük inspiratuar akım hızı, ventilatuar basınç zirvesini mümkün olduğunca düşük tutmak için kullanılmalıdır. Bu daha homojen ventilasyon sağlayabilir.

Basıncı sınırlandırılmış ventilasyon ile akciğer hasarı da azaltılabilir (Şekil 11).

Eski ventilatörlerde, basınç kısıtlaması inspiratuar akımı tam olarak durdurur, sonucunda hedef tidal volum düşer. Daha modern ventilatörlerde, basınç sınırına ulaşıldığında, akım azalarak, soluğun kalanında zirve

TABLO 1. Volum ve Basınç-Kontrollü Ventilasyonun Avantaj ve Dezavantajları

	Basınç-Kontrollü	Volum Kontrollü
Avantajlar	• Zirve basıncı baro-travma riski ↓ • Azalmış akıma bağlı gaz değişiminin düzelmesi • Dağılım bozukluğunda daha homojen ventilasyon • Sızıntının kompensasyonu	• Sabit tidal volumu sürdürür • PaCO₂'ün tam kontrolü
Dezavantaj	• Akciğer kompliyans ve direncine değişikliklerine bağlı sekonder hipoventilasyon	• Yüksek havayolu basıncı olasılığı ve sızıntıyı kompanse edemeyen akciğer yaralanması.



ŞEKİL 12. Basınç-kontrollü ventilasyon (*Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101*).

basıncını zirve sınırında sürdürür. Bu mümkün olduğunca ayarlanmış basınç sınırındaki hedef tidal voluma yakın tidal volum sağlar.

- Basınç sınırı, erişkinler için 30-35 mmH₂O uygundur.

Basınç-kontrollü ventilasyon: Soluma boyunca, azalan inspiratuar akım paterni vererek, hızla sabitlenmiş basınç sağlar (Şekil 12).

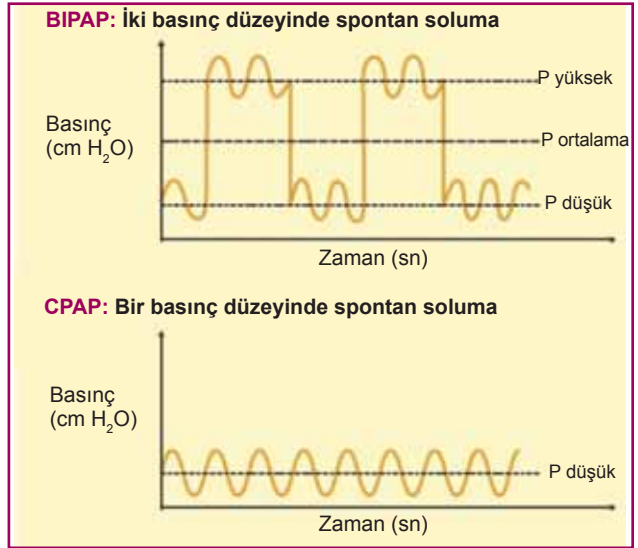
Sonucu; tidal volum akciğer kompliyansı ve direnci ile değişebilir. Örneğin; şayet havayolu direnci artar, veya akciğer kompliyansı düşer, ve verilen volum azalır, hipoventilasyon ile sonuçlanabilir.

Basınç-kontrollü ventilasyon genellikle kabul edilebilir tidal, anlık volum veya herikisi için ayarlanmış alarm sistemleri ile yakından izlenir.

Ventile Edilen Nefes ve Hastanın Ventilatuvar Eforu Arasında Etkileşme:

Değişik modeller vardır, aşağıda daha sık kullanılan modeller tanımlanmıştır.

- **Kontrollü zorunlu ventilasyon (CMV: controlled mandatory ventilation):** Spontan solumaya müsaade etmez. Bu modeller sıklıkla ameliyathanelerde rutin anestetikler ile kullanılır.
- **Senkronize edilmiş intermitan zorunlu ventilasyon (SIMV: synchronised intermittent mandatory ventilation):** Kontrollü soluklar, spontan soluklardan ayrı önceden ayarlanmış solunum hızında verir. Bu volum- veya basınç- kontrollü soluk olabilir.
- **Yardımcı-kontrollü ventilasyon (asist-controlled**



ŞEKİL 13. Bifazik pozitif havayolu basıncı (BIPAP) ve devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP). p: Basınç (*Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101*)

ventilation) modelinde; tetiklenmiş spontan soluklara kontrollü soluklardakine benzer şekilde yardım edilir.

- **Basınç-destekli ventilasyon:** Hastanın spontan solumaları, basınç miktarı ayarlı yardımcı soluğu tetikler.
- **Bifazik pozitif havayolu basıncı (BIPAP):** Spontan soluma ve zamana göre-sürdürülen basınç-kontrollü ventilasyonun karışımıdır (Şekil 13).

Bu sistem CPAP'ın ayarlanabilen iki düzeyi arasında değişir. Heriki basınç düzeyinde de her zaman spontan soluma mümkündür. İki düzey arasındaki devir gaz akımını meydana getirir ve mekanik soluma ile sonuçlanır.

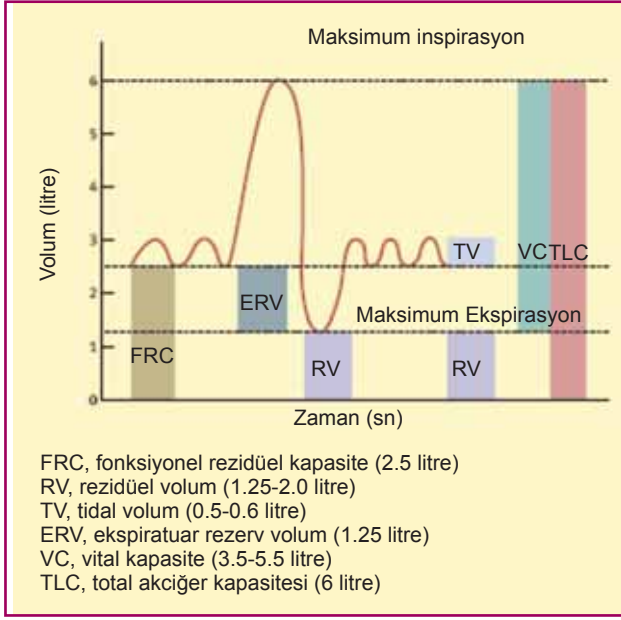
Normal Solunum Fizyolojisi ve Mekanik Ventilasyonun Etkileri:

Oksijenasyon oksijenin alveolar kapiller membranından diffüzyonu ile olur.

- Başlıca belirleyicileri inspire edilen oksijen konsantrasyonu ve ortalama havayolu basıncıdır.

Ortalama havayolu basıncı; zirve havayolu basıncı, pozitif ekspirasyon-sonu basıncı ve I:E oranındaki değişiklikler ile modifiye edilebilir. Karbon dioksitin uzaklaştırılabilmesi için, ventilatörde yapılan değişiklikler ne olursa olsun, akciğerlerin içi ve dışına doğru havanın hareket etmesi gerekir. Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂) yaklaşık 5.3 kPa ile düzenlenmektedir.

- Erişkinde normal tidal volum 350-500 ml/kg arasındadır.
- Normal solunum hızı dakikada 10-15 soluk olup,



ŞEKİL 14. 70 kg ağırlığındaki kişide normal akciğer volumları
(Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101).

karbon dioksit eliminasyon ihtiyacına bağlıdır.

Solunum sisteminin total volumu ve total akciğer kapasitesi gönüllü efor ile genişletildiğinde erişkinde ortalama 5-6 litredir. Total alveolar volum dudaklarda ölçülen (vital kapasite) ve maksimal ekspirasyondan sonra akciğerlerden kalan (rezidüel volum) olarak ayrılabilir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) korunmuş volum ve rezidüel volumun kombinasyonudur (Şekil 14).

Direnç:

Tübün başı ve sonu arasındaki basınç farkının, her zaman ünitesindeki gaz volumu akımına bölünmesidir.

- Akciğerdeki atmosferik basınç ve alveolar basınç arasındaki farktır.

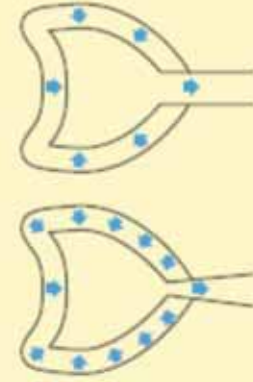
Trako-bronşiyal sistem kartilaginöz yapıları ile dinamik bir sistemdir; üzerine uygulanan kuvvetlere bağlı olarak şişer veya daralabilir. Küçük, daha distal havayolları intraplevral basınçlar ve akciğerin elastik geri tepmesi arasındaki denge ile açık tutulur.

İnspirasyon sırasında, elastik pulmoner fibrillerin uzaması elastik retraksiyon basıncını artırır, radyal çekme ile kuvvetle bronşiyallerin gerilmesi ile bronşiyal direnç düşer.

Ekspirasyon ile akciğerin elastik geri-tepmesi (recoil) artar, bronşiyollar daha fazla daralır ve akım direnci yükselir.

Solunum fazları arasındaki akım karakteristikleri değişiklikleri, ekspiratuar fazın inspiratuar fazdan neden biraz daha uzun olduğunun nedenidir.

Tıkalı havayolu hastalığında zorlu ekspirasyon dinamik havayolu kompresyonuna neden olur, ekspiratuar gaz akımını kısıtlar



ŞEKİL 15. Tıkalı havayolunda zorlanmış ekspirasyonun etkisi
(Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)

Küçük havayollarında dinamik kompresyon, intraplevral basınçlar zorlu ekspirasyonda yaklaşık 40 cm H₂O'ya yükseldiğinde meydana gelir. İntraplevral basınç intraluminal basınçlardan anlamlı daha yüksek olduğunda, bronşiyollerde daralma veya kapanma meydana gelir (Şekil 15). Havayolu kapatması erken olursa kapanma volumu FRK'yi aşabilir.

Kapanma Volumu:

Kapanış volumu, küçük havayollarının yerçekimine bağlı bölümünün ekspirasyon sırasında kollabe olmaya başladığındaki şişirilmiş akciğerin volumudur.

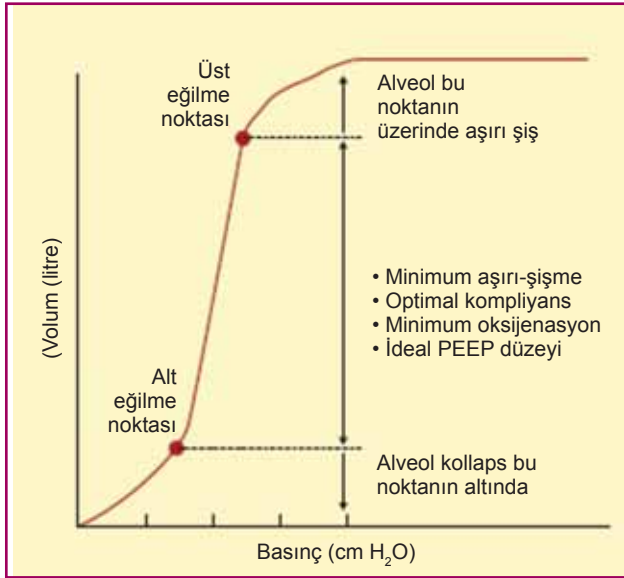
Sağlıkta kapanma volumu normalde FRK'den daha az olup, maksimal ekspirasyon sonunda rezidüel volumu tanımlar. Şayet kapanma volumu FRK'yi aşıyorsa, normal ekspirasyon sırasında dahi havayolu kapanması olabilir. Kapanmanın distal bölgesine ventilasyon azalır, birlikte ventilasyon/perfüzyon (V/Q) ilişkisi de bozulur.

Kapanış kapasitesi, kapanış volumu ve rezidüel volumun toplamı olarak tanımlanır. FRK genellikle kapanış volumundan daha büyük kalır, fakat yaşlanma ile kapanış volumu yavaşça yükselir. 45 yaşındaki kişilerde sırtüstü yatar pozisyonda ve 60 yaşında ise dik pozisyonda kapanış volumu FRK'yi aşar. Genel anestezi sırasında, FRK genellikle düşer, gençlerde sıklıkla kapanış volumunun altına iner. Böylece genç hastalarda V/Q uyumsuzluğunda artma, arteriyel oksijenizasyonda azalma olabilir.

Kompliyans:

Solunum sisteminin değişik bölümlerinin elastik özellikleri olarak tarif edilir. Her ünite basınç değişikliğinde gösterilen volum değişikliğidir (normal akciğerde 200 ml/cm H₂O).

Total solunumsal kompliyans kombine akciğer ve göğüs duvarı kompliyansını ihtiva eder ve normalde 70-80 ml/cm H₂O'dur. İki komponente bölünebilir:



ŞEKİL 16. Statik Kompliyans (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)

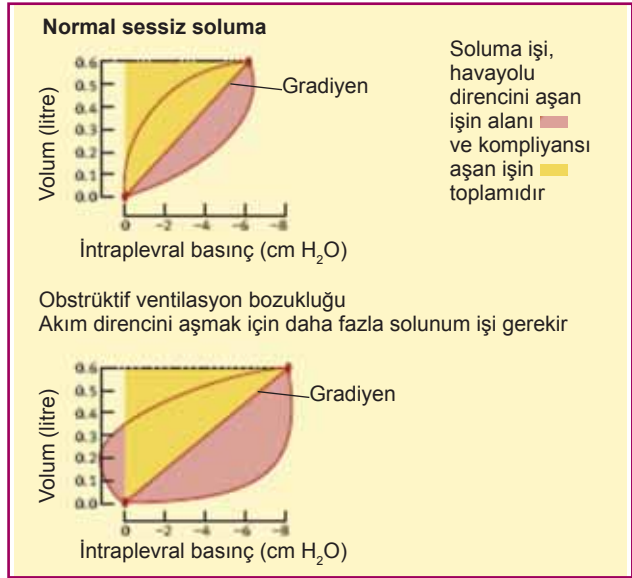
- Statik kompliyans (alveolar gerilebilirlik); inspirasyon sonunda akım aktivitesi olmadığında ölçülür (**Şekil 16**).
- Dinamik kompliyans; solunum siklusu yoluyla gerçek gaz akımı sırasında basınç değişiklikleri gibi volumdeki değişme olarak tanımlanabilir (**Şekil 17**).

Statik kompliyans, YBÜ hastalarında ideal PEEP düzeyini seçmek için kullanılır (**Şekil 16**). PEEP'in bu düzeyi, alveolun basınç-volum eğrisine bir noktada olumlu uyum gösterir; oksijenasyonu en fazla artırır ve aşırı şişmeyi en aza indirir.

PEEP alveollerin çoğunluğu için kritik açılma basıncına (düşük "**infleksiyon**" noktası) doğru artırılmalıdır. Bu noktada kollabe olmuş alveollerin çoğunluğu açılabilir ve akciğer daha kompliyant duruma gelir. Eğrinin en üst bölümünde alveolun aşırı şişmesi olabilir (en üst "**infleksiyon**" noktası), akciğer daha az kompliyant hale gelir. PEEP kullanımının avantaj ve dezavantajları **MV: Tablo 2'**de gösterilmiştir.

Zamansal değişmezler (sabitleler):

Akciğer kompartmanının zamansal sabitesi, direnç ve kompliyans fonksiyonudur. Zamansal sabite, basınç değişikliğine bölmenin hızla nasıl tepki gösterdiğini yansıtır ve akciğer kompartmanının dolup ve boşalma hızının belirtisidir. Akciğer oldukça değişken zaman sabiteleri olan çok sayıda kompartmandan oluşmuştur. Bu heterojenite akciğer hastalığında (pnömoni, fibroz gibi) artabilir. Daha homojen- olmayan akciğer ventilasyonunda, bölgesel zamansal sabitelerin spektrumu daha geniştir. Dolup ve boşalma periyotlarında bu değişiklikler, bir de bireysel bölmeler dolup volumnla-



ŞEKİL 17. Dinamik basınç-volum ilişkisi ve solunum işi (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3:91-101)

rında değişikliklere sebep olur. Verilen basınçta, yüksek direnç ve iyi kompliyanslı bölmenin yavaşca dolması sonucunda büyük volumnla sonuçlanır (astmadaki gibi). Aksine, kötü kompliyanslı ve düşük dirençli bölmenin hızla dolması sonucunda pulmoner fibrozdaki gibi volumnu küçüktür.

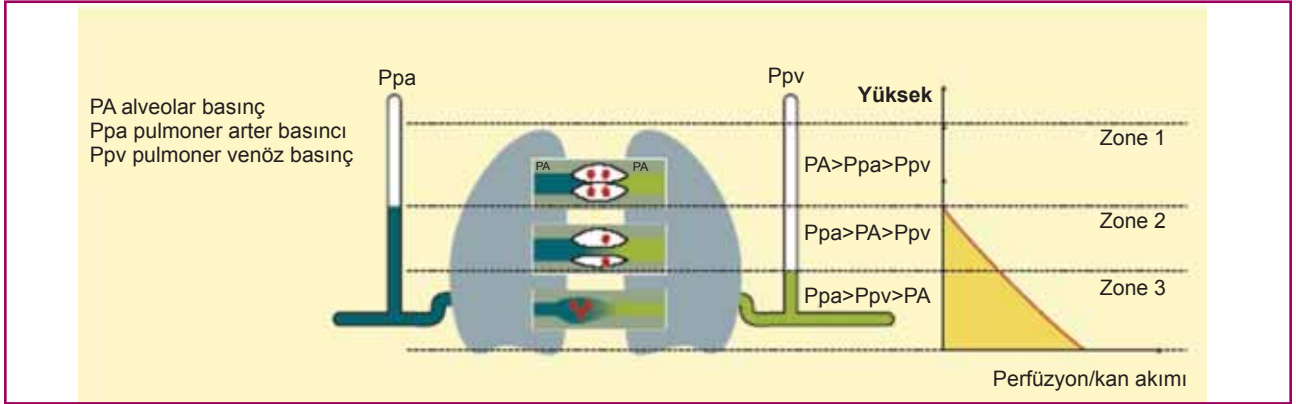
Ekspirasyon-sonu ara ile volum kontrollü ventilasyon sırasında, farklı sabiteler ile bölmeler arasında "**pendelluft**" yükselir. İnspire edilen volumnun büyük bölümü en hızlı zamansal sabiteli bölmeler tarafından alınır. Ekspirasyon-sonu arası sırasında, alveol ünitelerinin farklı zaman sabitelerine bağlı olarak akciğerler volumnu değişik bölmelere dağıtır, gaz değişimine giden inhale edilen gaz daha hızlıdan daha düşük bölmelere doğru akar. Bu normal akciğerlerde önemli değildir. Fakat KOAH'da, tüm akciğerin kompliyans ve oksijenasyonunun azalmasında rol oynayabilir.

ARDS'de (adult respiratory distress syndrome), inspiratuar ara sırasında şişirilmiş akciğer ünitelerinin sert akciğer ünitelerini dengelemesi (eşitlemesi) güç olabilir (**Laplace formülü = 4T/r; p: basınç, T: yüzey gerilimi, r: ünitenin çapı**).

Yüzey geriliminin etkisi; sürfaktan hasta ve küçük akciğer üniteleri tarafından daha büyüklere boşaldığından yüzey geriliminin etkileri daha önemli duruma gelir.

Solunum işi:

Solunumun işi (**Şekil 17**), İnspirasyon ve ekspirasyon sırasında akciğerler ve göğüs duvarının hareket ettirilebilmesi için gereken iştir.



ŞEKİL 18. Batıda üç bölge modeli: Yerçekiminin neden olduğu akciğerlerde kan akımının dağılım biçimi (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101).

Tanımının belirlenmesinde en uygun olan, işin volum ve basınç gibi ürünlerinin ölçülmesidir. Bu, sessiz inspirasyon ve sessiz ekspirasyonda basınç-volum ilişkisinin gösterilmesi ile açıklanabilir.

- Spontan solunumda, soluma işinin iki kopmponenti vardır; elastik kuvvetlerin üstesinden gelmesi gereken elastik iş ve non-elastik kuvvetler veya havayolu akım direncinin üstesinden gelmesi gereken iş.

Şekil 17'de gösterilen gradiyent çizgisinin sağındaki alan; inspirasyon sırasında havayolu direncinin üstesinden gelmesi için tüketilen iştir. Gradiyent çizgisinin solundaki alan, normal akciğerde pasif ekspirasyon sırasında elastik kuvvetlerin üstesinden gelmesi için harcanan iştir.

- **Önemli not;** obstrüktif ventilasyon bozukluğunda, akım direncinin üstesinden gelmek için daha fazla işe ihtiyaç vardır (özellikle ekspirasyonda intraplevral basınç pozitif oluşmuşsa). Tersine, restriktif bozuklukta inspirasyon sırasında daha fazla elastik respiratuar iş gereklidir.
- Yoğun bakım ortamında respiratuar iş daha da artmıştır, sebebi ventilatöre bağlayan boru ve endotrakeal tüpün yükselmiş akım direncidir.

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) ilişkisi:

Akciğerlerin her tarafında V/Q ilişkisi değişir. Dik durma pozisyonunda, spontan ventilasyon sırasında ventilasyon ve perfüzyonun dağılımı akciğerlerin her yerinde aynı değildir.

Normal ortamda ventilasyon ve perfüzyon akciğerin her bölgesinde eşleşir (birbirine uyumludur), akciğer bazalleri heriki apekse göre ventilasyon ve perfüzyonun herikisini de daha fazla alır.

Akciğerin her bölgesine perfüzyonun dağılımı, kısmen yerçekimi etkilerine kısmende anatomik farklılıklara bağlıdır (bazallere düzelmiş akım) (bakınız Bölüm 3.2).

- Dik durma pozisyonunda; Akciğer bazalinde Perfüzyon basıncı = Ortalama pulmoner arteriel basıncı + Pulmoner arter ile Akciğer bazalı arasındaki hidrostatik basınç farkıdır.
- Akciğerlerin apeksinde hidrostatik basınç farkı, pulmoner arter basıncından çıkarılır, sonucu düşük basınçtır; alveolar basınçların altına düşer, bu özellik damar kompresyonuna ve kan akımının intermitan kesilmesine neden olabilir.

Yer çekiminin yönlendirdiği bu dağılım paterni **Şekil 18'**de gösterilen "**Batıda üç bölge**" (- the West three zone -) modeli ile açıklanabilir.

Akciğerden geçen ventilasyonun dağılımı, FRK noktasında her bölgenin kompliyans eğrisinde pozisyonu ile ilişkilidir. Çünkü bazaller, apekslere göre kompliyans eğrisinin daha olumlu bölümündedir; uygulanan basınç değişikliği ile daha fazla volum değişimi kazanırlar; dolayısı ile daha büyük derece ventilasyon alırlar.

Böylece bazaller ve apeksler arasındaki eşitsizlik ventilasyonda perfüzyona kıyasla daha az belirgindir.

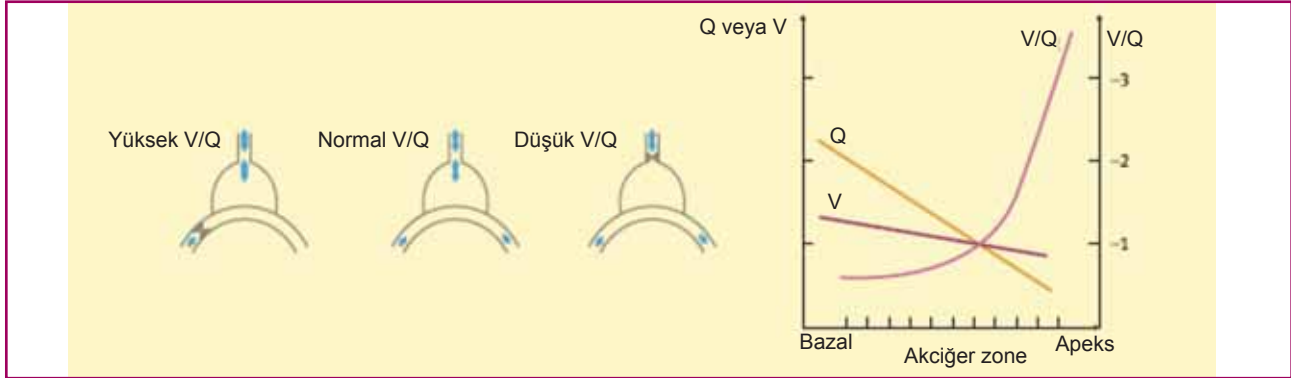
- Sonucu; iyi V/Q uyumu ve akciğerlerden geçen kanın etkili oksijenasyonu.

Bu dağılımın bozulması V/Q uyumsuzluğuna neden olabilir (**Şekil 19**).

Düşük V/Q oranın bölgesi içinden kan inkomplet oksijenlenerek akar, sonucunda arteriyel oksijen düzeyi düşer.

Düşük V/Q'lu bölgeye biraz ventilasyon sağlayarak ve hipoksi normalde düzeltilebilir, inspire edilen oksijen faksiyonu (FiO₂) artırılarak.

V/Q uyumsuzluğu anestezi sırasında çok sık olur, çünkü bu sırada FRK düşerek ve kompliyans eğrisinde



ŞEKİL 19. Akciğerde ventilasyon ve perfüzyon (V/Q) dağılımı. V: Ventilasyon, Q: Perfüzyon (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3:91-101)

akciğerlerin pozisyonunun değişmesine neden olur.

Böylece akciğerlerin apeksi eğrinin en olumlu bölümüne doğru hareket eder, bazaller ise en az olumlu bölümünde kalır (altta).

Alveolar Ölü-Boşluk:

Ölü boşluk akciğerin Anlamlı gaz değişiminin olmadığı akciğer bölgesidir.

- Fizyolojik olarak Ölü-boşluk = Anatomik + Alveolar ölü boşluklar.
- Alveolar ölü-boşluk respiratuar epitelyum ile örtülmeyen ileti havayollarını ihtiva eder.
- Alveolar ölü-boşluk tarifi; normal olarak ventile eden akciğerde gaz değişimine katkı sağlar, fakat perfüzyon bozulmuşsa daha fazlasını yapamaz.
- Ölü-boşluk volumunu (V_d) ve perfüze olan alveolun ventilasyon volumu (V_t)'nin V_d/V_t oranı: normalde 0.3'tür. V_d/V_t oranı KOAH gibi durumlarda yükselir. Sebebi akciğer parankim hasarından dolayı anatomik ölü-boşluğun artmasıdır. V_d/V_t oranı 0.7-0.8'in ötesinde, spontan soluma mümkün değildir. Çünkü artmış soluma işi, dışarı verilenden daha fazla CO_2 yükselmesi sağlar.

Mekanik Ventilasyonun Respiratuar Etkileri:

Akciğer volumu İnspirasyonda, ekspirasyon-sonu volumunun üstüne yükselir. Spontan inspirasyon sırasında

intratorasik basınç düşer. Fakat pozitif basınçlı ventilasyonda inspirasyon yüksek intratorasik basınç ile olur. Akciğerde ventilasyon ve perfüzyonun dağılımı bu basınç ve volem değişiklikleri ile değişir.

Ventilasyon dağılımında değişiklikler: Sırtüstü yatar pozisyonda anesteziyenin sona akciğerlerin yerçekimine bağımlı- olmayan bölümleri bağımlı- bölgelere göre daha kompliyanttır. Bağımlı-olmayan bölgeleri pozitif-basınçlı ventilasyon ayrıcalıklı olarak ventile edebilir. Akciğer yoğunluğu artmışsa (ARDS ve SV yetersizliğindeki gibi) bu fenomen giderek daha fazla şiddetlenir.

Perfüzyonun dağılımında değişiklikler: Ortalama intratorasik basınç 30 cm H_2O altında, mekanik ventilasyonda sırasında perfüzyonun dağılımı normal kalır. Bağımlı- olmayan akciğer bölgelerinde, kapiller basınç daha düşüktür ve intratorasik basınç 30 cm H_2O 'nun üzerine çıkınca kan damarları kompresyona daha duyarlıdır. Alveolar kapillerlerin kompresyonu tayırcılık ventile olan bu bölgelerde kan akımını düşürür, V/Q uyumsuzluğunu ve V_d/V_t oranlarını kötüleştirir. Bu durum PEEP ile daha fazla kötüleşir (Tablo 2).

Mekanik Ventilasyonun Sistemik Etkileri:

Kalp-akciğer etkileşimi:

Kalp-akciğer değişiklikleri, İntratorasik basınç ve preload, kontraktilite ve afterloadu etkileyen akciğer volumunun değişiklikleri sonucudur.

TABLO 2. PEEP'de Ventilasyonun Avantaj ve Dezavantajları

Avantaj	Dezavantajlar
- Fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ↑ - Atektazik akciğer bölgelerini tekrar-şişirir - Ventilasyon/perfüzyon oranını optimize eder - Sağ-sol şant ↓ - Ekspirasyon-sonu alveolar kollapsı önler	- Kalp debisi ile venöz dönüş ↓, renal, hepatik ve splanknik dolaşım ↓ - Alveol aşın şişer, alveolar rüptür - İntrakraniyal basınç ↑

Intratorasik basınç: Kalp, basınç boşluğu içinde bulunan bir basınç odacıdır. Venöz dönüş için venöz depo (rezervuar) ve sağ atriyal basınç arasında basınç gradiyenti vardır. Ortalama intratorasik basıncın artışı (kompliyant sağ atriyal duvardan) sağ atriyal basınç ve venöz dönüşü artırır.

Preload ve kontraktilite: Sağ ventrikül (SgV) debisi ve SV ventrikül debisi bir silsiledir; dolayısı ile SgV preloadu değişiklikleri diyastol-sonu volumlarından önce SV preloadunu değiştirebilir.

SV diyastol-sonu volumu Frank-Starling eğrisinde SV pozisyonunun major belirleyicisidir. Diyastol-sonu volumu düşünce, kalp debisi de düşer. Bu değişikliklerin bazıları sıvı infüzyonları (santral venöz basıncı artırarak) ile değiştirilebilir. Spontan ventilasyonda, inspirasyonda ortalama intratorasik basıncın düşmesi venöz dönüşü, SV diyastol-sonu volumunu ve atım volumunu artırır.

Akciğer volumları: Akciğer volumundaki değişiklikler otonomik tonus ve pulmoner vasküler direnci (PVD), etkiler.

Normal düzeylerde ($V_t < 10$ ml/kg), vagal tonusun düşmesi ile kalp hızı artar (sinüs aritmileri). Akciğer volumu ekspirasyon-sonu düzeylerinin altına düşünce (ARDS, pnömoni gibi) PVD (periferik vasküler direnç) yükselir.

Akciğer volumu azalınca, akciğerin interstisyel radyal tonusu azalır; bunu küçük havayolları kollabe olur, alveolar hipoksi bunu takip eder, ve böylece hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) artar (FRC'yi artıran alveolar toparlanma bir süreci geriye döndürebilir), bir noktada kapiler basınca göre rölatif yükselmiş alveolar basınç küçük damarları kollabe eder ve de PVD yükselir (amfizem, çok şişme ve gaz yakalanması) hangi yükselmiş alveolar basınç noktasındadır.

Kontraktilite ve afterload: PVD yükselmesindeki gibi, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül ejeksiyonu değişiklikleri sonucunda da kalp debisi düşer. Sağ ventrikül diyastol sonu volumu (SgV-DSV) anlamlı yükselince, SV kavitesi içerisine interventriküler septumun bombeleşmesi (bulging) meydana gelir, böylece SV kompliyansı azalır (ventriküler interdependans; karşılıklı dayanışma: SgV-DSV'de SV kompliyansının tersine değişiklikler). SV-DSV ve atım hacmi kardiyak tamponad durumuna benzer şekilde düşer. Sağ ventrikül duvar geriliminin artması sağ ventrikülün koroner perfüzyonunu bozabilir, böylece kalp debisinde daha fazla düşmeye neden olabilir.

Çok büyük tidal volumlar, kalbi direk olarak sıkıştırarak (biventriküler serbest duvar semptom içerisine kollabe olur) mutlak kardiyak volumu ve diyastol-sonu volumlarını kısıtlayabilir.

Gaz tutulumu (gas trapping) olan hastalar: Ekspirasyonda erken havayolu kapanması sebebi ile hiperinflasyon olabilir (amfizem, akut KOAH, astma); tutulan gazın tam olarak atılımının sağlanabilmesi için ekspirasyon zamanı çok kısadır (*ters oranlı ventilasyon*).

Yukarıda tarif edilen etkilerin şiddetlenmesi ile kalp debisi düşebilir.

- Acil manevra; şayet kalp debisi akut olarak düşmüşse, daha uzun ekspirasyon zamanı sağlanmalı ve bronkodilatör tedavi kullanımı düşünülmeli, tidal volumların azaltılmalı, çok agresif olmayan PEEP ve CPAP uygulamaları ile havayolunun ekspirasyonda açılmasına çalışılmalıdır.

Kalp yetersizliğindeki hasta: KY bulunan hastada, torasik basıncın artışı ve preloadun düşüşü kalp debisini yükseltebilir. SgV-DSV yükselmişse (örneğin; KOAH, Kor pulmonale veya spontan solunum sırasında inspirasyonda aşırı negatif basınçlar ile ilişkisi olan) intermitan pozitif-basıncılı ventilasyon ile preloadda düşüş SgV-DSV'yi düşürebilir, bundan dolayı ventrikülerin karşılıklı dayanışması ile SV kompliyansı ve SV-DSV'de düzelme bunu takip edebilir. Afterloadta azalma da olur, çünkü yükselmiş intratorasik basınç ventrikül duvarları ve torasik aorta tarafından iletilir, spesifik atteriyel basıncı sürdürülmesinde SV işinin azalmasına sebep olabilir (örneğin, ventrikül içindeki basınç doğru intratorasik basınçla desteklenebilir).

- Akut solunum yetersizliğinde en son kardiyovasküler cevap, hastada kardiyovasküler bazal fonksiyonun dengelenmesidir.

Karaciğer:

Karaciğer kan akımı hepatik arter ve portal dolaşımdan geçen akımın dengesine bağlıdır. İntermitan pozitif basıncılı ventilasyonla ilişkilendirilmiş kalp debisindeki düşüş karaciğer kan akımında orantısız azalmaya yol açar. Ayrıca, yükselmiş intratorasik ortalama basınç hepatik venöz konjesyona da neden olabilir.

Ayrıca, rölatif olarak düşük basınç sistemi portal ven kan akımı için zararlı olabilir. Hepatik hücresel fonksiyon bozulabilir (özellikle diğer komorbidler ile birlikte ise).

Serebrovasküler yan etkiler:

Yüksek intratorasik basınç ve PEEP kullanımına, artmış intrakraniyal basınç eşlik eder. Yükselmiş ortalama intratorasik basınç juguler venlerden venöz dönüşü tıkar, bu kalp debisinde düşme ile birliktedir, serebral perfüzyon basıncının azalmasına neden olabilir.

- Sağlıklı beyinde, arteriyel ve intrakraniyal basınç değişikliklerine rağmen otoregülasyon yeterli serebral perfüzyonu sağlar. Bu otoregülasyon hipoperfüzyon riski ile serebral patolojilerde ke-

silebilir. Dolayısı ile, bu hastalarda PEEP dikkatli kullanılmalıdır.

tör veya steroidler ile tedavi ve durumun reversibilitesi değerlendirilmelidir.

Özel Durumlarda Ventilatör Stratejileri:

Astma ve KOAH:

Astma: Akut yaygın havayolu obstrüksiyonu sendromudur, havayolu hiperaktivitesi ve histamin gibi inflamatuvar markerlerin salınımının sebep olduğu bronkospazm ile birliktedir.

KOAH: Yavaş, progressif bir bozukluk olup havayolu obstrüksiyonu ile 1 saniyede azalmış zorlu ekspiratuvar volum/ zorlu vital kapasite (FEV_1 /FVC) ile karakterizedir. Zaman içerisinde tedricen bozulma vardır, akciğer parankim hasarı, artmış rezidüel volum ve fazla-şişirilmiş göğüs ile birliktedir. Diyafram düzleşmiş, interkostal adaleler yükseltilmiştir (mekanik olarak dezavantajlı pozisyon).

Hasta küçük tidal volumlar ile solur. Yüksek V_d/V_t oranı ($PaCO_2$) ve anlamlı azalmış inspiratuvar rezerv volumunda (öksürüğü engeller), daha yüksek solunum hızı ile artmış anlık volum da soluması zorunludur.

Durum ilerleyince ekspirasyon daha uzun süre pasif kalmaz, bronşiyal direncin üstesinden gelmek için pozitif basınç gerekir.

Ekspirasyon sonunda pozitif basınç küçük havayollarında erken kollapsa ve akciğerde tam olmayan boşalmaya sebep olur ve böylece İntrensek PEEP (**PEEPi**) gelişir. Bu ekspirasyonun yeterliliğinin ölçüsüdür, ve solunum siklusu sırasındaki hava tutulumunun miktarı ile ilişkilidir. Inspiratuvar akım başlamadan önce PEEP'i'ye eşdeğer miktar ile intraplevral basıncın düşürülmesi gerekir. PEEP'i'nin üstesinden gelmek için artmış inspiratuvar ve ekspiratuvar adale eforuna ihtiyaç vardır. KOAH'ın akut kötüleşmesi bronşiyal direnci daha fazla artırarak problemi şiddetlendirebilir. Akciğerin zarar görmesi bazen progressiftir, tüm hastalarda bronkodila-

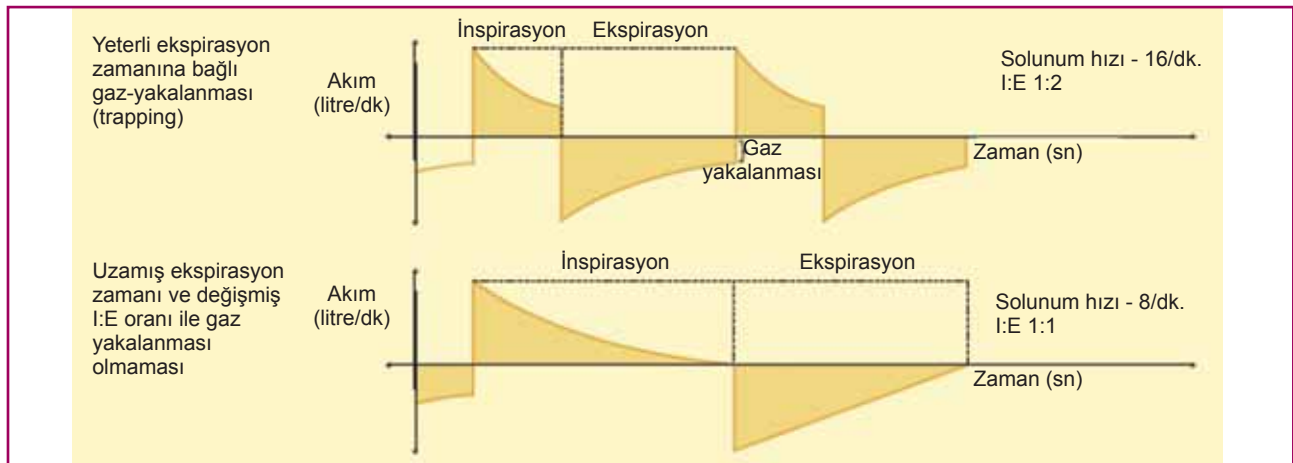
KOAH ve Astma'da Ventilatör Stratejileri:

Ventilatörün akım ve basınç dalga şekillerinin gerçek zamanlı grafiksel gösterimi olmalıdır. Hipoksemi yüksek oksijen konsantrasyonunun kısa süreli nspire edilmesi ile (titre edilen arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı ile: 8-10 kPa) neredeyse tamamen elimine edilebilir. Anlık volum pH'ya ($PaCO_2$ ile değil) göre ayarlanmalıdır, aşırı ventilasyon sonucunda gelişen alkali kaybı önlenmeli ve renal kompensasyon azaltılmalı.

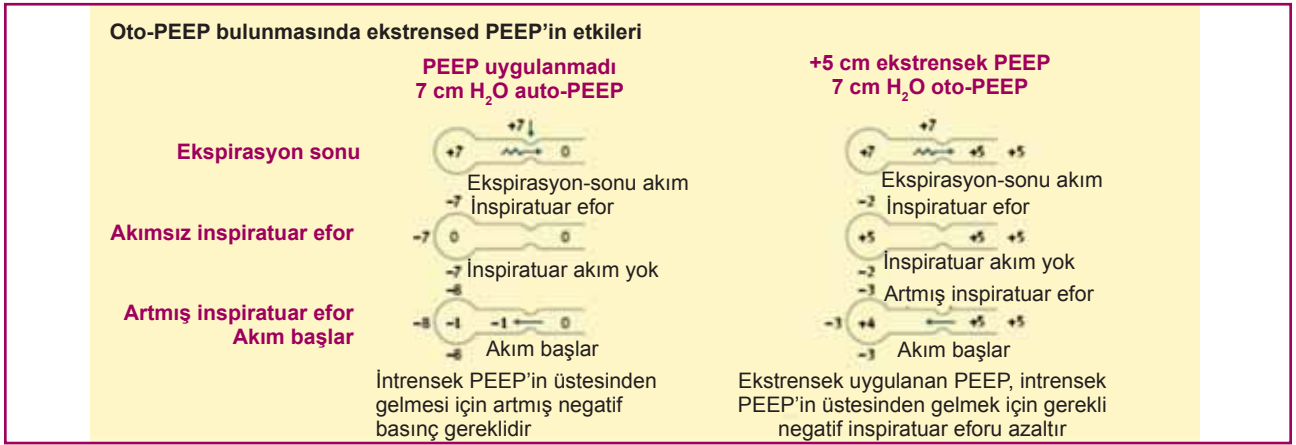
- Astmalı kişilerde kontrollü ventilasyon başlanmalı, yüksek havayolu basıncı ve barotravmayı önlemek için tidal volumların azaltılması gerekebilir. Gaz yakalanmasını azaltmak için yeterli ekspirasyon süresinin sağlanması gereklidir.
- Yükselmiş soluma hızı ile kısalmış ekspirasyon süresi sonucunda PEEP'i'de anlamlı artışa neden olur. Bundan dolayı, düşük soluma hızı ve I/E oranı (1:1.5 veya 1:2) **Şekil 20'**deki akım şeklini sağlamak için seçilmelidir.

Non-invazif pozitif-basınç ventilasyon (KOAH tedavisinde mortalite ve entübasyon insidensini düşürür) veya geleneksel ventilasyon kullanılır; tetiklenmiş spontan solunum (basınç desteği, yardımcı spontan soluma) optimal modeldir.

PEEP veya CPAP kullanımı özel dikkat gerektirir, inspiratuvar ve ekspiratuvar işi azaltabilir. İnspirasyonda, gaz akışı başlamadan önce PEEP'i'nin üstesinden gelmesi için gereken negatif inspiratuvar eforu PEEP azaltır. Ekspirasyonda PEEP, cihazın havayolunu açmasına ve soluğun daha tam dışarıya çıkmasına (ekshalasyon) yardım eder (düzelmüş CO_2 klirensi).



ŞEKİL 20. Farklı solunum hızlarının ve E:I oranlarının ve astma ve KOAH hastalarında ventilasyona etkileri (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)



ŞEKİL 21. Oto-PEEP varlığında ekstrensek-PEEP'in Etkisi (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)

Optimal olarak, PEEP veya CPAP, PEEP'i'den düşük ayarlanmamalıdır (Şekil 21).

Pozitif-basınçlı ventilasyon sırasında Kalitatif PEEP'i ölçümü ekspirasyon-sonu ventilatörün kontrol altına alınması ile sağlanabilir.

Bu alveol ve ventilatör arasında basınçların eşitlenmesini sağlar, total PEEP indkasyonuna izin verir.

- PEEP'i total PEEP'ten PEEP'e'nin çıkarılması ile hesaplanabilir (Şekil 22).

ARDS:

Artmış permeabiliteye bağlı sekonder yaygın pulmoner infiltrasyon ile karakterizedir, sonucunda interstisyel ve alveolar ödem vardır.

- **ARDS tanımlanması:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg; göğüs radyografisinde bilateral interstisyel infiltratlar; SV yetersizliği kanıtları olmaması, birlikte PKUB: <18 mmHg; ARDS'nin tanımlanmış sebebi.

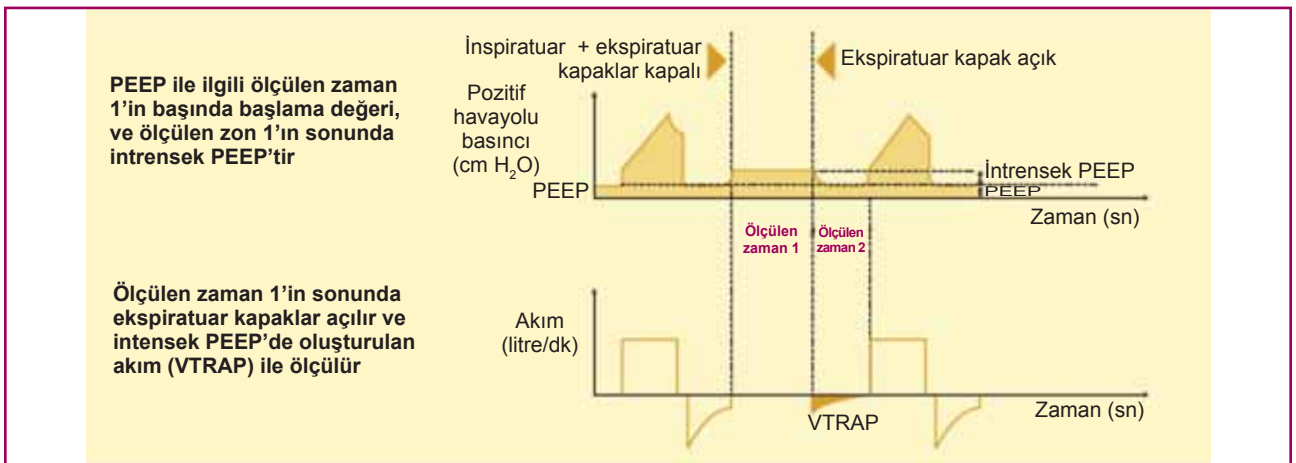
Hipoksi azalmış kompliyans, artmış pulmoner şant ve pulmoner hipertansiyona sekonderdir. Bu hipertansiyonun sebebi, kapiller sızıntı ve interstisyel ödemle sonuçlanan yükselmiş mikrovasküler basıncıdır. Pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül yetersizliğini de presipite edebilir.

- Kötü akciğer kompliyansı ve normal tidal volumları ventile etmeye çalışması yüksek havayolu basınçlarına ve muhtemelen 'volu-travma'ya yol açabilir.

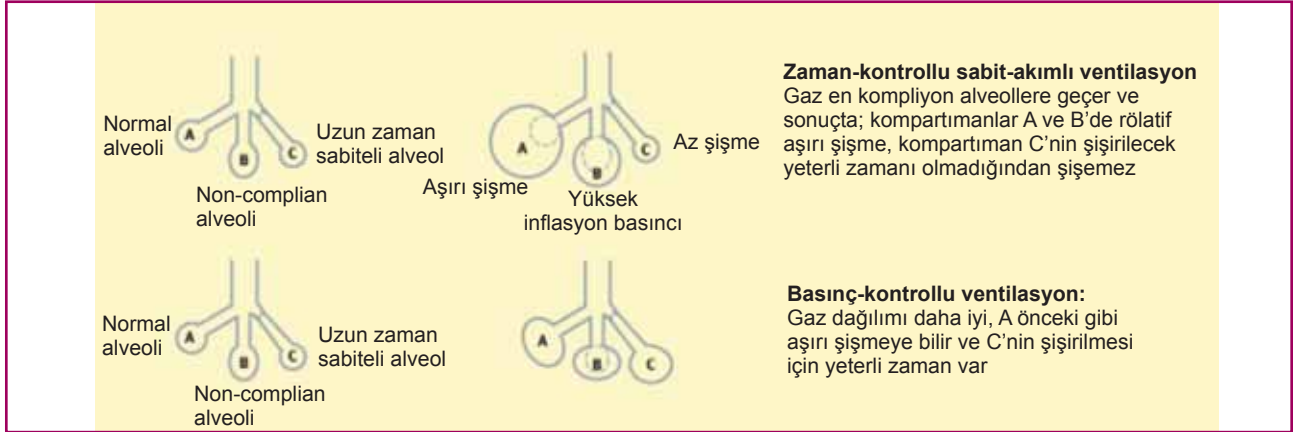
RDS'de stratejiler:

Ventilatör grafikli olmalıdır; akım ve basınç dalga şekillerini gerçek-zamana göre göstermelidir.

- ARDS'li hastalarda güvenli ve etkili tedavinin anahtarı koruyucu ventilasyondur. Ventilasyon stratejileri volu-travmanın zararlı etkileri önlenmeye hedeflenmelidir.
- **Stratejiler;** ventilasyonun basınç-kontrollü şekilleri



ŞEKİL 22. PEEP'in kantitatif ölçümü (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)



ŞEKİL 23. Basınç ve volum-kontrollü ventilasyonun farklı kompliyans ve zaman –sabiteli akciğer ünitelerine etkileri (Anesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8:3: 91-101)

ile küçük tidal volumlar (5-6 ml/kg) ve aşırı-distansiyonu önlemek için yüksek soluma hızı (>25 soluk/dk).

Volum-kontrollü ventilasyon kullanıldığında, aşırı-distansiyon riski ile gaz daha kompliyon akciğer ünitelerine doğru ayrıcalıklı olarak dağıtılır.

Basınç-kontrollü ventilasyon uygulanması sonucunda ise non-kompliyon akciğer ünitelerinde daha iyi gaz dağılımı ve daha az distansiyon meydana gelir (Şekil 23).

Ortalama havayolu basıncı (PaO₂'nin düzelmesi ile ilgili olarak alveolar ihtiyaç duyulan miktar) artırılmaktadır. Verilen zirve havayolu basıncı, basınç-kontrollü ventilasyon ile sağlanabilir.

Normal alveol, zirve havayolu basıncının etkilerine göre daha duyarlıdır (Şekil 23).

- Yüksek havayolu basıncından, volu-travma <35 cm H₂O basınçta kısıtlanabilir. Şayet volum-kontrollü ventilasyon kullanılıyorsa nonkompliyon akciğerli hastalarda havayolu basıncını bu basıncın altında tutmak güç olabilir.
- Basınç-kontrollü modellerde uzamış inspirasyon zamanı ile, ortalama havayolu basıncını güvenli olarak yükseltmek mümkündür, bu durumda zirve basıncını yükseltmeye ihtiyaç yoktur. Ekspirasyon zamanının azalması, ekspiratuar akım tamamlanmadan önce yeni soluşun ulaştırıldığı oto-PEEP'e (PEEPi) neden olabilir.
- **Bunun çaresi;** akım dalga şeklinde gaz tutulumu kaybolana kadar I:E oranının azaltılması ile takip edilen solunum hızının düşürülmesidir. Sonuçta alveolu fazla germeden normal basınç sınırlarında oksijenizasyon düzeltilir (Şekil 20).

Basınç-kontrollü ventilasyonla gaz yakalanması (Trapping) gelişmişse, takip eden her sonraki solukta tidal volum düşürülür. Ters oranlı ventilasyon için Vo-

lum-kontrollü ventilasyon kullanıldığında, her solukta tidal volum sürdürülür ve zirve havayolu basıncı yükselir. Bu progressif olarak gaz yakalanmasını kötüleştirir. Ters oran modelinde volum-kontrollü ventilasyon kullanılmamalıdır. Optimal PEEP düzeyi, statik basınç-volum eğrisi gösteriminde en alt infleksiyon noktasına ayarlanmalıdır (Şekil 16).

- Diffüz homojen akciğer hasarına sekonder ARDS'de, PEEP düzeyi 12-15 cm H₂O'dan fazla olabilir. Statik eğri zirve basınç değeri kullanılarak basınç kontrollü ventilasyon ile yapılandırılır, sağlanan gaz akımı ekspirasyon sonundan önce kesilir.

KAYNAKLAR

1. ARDsNet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-08.
2. Gattinoni I, Vagginelli F, Carlesso e, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 2727-33.
3. Guerin C, Gaillard s, lemasson s, ayzac I, Girard R, et al. effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2379-87.
4. Pinski MR. the hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997; 23: 493-500.
5. West JB. *Respiratory physiology – the essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
6. Tim GouldJ M A de Beer. Principles of artificial ventilation. anaesthesia and intensive Care Medicine 2009; 8:3:91-101
7. Marino PL. The ICU Book. Lippincott Williams &Wilkins 2007.p. 457-531
8. Hoekstra JW. Handbook of Cardiovascular Emergencies. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 96-111.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalar küçük miktarlarda ve sık beslenmeyi daha iyi tolere ederler, çünkü fazla miktarda besin tüketmek hastalar için daha yorucudur, abdominal distansiyona katkıda bulunur ve oksijen tüketimini belirgin şekilde artırır. Bütün bu faktörler zaten zorlanan kalbi yorarlar. Davranış değişiklikleri, hastalığın ilerlemesini, belirtilerini ve semptomlarını minimize etmede medikasyonlar kadar önemlidir. En zor hayat tarzı değişiklikleri sigarayı bırakmak, kilo vermek ve sodyum kısıtlı diyet uygulamaktır.

KALP HASTALIĞI RİSKİNİ AZALTMAK İÇİN TAKİP EDİLECEK SAĞLIKLI BESLENME STRATEJİLERİ

1. Dört ana besin grubundan çeşitlendirilerek tüketilmeli (süt ve ürünleri, et grubu, tahıllar, sebzeler ve meyveler).
2. Posa içeriği yüksek olan tahıllar, hububatlar, meyveler ve sebzeler daha fazla tüketilmeli.
3. Az yağlı süt ürünleri, yağsız et ve ürünleri, az yağlı veya yağsız gıdalar tüketilmeli
4. Tuz, şeker ve alkol sınırlandırılmalıdır.

• Tuz Tüketiminin Kısıtlanması

Yemeklere pişirme esnasında veya masada tuz eklenmesinden sakınılmalı, tuzlu yiyeceklerden, işlem görmüş ve tüketime hazır gıdalardan kaçınılmalıdır.

• Sıvı Tüketiminin Kısıtlanması

Günlük sıvı alımı genellikle 1-1.5 litre olarak kısıtlanır. Sıvı kısıtlamasında doktorun kararı önemlidir. Sıvı alımının gün içine yayılması önemlidir, oda sıcaklığında sıvı olan besinler sıvı tüketimine dahildir, su, süt, meyve suları, dondurma gibi.

• Susuzluk Hissinin Azaltılması için İpuçları

Ağız ıslatmak için limon dilimi, şekerleme (şekersiz) emilebilir veya sakız çiğnenebilir. Limon suyu veya limonata buz formuna getirilerek ağızda emilebilir. Dişler sıklıkla fırçalandığında susuzluk hissi azalabilir. Ağız suyla çalkalanabilir fakat yutulmamalıdır.

• Sağlıklı Vücut Ağırlığının Muhafaza Edilmesi

- Sağlıklı vücut ağırlığının muhafaza edilmesi veya sürdürülmesi önemlidir.
- Fazla kilolu hastalar için kilo vermek faydalıdır. Vücut ağırlığı düşük olan hastalar kilo almak için günlük aldıkları kaloriyi arttırmalıdır. Kişiler sağlıklı vücut ağırlığına kavuşmak için diyetisyenleriyle görüşmelidirler.
- Kilo artışı sıvıdan dolayı olabilir. Ne kadar sıvı kazanımı olduğunu kontrol etmek için her gün tartılmalıdır.
- Her gün aynı tartıda, boş mesaneyle, günün aynı saatlerinde ve aynı giysilerle tartılmak vücut ağırlığını doğru ölçmeyi sağlar.

MEDİKAL NUTRİSYON TEDAVİSİ

Değişen sıvı dengesi, kalp yetersizliği olan hastanın değerlendirilmesini ve tedavisini zorlaştırır, kuru ağırlığa ulaşmayı başarmak klinik amaçtır. **Hastalar günlük vücut ağırlıklarını kaydetmelidirler ve hasta bakımını sağlayan kişiler günlük kilo artışı 2-3 lb (0,9-1,35 kg) veya bir haftadaki kilo artışı 5 lb (2,25 kg) olduğu takdirde tavsiyelerde bulunmalıdır.** Diüretik tedaviyle beraber sodyum ve sıvı kısıtlaması sıvı dengesini iyileştirebilir ve klinik olarak gelişmiş kalp yetersizliği önleyebilir.

Kötü beslenmiş konjestif kalp yetersizliği olan hastaların vücut ağırlıkları normal veya sıvı retansiyonu sonucu artmış olabilir. Kardiyak kaşeksili hastalar vücut ağırlıklarının %10-15'ini yitirmiş olabilirler. Malnütrisyondun diğer göstergeleri (örneğin serum prealbümin ve transferrin) düşük olabilirler, bunun sebebi fazla ekstrasellüler sıvının dilsiyonel etkisi olmasıdır. Yağsız vücut kitlesini değerlendirebilmek için diyet anamnezi ve antropometri kullanılmalıdır. **Üst orta kol çevresi ölçümüyle beraber baldır ve uyluk çevresi ölçümü, sıvı tutulumu olan kardiyak hastada yağsız vücut kitlesinin en hassas göstergeleridir.**

ENERJİ

Konjestif kalp yetersizliği olan hastanın enerji ihtiyacı, hastanın mevcut vücut ağırlığına, aktivite kısıtlamasına ve kalp yetersizliğinin şiddetine bağlıdır. **Aktivite kısıtlaması olan fazla kilolu hastalar miyokardı zorlamayacak uygun vücut ağırlığına kavuşmalıdırlar. Obez hastalar için hipokalorik diyetler (1000-1200 kal/gün) kalp üzerindeki stresi azaltacak ve vücut ağırlığının azalmasına yardımcı olacaktır. İyi beslenmemiş, şiddetli kalp yetersizliği olan hastaların enerji ihtiyaçları bazal ihtiyacın %30-50'si kadar artar çünkü kalbin ve akciğerlerin enerji harcaması artmıştır; 35 kkal/kg /gün.**

Kardiyak kaşeksisi olan hastalar, nütrisyonel replasyon için dinlenme anındaki enerji harcamasının 1,6-1,8 katı daha fazla enerjiye gereksinim duyabilirler.

Protein-enerji malnütrasyonu (PEM) kronik hastalıklarda (obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, inme, demans, kronik renal yetersizlik, kalça kırığı, romatoid artrit) yaygındır ve morbidite ve mortalitenin artmasıyla ilgisi vardır. PEM riski hastalığın derecesine bağlıdır. Elde mevcut çalışmalar diyetel suplemanların tek başına veya hormonal tedaviyle kombine edilmesinin aşikar PEM'li veya PEM gelişme riski olan hastalarda pozitif etkisi olduğunu göstermiştir.

2003 yılında Aquilani R. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada klinik olarak stabil durumda, özgür yaşayan kronik kalp yetersizliği olan hastaların fiziksel aktiviteleri için beslenmelerinin yeterliliği ve enerjilerinin elverişliliği araştırılmıştır. Obez olmayan konjestif kalp yetersizliği hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçta hastaların ve kontrol grubundakilerin enerji ve nitrojen alımlarının benzer olduğu görülmüştür. Bununla birlikte kronik kalp yetersizliği hastalarının kalori alımlarının, total enerji harcamalarından daha az olduğu görülmüştür, bunu da negatif kalori dengesi izlemiştir. Kronik kalp yetmezliği hastalarının nitrojen dengesi negatif olarak sonuçlanmıştır. Bu hastalardaki enerji yeterliliğinin kontrol grubundan %41 daha düşük olduğu görülmüştür. Sonuç olarak kronik kalp yetersizliği hastalarının enerji ve protein alımının yetersiz olduğu ve fiziksel aktivite için enerji elverişliliğinin azaldığı görülmüştür.

Aquilani R. ve ark. yeterli enerji –protein alımı, elzem aminoasit suplementasyonu ile kombine edildiğinde kas kaybetmiş çoğu kronik kalp yetersizliği hastasının nütrisyonel ve metabolik durumunun iyileştiğini görmüşlerdir.

SODYUM

Dekompanse kronik kalp yetersizliği hastalarında görülen ödem, bozulmuş kardiyak fonksiyonunun sonucudur. Böbreklere kan akışının yetersiz olması aldosteron ve antidiüretik hormon sekresyonunu doğurur. Her iki hormon da sıvıyı muhafaza eder. Aldosteron, sodyum

resorbsiyonunu teşvik eder ve antidiüretik hormon nefronların distal tüplerinden suyu muhafaza eder. Böylece dokuda sodyum ve sıvı birikir. Asemptomatik ve konjesyonu olmayan hafif kalp yetersizliği hastalarında (Class I-II) bile, eğer fazla tuzlu diyet (6 gram veya 250 mEq/gün) tüketiyorlarsa su ve sodyum tutulumu oluşabilir.

- Sodyum ve sıvı kısıtlaması bireye bağlıdır. Bir konsensus kronik kalp yetersizliğinde 3 gr sodyum alımını tavsiye etmiştir. Bu seviye AHA'nın prensibine (2400 mg/gün) yakındır. Modere veya şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda sodyum kısıtlaması 1-2 gr/gün'e kadar gerekebilir. Birçok hasta için sodyum seviyesinin ne olması gerektiği bilinmemektedir.
- Seyrek hastada sodyum kısıtlaması 500 mg/gün'dür, bu kısıtlama belli periyotta sınırlandırılmalıdır, böylece bir diyet lezzetsiz ve yetersizdir. Sodyum alımının daha yüksek olarak sürdürülmesi ve diüretiklerin alımının arttırılması daha uygun olacaktır. Düşük sodyumlu diyetler diüretiklerin sodyumu boşaltıcı etkisini arttırırlar. Böylece diyet ile birlikte diüretikler en iyi sonucu verirler.

Yapılan bir çalışmada KKY olan hastaların tavsiye edilen sodyum kısıtlamasına uyum gösterebilmeleri değerlendirilmiştir. Diyetisyen müdahalesini takiben sodyum ile ilgili bilgileri önemli derecede artmıştır, ürünlerin etiketlerini okuyan hasta sayısı artmıştır. Bu tür diyet yapan hastaların diyetlerine uyumlarının daha iyi olabilmesi için etiket okumayı bilmeleri önemlidir.

Diyetle sodyum alımı şu şekillerde gerçekleşir;

1. Masada tuz kullanılması/tuzluk kullanılması.
2. Besinlerin hazırlanması veya işlemi esnasında tuz veya tuzlu bileşiklerin kullanılması.
3. Besinlerin yapısında varolan tuz.
4. Kimyasal olarak yumuşatılmış su tüketilmesi.

SODYUM KISITLI DİYETLER

- **3 g (131 mEq) sodyum/gün:**

Yüksek sodyumlu yiyecekler sınırlandırılır. ½ tatlı kaşığından daha fazla sofraya tuzu tüketimine müsaade edilmez.

- **2 g (87 mEq) sodyum/gün:**

Yüksek sodyumlu yiyecekler diyetten çıkarılır, modere sodyum içerenler sınırlandırılır. 1/4 çay kaşığından daha fazla sofraya tuzu tüketimine müsaade edilmez.

- **1 g (43 mEq) sodyum/gün:**

Yüksek sodyumlu ve modere sodyumlu yiyecekler diyetten çıkarılır. Sofra tuzu kullanımına müsaade edilmez. Tuz içeren konserve ve işlem görmüş besinler diyetten çıkarılır. Dondurulmuş bezelye, karışım sebze-

ler ve mısır çıkarılır çünkü bunlar işlem gördükleri sırada tuzlu su kullanılır. Normal ekmek ve fırınlanmış ürünler sınırlandırılır. Bu diyeti evde uygulamayı sürdürmek zor olabilir.

- **500 mg (22 mEq) sodyum/gün:**

Yüksek sodyumlu ve modere sodyumlu besinler diyetten çıkarılır. Sofra tuzuna müsaade edilmez. Konserve veya işlem görmüş tuz içeren besinler kaldırılır.

1 g sodyumlu diyetten çıkarılmasından bahsedilen sebzeler doğal olarak yüksek sodyum içeren sebzelerdir; pancar, havuç, ıspanak, kereviz, beyaz turp, hardal, pazı, karahindiba gibi.

Normal ekmeğin yerini düşük sodyumlu ekmek alır.

Et, günlük 6 oz (180 gr)'a kadar sınırlandırılır. Bu diyet lezzetsiz bir diyetdir ve sadece kısa bir süre için kullanılabilir. Dikkatli planlanmazsa nutrisyonel eksiklikler olabilir.

Öngörülen sodyum kısıtlamasının türünün istenilen sonucu sağlaması için oldukça az kısıtlı bir diyet olmalıdır. Birinci adım sofrada tuz kullanımını ve yüksek sodyumlu besinleri minimize veya elimine etmektir. Doğal olarak sodyum içeren süt, et ve sebzelerin alımı da hesaba katılmalıdır.

YÜKSEK SODYUMLU BESİNLER

1. Tütsülenmiş, işlem görmüş veya pişirilmiş etler ve balık (örn; jambon, konserve et, sosis, dil, salamurlar).
2. Et ve ekstratları, bulyonlar, salça
3. Tuzlu atıştırmalıklar (patates cipsleri, mısır cipsleri, krakerler, tuzlu yemişler, patlamış mısır).
4. Hazır salata sosları, yemeklere konan çeşniler, tat vericiler, barbekü sosu, soya sosu, ketçap, hardal, zeytin, turşular
6. Hazır çorbalar
7. Peynirler

SODYUM İÇEREN KATKI MADDELERİ

- *Disodyum glutamat*: tahıllar, peynirler, dondurma, şişelenmiş içecekler
- *Monosodyum glutamat*: etler, yemeklere konan çeşniler, salamurlar, çorbalar, şekerlemeler
- *Sodyum alginat*: dondurma, çikolatalı süt
- *Sodyum benzoat*: meyve suları
- *Sodyum propiyonat*: ekmekler
- *Sodyum sülfid*: kurutulmuş meyveler
- *Sodyum pektinat*: şuruplar, dondurma, şerbet, salata sosları, marmelatlar ve jöleler
- *Sodyum kazeinat*: dondurma ve diğer dondurulmuş ürünler
- *Sodyum bikarbonat*: kabartma tozu, domates çorbası, şerbetler, şekerlemeler

TABLO 1. Sodyum ve Tuz için Gram, mEq Ölçüleri

mEq Na (yaklaşık)	mg Na	g NaCl (yaklaşık)
11	250	0,6
22	500	1,3
43	1000	2,5
65	1500	3,8
87	2000	5,0
130	3000	7,6
174	4000	10,2
217	5000	12,7

Besin olmayan sodyum kaynakları:

Düşük sodyumlu tuz ikameleri normal tuzun 1/3-1/2'si kadar sodyum içerir, orta derecede kısıtlı diyetle hesaba dahil edilebilir. Bitkisel tuzlar (suyu alındıktan sonra toz haline getirilmiş) önemli miktarda sodyum içerebilir, bu nedenle bunların sodyum içeriği total tuz alımının bir parçası olarak hesaba dahil edilmelidir. Ticari tuz ikamelerinin çoğu mineral bazlıdır, potasyum klorür veya amonyum klorürden meydana gelmektedir ve böylece sodyum klorür içermez.

Baharatlar, otlar ve diğer bazı çeşniler (limon suyu, sirke) düşük sodyumlu yiyeceklerin lezzetini iyileştirmede kullanılabilir. Çoğu baharat %0,05'ten daha az sodyum içerir ve tüm içeriği %0,1'den daha azdır. Bitki veya baharat tuzlarından, sarımsak tuzu gibi kaçınılmalıdır.

Diyet kaynaklı olmayan sodyum kaynakları:

Gıdalardaki ve sudaki sodyuma ek olarak ilaçlardan ve diş macunlarından da sodyum alınabilir. Barbitüratlar, sülfonamidler, antibiyotikler ve diğer ilaçlar, soğuk algınlığı ilaçları gibi, mide alkalileri, laksatifler ve ağız içi temizleyicileri yüksek miktarlarda sodyum içerebilir.

Düşük sodyum veya düşük tuz sendromu:

Ağır sodyum kısıtlaması genellikle sodyum toleransı düşük olan hospitalize hastalar içindir. Azotemi, hipokloremi ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle azotemiye karşı önlem alınmalı, bakım sağlanmalıdır. Düşük-tuz sendromu aynı zamanda adrenal yetersizlikten, şiddetli ve uzun süreli kusma, diyare ve yanıkların sonucu da olabilir. Potansiyel düşük-sodyum sendromunun ve tuzun azalmasının semptomları, güçsüzlük, bitkinlik, anoreksi, kusma, abdominal kramplar, iskelet kaslarında ağrı ve mental bozukluktur.

POTASYUM

Potasyum hücre içi sıvının başlıca katyonudur. Çoğunluğu hücre içinde olmak üzere toplam vücuttaki ortalama miktarı erişkin erkekte 140 g (3600 mmol veya mEq)

TABLO 2. Sodyum Kontrollü Diyetlerde Besin Porsiyonları

Besin Grubu	Servis Ölçüsü	Sodyum İçeriği		Kısıtlı Diyetlerdeki		Servis Ölçüsü	
		mg Na	mEq Na	3 g	2 g	1 g	500 mg
Süt (normal)	240 gr	120	5	2	2	2	1
Peynir (normal)	30 gr	200	9	1	–	–	–
Et, balık, kümes hay.	30 gr	25	1	6	6	6	5
Tuzsuz peynir							
Fıstık ezmesi (normal)	1 çorba kaşığı	80	3	1	1	–	–
Yumurta	1	70	3	Kısıtlama yok		1	1
Sebzeler, pişirilmiş	1/2 tabak	10	–	Kısıtlama yok			
Taze, dondurulmuş							
Sebzeler, doğal olarak	1/2 tabak	40	2	Kısıtlama yok			
Yüksek sodyum içerenler							
Sebzeler, konserve edilmiş	1/2 tabak	230	10	–	–	–	–
Meyve suları, şişelenmiş	1/2 su bard. (120 cc)	200	9	–	–	–	–
Meyveler	120 gr	2	–	Kısıtlama yok			
Ekmek, normal	1 dilim	150	7	4	4	1	–
Ekmek, az tuzlu	1 dilim	5	–	Kısıtlama yok			
Tahıl, yemeye hazır, tuzlu	1 kase (240 gr)	300	14	1	–	–	–
Tahıl, tuzsuz	1/2 kase	5	–	Kısıtlama yok			
Tereyağı veya margarin (tuzlu)	1 tatlı kaşığı	50	2	3	3	2	–
Tereyağı veya margarin (tuzsuz)	1 tatlı kaşığı	1	–	Kısıtlama yok			
Mayonez, normal	1 1/2 tatlı kaşığı	50	2	1	1	1	1
Tuz	1 tatlı kaşığı	2300	10	1/2 çay kaşığı	1/4 çay kaşığı	–	–

kadında 100 g (2560 mmol veya mEq) kadardır. Serum konsantrasyonu normalde 3,5 – 4,5 mEq/L'dir. Hücre içi sıvıdaki konsantrasyonu ise 140 mEq/L'dir.

Gıda ile alınan potasyum, sodyumun emilmesini izleyerek bağırsak kanalından emilir. Emilim tam olmakla birlikte tama yakındır. Potasyum itrahi başlıca böbrekler yolu ile olur. Bu itrahin miktarı başlıca aldosteron hormonu ile belirlenir. Terde ortalama 50 mEq/L Na ve 5 mEq K bulunur. Büyük sodyum kayıpları dolaylı olarak (hipovolemiye bağlı hiperaldosteronizm yolu ile) potasyum kaybına neden olur. Günlük ihtiyaç için net rakamlar vermek sodyumdan da güçtür. **Ortalama yetişkinin günde en az 2000 mg (42 mEq) K alması tavsiye edilmektedir. Taze et, meyve, sebze, patates, fındık, fıstık potasyumdan zengin gıdalardır.**

Ünlü Intersalt çalışması dahil bir çok çalışma bir toplulukta diyetdeki potasyum miktarı ile kan basıncı arasında ters orantı olduğunu telkin etmektedir. Bu hem KCl ile yapılan diyet eklemelerinde hem de diyeti seb-

ze ve meyveden zenginleştirerek günlük alınan potasyumu arttırmaya dayanan çalışmalarda gösterilmiştir. Potasyumun hipertansiyon açısından faydalı etkisinin başlıca renin – angiotensin – aldosteron sistemini baskılaması yolu ile olduğu düşünülmektedir.

Kalp ileti sisteminde hücre içi ve dışı potasyum konsantrasyonu arasındaki ilişkiler temel rol oynar. Potasyum koruyucu olmayan diüretiklerin hipopotosemiye neden olarak aritmi riskini artırabileceği düşünülmüştür. 1403 diüretik kullanan hipertansif hastayı kapsayan bir çalışmada serum potasyum düzeyinde her 1mmol düşüşün ventriküler aritmi sıklığında %28 artışla beraber olduğu görülmüştür. Bu bulgular son zamanlarda hipertansiyon tedavisinde bu diüretikleri düşük dozlara çekme ve etkisi yetersiz kalırsa yanına diğer ilaçları ekleme eğilimine yol açmıştır. Potasyum eksikliği olan hastaların çoğunda magnezyum eksikliği de vardır. Aritmileri önleme açısından, potasyum eklemelerinin magnezyum eklemeleri ile birlikte yapılması faydalıdır.

TABLO 3. 2 Gram Tuzlu Diyet

Besin Kategorileri	Tüketilebilecek Gıdalar	Sakıncalı Gıdalar
İçecekler	Süt 480 ml / gün Bütün meyve suları Düşük sodyumlu, tuzsuz sebze suları Düşük sodyumlu karbonatlı içecekler	Milkshake, çikolatalı süt normal sebze veya domates suları yumuşatılmış su (içmek veya yemek pişirmek için kullanılan)
Ekmekler ve Tahıllar	Zenginleştirilmiş beyaz, buğday, çavdar ekmeği, muffinler, mısır ekmeği ve waffl Kurutulmuş tahılların çoğu, tuzsuz pişirilmiş Tahıllar, tuzsuz krakerler, düşük sodyumlu Veya ev yapımı ekmekler	Tuzlu ekmekler ve krakerler, pankekler, bisküviler
Tatlılar ve Şekerlemeler	Hepsi; sütle yapılan tatlılar ve şekerlemelere tolerans tanınabilir	Hazır puding ve kek karışımları
Meyveler	Taze, dondurulmuş ve Konserve meyvelerin çoğu	Tuzla veya sodyum içeren bileşiklerle işlem görmüş Meyveler (örn: bazı kurutulmuş Meyveler)
Etler ve Et çeşitleri	Taze ve donmuş sığır eti, kümes hayvanları ve karides; Konserve tuna veya som; Yumurta, düşük sodyumlu peynir; Normal yoğurt	Tütsülenmiş, tuzlanmış veya konserve edilmiş et, balık ve kümes hayvanları, sosis, salam, sucuk, pastırma, ançuez, tuzlu kuruyemişler
Patates ve Çeşitleri	Beyaz ve tatlı patates; zenginleştirilmiş pirinç, eriştelere Spagettiler ve tuzsuz pişirilen diğer	Ticari olarak hazırlanmış patates, pirinç veya makarna karışımları
Çorbalar	Düşük sodyumlu ev yapımı çorbalar	Hazır paket veya kurutulmuş Çorbalar veya et suyu çorbalar
Sebzeler	Taze veya dondurulmuş sebzeler Ve düşük sodyumlu konserve sebzeler	Standart konserve edilmiş sebzeler, sebze turşuları

Vücut depolarının %5 – 10 (200-300 mEq) kaybedilince semptomlar belirir. Bu sırada Serum K konsantrasyonu 3.0 mEq/L'nin altına inmiştir. Potasyum kaybı hızlı ise daha üst değerlerde de semptomlar çıkabilir. En dikkat çekici belirti güçsüzlüktür. Paresteziler, ortostatik hipotansiyon, kalp aritmileri, bağırsak hareketlerinin yavaşlaması görülür. Hipopotasemide membran elektrik potansiyel gradienti artar, kas kasılması güçleşir ve kardiyak repolarizasyon gecikir. Hipopotosemi tedavisinde mümkünse ağızdan replasman tercih edilir. Bu yolla serum potasyumu daha yavaş ve hücre içi konsantrasyonla dengeli yükselmiş olur. Hafif vakalarda diyet önlemleri yeterli olabilir. Porsiyonunda 300 mg veya daha fazla potasyum içeren gıdalar potasyumdan zengin gıdalar olarak kabul edilir ve bunlar verilerek potasyum kaybı giderilebilir.

Bazı diüretikler, potasyum atılımını arttırırlar. Po-

tasyumun azalması anoreksi, bulantı ve kusma, abdominal rahatsızlık, halüsinasyonlar, depresyon, rahvet ve kardiyak aritmilere yol açabilir. Bazı hastalar için, potasyum içeriği yüksek gıdaların diyetle ilave edilmesi yeterlidir. Bazı hastaların da potasyum suplemanlarının kullanılmasına ihtiyaçları vardır.

Diğer bir potasyum kaynağı da tuz ikameleridir, bunlar her çay kaşığında 500 mg ile 200 mg arasında potasyum sağlarlar. Fakat bu tuz ikameleri, kalp yetersizliği nedeniyle belirli bir medikasyon alan hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

SIVILAR

Hastanede yatarak tedavi gören kalp yetersizliği olan hastalarda sıvı alımı genel olarak kısıtlanır. **Günlük sıvı**

TABLO 4. Bazı Gıdaların Potasyum İçeriğine Örnekler

Gıda	Porsiyon	Potasyum İçeriği (mg)
Tahıl		
Beyaz ekmek	1 dilim	28
Tüm buğday ekmeği	1 dilim	62
Pişmiş pirinç	1 bardak	80
Makarna, şehriye, pişmiş	1 bardak	43
Etler		
Kırmızı et, haşlanmış	100 g	260
Sakatat, pişmiş	100 g	350
Balık eti, haşlanmış	100 g	350-400
Beyaz tavuk eti, kızarmış	100 g	220
Sebzeler		
Brokoli, pişmiş	1 bardak	450
Patates fırınlanmış	1 adet	840
Yeşil fasulye, pişmiş	1 bardak	370
Domates	1 adet	270
Avokado	½ adet	270
Çiğ havuç	1 adet	270
Kuru fasulye	1 bardak	450
Fındık – fıstık	1 bardak	950
Meyvalar		
Kavun	200 g	490
Karpuz	200 g	200
Portakal	1 adet	270
Muz	1 adet	450
Kuru kayısı	10 adet	480
Greyfurt	1 adet	300
Elma	1 adet	160
Şeftali	1 adet	200
Mandıra ürünleri		
Süt	1 bardak	350
Peynir	35 g	25-40
Yumurta	1 adet	60
Bazı içecekler		
Kahve, süzme	100 mL	70
Çay	100 mL	15

alımı 500 -2000 ml olarak sınırlandırılabilir. Bazen, sıvı içeriği yüksek olan gıdaların alımının bile sınırlandırılması gerekebilir. Oda sıcaklığında sıvı olan gıdaların da (örn; dondurma, yoğurt, jelatin) total alınan sıvı miktarına katkısı hesap edilebilir. Dondurulmuş meyve parçaları veya süroz (çay şekeri) içermeyen sert şekerlemelerin ağızda eritilmesi sıvı kısıtlaması olan hastaların susuzluk hissini azaltabilirler. Sıvı durumu, idrarın özgül ağırlığını ve serum elektrolitleri seviyesini ölçerek

veya ödemin klinik belirtilerini gözlemleyerek monitörize edilmelidir.

KALSIYUM VE VİTAMİN D

Şiddetli kalp yetersizliği olan hastaların hemen yarısında osteopeni veya osteoporoz görülür. Kaşektik kalp yetersizliği olan hastaların kemik mineral yoğunluğu ve kalsiyum seviyeleri kaşeksisi olmayan kalp yetersizliği hastalarına ve normal kişilere göre daha düşüktür. Kalsiyum suplemanlarıyla beraber uyarı kullanılmalıdır çünkü bunlar kardiyak aritmileri kötüleştirebilirler.

Yakın zamanda yapılan bir klinik deneyde, Witte ve Clark KKY hastalarını (ortalama yaş: 75) rasgele ayırdılar, plasebo veya içeriğinde D Vitamini (10 µg/gün; 400 IU/gün)de bulunan mikronütiyent karışımını almayı kabul eden hastalara verdiler. Nutrient kokteyli alanlarda, sol ventriküler fonksiyonunda ve hayat kalitesinde önemli derecede iyileşme görüldü, fakat immün sistemi işaret eden moleküller üzerinde hiçbir etkisi yoktu (örn. sitokinler) Schleithoff ve ark. KKY'li olan erkeklerde (ortalama yaş 55) klinik bir deney rapor etmişlerdir, hastaları rasgele ayırarak plasebo veya D vitamini (50 µg / gün; 2000 IU / gün) vermişlerdir. Araştırmalar ne sol ventriküler fonksiyon ne de 15 – aylık sağkalım oranı üzerinde D vitamininin hiçbir etkisini bulmamıştır. Tümör nekrosis faktör α'nin, inflamatuvar sitokinin serum

TABLO 5. Bazı Gıdaların Kalsiyum İçeriği

Gıda	Porsiyon	Kalsiyum İç (mg)
Süt, her tipi (özel ekleme yapılmamış)	1 su bardağı (200 g)	280-300
Yoğurt	1 su bardağı	270-315
Sert peynirler (kaşar, çedar gibi)	35 g	220-300
Yumuşak peynir (beyaz peynir vb.)	35 g	150-220
Ton balığı, konserve	35 g	60
Lüfer balığı	35 g	3
Karides, pişmiş	35 g	12
Biftek, pişmiş	100 g	10
Koyun eti, kemiksiz, pişmiş	100 g	15
Tavuk eti, derisiz, pişmiş	100 g	15
Hindi eti, derisiz, pişmiş	100 g	20
Sebzeler, pişmiş	100 g	75-110
Beyaz ekmek (zenginleştirilmemiş)	1 dilim	5
Kuru fasulye	200 g	80-120
Kavrulmuş fıstık	100 g	60

konsantrasyonları D vit. Tedaviyle düşmüş iken interlökin 10, inflamatuvar sitokin konsantrasyonları tam tersine artmıştır. Bu değişiklikler, D vitaminin kalbin kendisi üzerinde ve KKY'ye neden olabilen ateroskleroz üzerinde koruyucu etkileri olduğu fikrini verirler.

Schleithoff ve ark.'nın makalesi önemlidir, çünkü D vit. hakkında iki görüş sunar. Birincisi D vit. süplemantasyonunun immun – modülatör sitokinleri etkilemesidir. İkincisi bunu başarmak için daha yüksek doza ihtiyaç duyulmasına işaret eder. Witte ve Clark yaptıkları çalışmada 10 µg / gün (400 IU / gün) D vit. kullandılar, bu doz sitokin konsantrasyonlarını etkilemedi. Mahan ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada 25 µg / gün (1000 IU / gün) D vit. ile ılımlı tepkiler meydana gelmiştir. Schleithoff ve ark. 50 µg / gün D vit. kullanılmasıyla inflamatuvar sitokin konsantrasyonları üzerinde daha önemli etkiler meydana getirdiler. Bu örnek D vit. nin daha yüksek dozlarının immün sistemin regülatör molekülleri üzerinde daha büyük etkileri olduğunu meydana çıkarır.

Yazarlar sitokin cevapları ve D vit. içeren 3 raporun her birinde doz yönetiminin seçiminde bir gerekçeden bahsetmemişlerdir.

Bütün bu çalışmalardaki dozların seçimi nesnel bir kanıtı dayanamamaktadır. Alışlagelmiş diyet tek başına yeterli D vit. konsantrasyonunu sağlamayı garanti edememektedir, bunun anlamı sıklıkla süplemanlara gereksinim olduğudur. İstenilen sonucu elde etmek için ne kadar daha ek D vit.'nin gerekli olduğunu belirleyen, doz miktarını bulmaya yarayan bir çalışma henüz kaydedilmemiştir.

D vit.'nin biyolojisinin birçok yönleri araştırma yapmak için tatmin edici bir alan yaratmaktadır. Etkileri arasında kardiyovasküler sağlıkla ilgili olanı Schleithoff ve ark. tarafından gösterildiği gibi antiinflamatuvar cevaba karşı değişikliklerdir. İlâveten D vit. musküler fonksiyonu iyileştirir, kan basıncını modere eder, ve muhtemelen hem glukoz toleransını hem de juvenil diabetin meydana çıkması ihtimalini iyileştirir.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda bu nutrient ılımlı doza yetersizlik cevap beklemekle ilgili elbette çok soru var. Schleithoff ve ark. ve Witte ve Clark tarafından ortaya atılan daha gerçekçi bir soru beslenme stratejisinin bir parçası olarak D vitamininin uygun dozunun kullanımının KKY'nin tedavisinde ya da primer korumada yardımcı olup olmadığıdır.

MAGNEZYUM

Mg eksikliği, pozitif sodyum dengesine ve negatif potasyum dengesine sebep olarak elektrolit konsantrasyonundaki değişiklikleri kötüleştirir. Kalp yetersizliği olan hastaların kan magnezyum seviyeleri ölçülmeli ve buna göre tedavileri düzenlenmelidir.

TABLO 6. Bazı Gıdaların Magnezyum İçeriği

Gıda	Porsiyon	Magnezyum İçeriği (mg)
Baklagiller	1 su bardağı (200 g)	80-120
Fındık-ceviz	100 g	130-210
Balık, pişmiş	100 g	30-75
Fırınlanmış patates	1 adet	50
Pişmiş sebze	200 g	5-40
İspanak	100 g	80
Meyva	150 g	15-20
Et, pişmiş	100 g	15-25
Süt	1 su bardağı	25-30
Yumurta	1 adet	5
Bira	350 ml	23
Bitkisel yağlar		0
Tahıl	100 g	70-130

TİAMİN

Tiamin, suda eriyen bir B Vitamini kompleksidir. Makronütrient oksidasyonunda koenzim olarak ve hücrel adenozin tri- fosfat üretiminde fonksiyonları vardır. Memeliler tiamin biyosentez edemezler veya tiamini önemli derecede depolayamazlar. Tiamin eksikliği büyük oranda nöroloji (kuru beriberi) veya kardiyovasküler (yaş beriberi) hastalığı olarak ortaya çıkar. **Tiamin eksikliğine bağlı kalp hastalığı sodyum ve su retansiyonuyla, periferik vazodilatasyonla ve miyokardiyal yetmezlikle karakterizedir.**

Konjestif kalp yetersizliği hastalarında tiamin eksikliği gelişmesi riskini arttıran sayısız faktör bildirilmiştir. Bunlar, idrarla tiamin atımına neden olan diüretikler, şiddetli kalp yetersizliği, malnütrisyon, ilerleyen (artan) yaş, sık sık hastaneye yatma şeklindedir. Konjestif kalp yetersizliği hastalarında tiamin eksikliği prevalansının %3'den %91'e (2, 5, 7, 12, 13) kadar sınıflandırıldığı bildirilmiştir.

Tiamin eksikliği, konjestif kalp yetersizliğinin semptomlarından biri olarak bildirilir ve bu nedenle var olan kalp yetersizliğini kötüleştirir. Tiamin eksikliğinin konjestif kalp yetersizliği hastalarında daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Diüretikler vücuttaki tiamin düzeyini azaltabilirler.

80 mg furosemid alan hastalar için tiamin süplemantasyonu, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunu ve semptomlarını iyileştirmiştir.

Diüretik alan kronik kalp yetersizliği hastalarının tiamin durumu tayin edilmelidir, diyetle tiamin alımı veya süplemantasyonu sağlanmalıdır.

Tiaminin en zengin kaynakları bitkilerin tohumlarıdır. Buğday, bulgur, nohut, mercimek, fasulye, badem, ceviz, kabuklu pirinç tiaminin zengin kaynaklarıdır.

KRONİK KALP YETMEZLİĞİNDE NÜTRİSYONUN ÖNEMİ

Son yıllarda araştırmaların çoğu kronik kalp yetersizliğinde ilaç tedavileri ve cihazlar (implantable defibrilatörler ve resenkronizasyon) üzerinde yoğunlaşmıştır. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar ve özellikle nütrisyon daha az dikkate alınmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda artan oksidatif stresin, kronik kalp yetersizliğinin patogenizinde yer alabileceği fark edilmiştir.

Diyetle oksidatif stres arasında yakın bir bağlantı olduğu aşikardır. Vücudumuzun temel antioksidan direncini esansiyel nütrientlerden elde ettiğini biliyoruz. Bunun anlamı esansiyel nütrientleri gıdalarla elde etmek zorunda olduğumuzdur.

Diyetle yüksek sodyum alımının genellikle zararlı olduğu kabul edilmesine rağmen kardiyak yetersizliklerde diyetin diğer sonuçları hakkında, genel nütrisyon ve mikronütrientler (örneğin; vitaminler ve mineraller) göz önünde tutulursa çok az şey bilinmektedir. Kronik kalp yetersizliğinde (kronik kalp yetersizliğinin asıl nedeni olan) koroner kalp hastalığının geleneksel risk faktörlerini tedavi etmenin ve düzenli olarak taramanın (örneğin; yüksek kan basıncı ve kolesterol gibi, çünkü bunlar sendromları artırır) yanında **kronik kalp yetmezliğinde malnütrisyonu ve spesifik mikronütrient eksikliklerini tanımak ve doğrulamak önemlidir.**

Witte, aşikar kronik kalp yetersizliği hastalarında mikronütrient süplemantasyonunun etkilerini test eden çift- kör deneyin sonuçlarını raporlamıştır. Bazı aşikar kısıtlamalara (küçük örneklem grupları, bu hastalarda malnütrisyonun derecesini ölçen biyolojik ölçümlerinin olmaması ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesinin olmaması) rağmen bu bilgiler fazlasıyla ciddiye alınmadır. Aslında kronik kalp yetersizliği hastalarında kontrollü olarak yapılan ilk diyetel deney budur ve araştırmacı sol ventrikül üzerinde önemli etkiler raporlamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda yaşam kalitesi görünür bir şekilde arttırılmıştı.

Araştırmacı tek bir ajandan ziyade mikronütrientlerin bir kokteyli (karışımını) kullandıklarını vurgulamıştır. Aslında nütrientler ilaç değildir ve son zamanlarda belirtildiği gibi “ beslenme farmakoloji” değildir. Bu çok önemlidir çünkü birkaç durum (tiamin eksikliği gibi) dışında, nütrisyonel yaklaşım zorunlu olarak multifaktörleri içerir, ve çoğu nütrient sinerjik etkileri vasıtasıyla biyolojik olarak aktiftir.

Witte'nin deneylerinde ileri sürdüğü potansiyel faydalı bir mekanizma oksidatif stresin azalmış olmasıydı. Karışımları (kokteyleri) çinko, selenyum, A Vit. C Vit,

E Vit ve koenzim Q 10 gibi antioksidanları içeriyordu. Mikronütrientlerin sağlık için hayati önemleri olduğu şu zamanda tamamıyla kabul edilmektedir. Antioksidanların direkt etkileri (örneğin; C Vit ve E Vit) olabilir veya antioksidan enzimlerin komponentleri gibi davranır, süperoksit dismutazın içindeki çinko ve gulitasyon-peroksidazın içindeki selenyum gibi. Şu sıralarda yaygın olarak antioksidanlardan oluşan bir diyetin (yüksek dozda olmayan süplemantasyon) kronik kalp yetersizliğinin iyileşmesinde rolü olduğuna inanılıyor. (fakat halen nedensel olarak ispatlanmamıştır). Örneğin, klinik ve deneysel çalışmalar der ki kronik kalp yetersizliği serbest radikal formasyonunun artmasıyla ve antioksidan direncin azalmasıyla ilişkili olabilir.

Azalmış antioksidan direnç, fazlaca kullanılan spesifik mikronütrientlerin diyetle yetersiz alımı veya geri dönüşümünün ve yenilenmesinin yeterli olmayışının sonucudur. Önemli bir noktada spesifik nütrientlerin eksikliklerinin kronik kalp yetersizliğine sebep olup olmadığı veya en azından agrave edip etmediğidir. Kronik kalp yetersizliği hastaları içinde bu tür eksikliklerin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yorumlar sadece insana ait verilerle kısıtlıdır, buna rağmen, şunu söyleyebiliriz ki örneğin magnezyumun düşük olması sıklıkla kronik kalp yetersizliğinin prognonuzunun zayıf olması ile ilişkilidir ve magnezyum seviyelerinin düzeltilmesi kardiyak fonksiyonda düzelmeye yol açar. Bir başka örnek, kronik kalp yetersizliği hastalarında düşük serum düzeyi ve yüksek üriner çinko seviyeleridir. Bu durum diüretik ilaçların etkisi olabilir, fakat bu şartlarda çinko süplemantasyonunun klinik etkisi üzerine elde mevcut veri yoktur. Aynı zamanda selenyum eksikliği, mutlak iskemik olmayan kronik kalp yetersizliği sedromlarının etiyolojisinde major bir faktör olarak tespit edilmiştir, özellikle topraklarında az selenyum bulunan bölgelerde, örneğin: Çin'in doğusunda ve Afrika'nın batısında. Batı ülkelerinde, kötü beslenmiş HIV'li hastalarda ve kronik paranteral nütrisyon alanlarda rapor edilen konjestif kardiyomyopati vakaları antioksidan nütrientlerin (vitaminler- eser elementler) düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. Selenyum eksikliği aynı zamanda peripartum kardiyomiyopati için risk faktörüdür. Çin'de endemik kardiyomiyopati olarak anılan Keshan Hastalığı selenyum eksikliğinin direkt bir sonucu olarak görülür.

Keshan Hastalığı'nda ve başka yerlerde yürütülmüş olan çalışmalardan orta derecede selenyum eksikliğinin bile kronik kalp yetersizliği nedeniyle bilinen (egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi) hastalarda hastalığın klinik şiddetini etkileyebildiğini öğrendik. Bu veriler, doğal antioksidanların kronik kalp yetersizliği üzerindeki etkilerini test eden çalışmaların başlatılmasını güçlü şekilde teşvik ederler.

Witte tarafından tespit edilen mikronütrient kokteyli (karışımı) aynı zamanda B vitaminlerini içeriyordu (ve B6 vitaminiyle etkileşimi olan magnezyum) ve

tedavi grubunun kan seviyeleri önemli ölçüde artmıştı. Bu belki de homosistein seviyelerini düşürmüş olabilir, homosistein negatif inotropik etkisi olan bir aminoasit olarak bilinir, özellikle endotelial fonksiyon üzerindeki etkisinden dolayı araluluculuk yapar. Fakat Witte'nin çalışmasında bu ölçülmemiştir.

Böylece, antioksidan etkilere ilave olarak, Witte tarafından test edilen mikronütrientler homosistein seviyelerini düşürerek sol ventrikül fonksiyonun geliştirilebilirler. Bu çok önemlidir, çünkü sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında kronik kalp yetersizliği hastalarında homosistein düzeyi artmıştır, B6, B9, B12 ve magnezyum seviyelerinin nispeten düşük olması ile ilişkilidir. Multipl marjinal B Vit. eksikliklerini düzeltmek yolu ile homosisteini düşürmek bir çok kronik kalp yetersizliği hastasının tedavisinde anahtar olabilir.

Yakın zamanda yapılan bir epidemiyolojik çalışmanın sonucunda, çok uzun zincirli omega - 3 yağ asitleri (VLC - OM3) alımı kronik kalp yetersizliği riskinin daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. Bu veri, VLC - OM3'ün iyi bilinen kardiyoprotektif (kalp koruyucu) etkisi ile ve VLC - OM3'ün sol ventriküler fonksiyon üzerindeki olumlu etkisini gösteren sayısız çalışma ile aynı çizgidedir. VLC - OM3'ün yağlı balık veya balık yağından veya alternatif olarak sebze prekürsörlerinden (alfa - linolenik asit) yağ asit karbon zincirinin endojen desaturasyonu ile elde edilebilir.

Her halükarda kronik kalp yetersizliği hastalarında beslenme büyük bir risk faktörüdür ve aynı zamanda kronik kalp yetersizliğinin asıl nedeni olduğu için hekimler tedavinin birincil hedefi olarak hastaların beslenme alışkanlıklarını göz önünde bulundurmalıdır. Kronik kalp yetersizliği hastalarının diyetlerini düzenlemek ve gözlemlemek suretiyle major metabolik yollar ve asil diyetel bulgular üzerindeki örtüyü kaldırmak için randomize çalışmaları da içeren daha ileri çalışmalara acil bir şekilde ihtiyaç vardır.

KARDİYAK KAŞEKSİ VE BESLENME

Rozentryt ve ark. küçük, randomize, placebo kontrolü bir çalışmada enteral beslenme desteğinin etkileri üzerinde çalıştılar. 29 kardiyak kaşeksili hastanın hepsi 3:1 şeklinde randomize edildi, 6 hafta boyunca normal diyetlerine 600 kkal/gün enteral destek veya placebo eklendi. Nutrisyonel suplementasyon kesildikten sonra 12 hafta daha hastalar takip edildi. Sadece aktif tedavi alan grupta kilo artışı görüldü (beslenme desteğinden önce: $63,4 \pm 10$ kg, beslenme desteğinden sonra $66,0 \pm 11$ kg, $p=0,01$), 6 dakikalık bir mesafe yürürken (öncesinde: 366 ± 108 m, sonrasında: 433 ± 106 m, $p=0,02$) ve total yağ kütlesi (öncesinde: $15,5 \pm 3$ kg, sonrasında $17,2 \pm 4$ kg, $p=0,007$) olarak kaydedilmiştir.

Balık yağından elde edilen n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle eklenmesi araştırılmıştır. Kalp yeter-

sizliği olan 28 köpek üzerinde yapılan çalışmada kaşektik olan 15 köpek, balık yağı suplementasyonu veya plasebo ile 8 hafta beslenmişlerdir. Plasebo alan grupla karşılaştırıldığında aktif tedavi alan grubun IL-1 seviyeleri düşmüştür ($p=0,02$) ve kaşeksilerinde iyileşme görülmüştür ($p=0,01$). IGF-1'in ($p=0,01$) ve IL-1 ($p=0,02$)'in plazma konsantrasyonlarının sağ kalımla ilişkisi vardır.

Dallı zincirli aminoasitler; löysin, izolöysin ve valin kaşeksinin tedavisinde yararlı bir suplementasyon olarak önerilmiştir. Bu aminoasitler protein sentezini promote ederek ve proteolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirler. Bu özellikle löysin için doğrudur.

OBEZİTE VE KALP HASTALIKLARI

Şişmanlık vücuttaki yağ miktarının istenenden (ideal den, optimumdan) fazla olması olarak tarif edilebilir. İdeal veya istenilir olma kriteri cins, yaş ve boya göre ortalama en uzun ömür beklentisine sahip olmaktır. Obezite, vücutta aşırı yağ birikmesi olarak da tanımlanabilir.

Günümüzde obezitenin tarifinde, derecelendirilmesinde, izlenmesinde yaygın olarak BMI (Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi) kullanılmaktadır. Hesaplanması kolaydır, boy ve ağırlıktan doğrudan BMI'yı veren tablolar, diskler ve cetveller de yaygındır. BMI kilo cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile bulunur.

$$[BMI = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}]$$

Dünya sağlık örgütünün (WHO) BMI'yı kullanarak şişmanlığı derecelendirerek sınıflandırma sistemi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu sınıflandırmada pre-obez ve sınıf I, II, III obezler "kilo fazlalığı" başlığı altında toplanmıştır ve kilo fazlalığı eşiği BMI ≥ 25 olarak belirlenmiştir. Yaygın olarak 20-24,9 arası normal kabul edilmekte 25-29,9 arası (WHO'ya göre pre-obez) toplu veya fazla kilolu, 30-34,9 arası 1. derece obez, 35-39,9 arası 2. derece obez, ve >40 durumu 3. derece veya morbid obez olarak ifade edilmektedir.

TABLO 7. WHO'ya Göre Erişkinde Kilo Fazlalığı ve Obezite Sınıflandırması

Kategori	BMI (kg/m ²)	Hastalık Eşlik Etmesi Riski
Düşük kilolu	$<18,5$	Düşük
Normal ağırlık	$18,5-24,9$	Genel ortalama
Kilo fazlalığı	≥ 25	
Pre-obez (toplu)	$25-29,9$	Az artmış
Obez sınıf 1	$30-34,9$	Orta artmış
Obez sınıf 2	$35-39,9$	Ciddi olarak artmış
Obez sınıf 3	>40	Çok ciddi

Şişmanlığın boy ve ağırlığın bir fonksiyonu olarak belirlenmesi ve derecelendirilmesi vücuttaki yağ miktarını ancak dolaylı olarak yansıttığı için eleştirilebilir. Vücuttaki yağ miktarını ve dağılımını doğrudan gösterebilen başka yöntemler de vardır, ancak bu yöntemler genellikle pahalı ve zaman alıcıdır. Ayrıca prospektif ve geniş çalışmaların hemen hepsi boy ve kilo parametreleri esas alınarak yapılmıştır, bilgilerimiz, öngörülerimiz, hedeflerimiz bu çalışmaların verilerine dayanmaktadır.

Vücuttaki yağın toplam miktarı kadar dağılımı da riskler açısından önemlidir. Karında, visceral organlar çevresinde ve gövdede deri altında aşırı yağ birikmesi (abdominal obezite, android obezite, elma tipi şişmanlık), gluteal bölgelerde deri altına aşırı yağ birikmesi ile karakterize obeziteye (ginoid obezite, armut tipi şişmanlık) göre özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve diabet açısından çok daha fazla risklidir. Obezitenin morfolojik tiplendirmesi yaygın olarak bel çevresi ölçümü ile yapılır. Bel çevresi kosta yayının alt kenarı ile crista iliaca superior'ların ortasından ölçülür. Erkeklerde 92 ve kadında 84 cm'in üstündeki değerler obezitenin başlama sınırı olarak kabul edilebilir. Erkeklerde 102 cm ve kadında 88 cm'in üstündeki bel çevresi hastalıklar için riski belirgin olarak arttırır. Obezitenin morfolojik tipini belirlemek üzere başlangıçta çok yaygın kullanılan bel çevresinin kalça çevresine oranlaması ise sadece bel çevresinin ölçülmesinin de yeterli fikir verdiğinin gösterilmesi ile daha az başvurulan bir yöntem haline gelmiştir.

Obez hastalarda sol ventriküler hipertrofi yaygındır ve bazılarının derecesi sistemik hipertansiyonla ilgilidir. Ancak obezitenin derecesine bağlı olarak sol ventriküller hacminde ve fonksiyonunda hipertansiyon olmasa dahi anomali meydana gelebilir. Obez kişilerde hipertansiyon görülme sıklığı, normal kilolulara kıyasla 3 kat daha fazladır.

Sistemik hipertansiyonda artan vuruş hacmi ve kardiyak output'a ek olarak sol ventriküler hacim ve duvar basıncı da genellikle artar. Sol ventrikülün hipertrofisi hem konsantrik hem de eksantriktir ve diyastolik disfonksiyon ortakdır. Obezite mevcutsa ancak sistemik hipertansiyon yoksa sol ventriküler hacim sıklıkla artar, fakat duvar basıncı çoğunlukla normal kalır. Ancak obez hastalarda hipertansiyon olmasa da görülen diyastolik disfonksiyona ek olarak vuruş hacmi ve kardiyak output artar. Sol ventriküldeki bu değişikliklerin obez hastalarda görülen ani ölümlerle ilişkisi vardır.

Obezitede aynı zamanda sağ kalptede değişiklikler meydana gelir. Patofizyoloji obstrüktif uyku apnesi ve / veya obezite hipoventilasyonu sendromu ile ilişkilidir, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküler hipertrofi, dilatasyon, progresif disfonksiyon ve en sonunda yetmezlik meydana gelir.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda sodyum kısıtlaması ve vücut ağırlığındaki küçük azalmalar ventriküler fonksiyonu ve oksijenizasyonu önemli derecede iyileştirebilirler. Bazı çalışmalar, obezite nedeniyle gas-

trointestinal operasyon geçiren kişilerin ve insüline bağımlı olmayan diyabetik hastaların daha fazla kilo kaybettiklerinde hem kardiyovasküler mortalitelerinin hem de total mortalitenin azaldığını ileri sürmüştür. Gastrointestinal operasyon geçiren obez kişilerin vücut ağırlıkları azaldığında insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus görülme sıklığı da düşmüştür. Böylece obez hastalar için kilo vermenin, koroner kalp hastalıkları, konjestif kalp yetersizliği ve potansiyel kalp hastalıklarından korunmada yararlı etkileri olduğu görülmüştür.

Obezitenin tedavisi, obezitenin derecesine ve komorbiditelerin varlığına bağlıdır, örneğin, konjestif kalp yetersizliği, dislipidemi, hipertansiyon, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve obstrüktif uyku apnesi. Hayat boyu BMI < 25 olarak sürdürülmesi tavsiye edilir. BMI'ı 25-30 arası olan hastalar için, diyet ve egzersizi de içine alan hayat tarzı değişiklikleri uygundur. Diyetlerinin kalorileri düşürülmelidir. Diyetteki yağ oranı %30'dan düşük olmalıdır. Hızlı kilo kaybına gerek olduğunda, örneğin, şiddetli biventriküler kalp yetersizliğinde, daha ciddi kalori kısıtlaması, örneğin ≤800 kalori/gün, en az 0,75 g/kg iyi kalite protein kullanılabilir. Çok ivedi olmayan kilo kayıplarında haftada 0,45 kg kilo kaybı uygundur. Bu oranda bir kilo kaybı için günlük 400 kalori azaltılması gereklidir.

Fiziksel aktivitedeki değişikliklerin vücut ağırlığına ve kompozisyonuna çeşitli etkileri vardır. Günlük rutin-deki basit değişiklikler bile, örneğin uzak bir yere park etmek, asansör yerine merdiven kullanmak bile etkili olabilir.

DIABETES MELLİTUS'LU HASTANIN BESLENMESİ

Tip 2 diabetes mellitus'lu hastaların çoğu diabet ortaya çıktığı zaman aşırı kiloludur. İlk hedef hastayı ideal kilo aralığına kavuşturmadır. Beslenme eğitimi, davranış tedavileri, fiziksel aktivite önemli faydalar sağlayabilir. Obez olmayan erişkin hastalara da vücut ağırlığını düzenli olarak belirli aralarla izlemesi gerektiği öğütlenir.

Protein alımı genellikle genel popülasyondaki gibi düşünülür, günlük enerjinin %10-20 si proteinden gelecek şekilde diyet düzenlenir. Hastanın diyetinin düzenlenmesi sırasında günlük protein alımının 0.8 g / kg / günü aşmamasına dikkat etmek gerekir. Mikroalbüminüri beliren veya hipertansiyonu olan hastalarda bunu 0,6 g / kg / gün sınırına çekmek doğru olur. Hayvansal kaynaklı protein / bitkisel kaynaklı protein oranı 2: 1 gibi olmalıdır. Hayvansal kaynaklı etlerden balığın tüketilmesine önem verilmesi sağlık için yararlı olan omega – 3 poliansatüre yağ asitlerinin de alınmasını sağlayacağı için iyi bir seçim olur.

Diabetik hastaların günlük enerji gereksinimlerinin yarısı karbonhidratlardan gelecek şekilde düzenlenir. Aşırı karbonhidrat hipertrigliseridemi ve HDL – Ko-

lesterol düzeyindeki düşme eğilimini arttırır. Glisemi iyi kontrol edilmezse ve HbA1c istenilir düzeye çekilmez ise diabetik dislipidemi (hipertrigliseridemi ile birlikte HDL kolesterol düşüklüğü) ortaya çıkacaktır.

Diabetik hastanın günlük beslenmesinde öğün sayısı ve zamanlama çok önemlidir. Hastanın günlük beslenmesi 6 öğün; 3 ana ve 3 ara öğün olarak düzenlenmelidir.

1600 Kalorilik Diabetik Diyet Örneği

KAHVALTI:

Şekersiz çay
2 ince dilim az yağlı peynir (60 gr)
2 ince dilim tam buğday unu ekme
Domates, salatalık, yeşillik

ARA ÖĞÜN:

1 porsiyon meyve (100 gr)
Yarım su bardağı az yağlı süt (100 gr)

ÖĞLE:

1 kepçe çorba
1 tabak (6 çorba kaşığı) sebze yemeği
Yarım su bardağı az yağlı yoğurt (100 gr)
Salata
2 ince dilim tam buğday unu ekme (50 gr)

ARA ÖĞÜN:

1 ince dilim az yağlı peynir (30 gr)
1 ince dilim tam buğday unu ekme (25 gr)
1 porsiyon meyve (100 gr)

AKŞAM:

3 köfte büyüklüğünde et/tavuk/balık (100 gr)
1 tabak (6 çorba kaşığı) sebze yemeği
Salata
2 ince dilim tam buğday unu ekme (50 gr)
1 porsiyon meyve

ARA ÖĞÜN:

1 su bardağı az yağlı süt (200 gr)
1 porsiyon meyve (100 gr)

Günlük 3 tatlı kaşığı (15 gr) bitkisel sıvı yağ ve zeytin-yağı yemeklerde tüketilecektir.

1400 Kalorilik Zayıflatıcı Diyet Örneği

KAHVALTI:

Şekersiz çay
2 ince dilim az yağlı peynir (60 gr)
2 ince dilim tam tahıllı ekme (50 gr)
Domates, salatalık, yeşillik

ARA ÖĞÜN:

1 porsiyon meyve (100 gr)

ÖĞLE:

3 köfte büyüklüğünde et, tavuk, balık (100 gr)
1 tabak (6 çorba kaşığı) sebze yemeği
Salata
2 ince dilim ekme (50 gr)

ARA ÖĞÜN:

1 porsiyon meyve (100 gr)

AKŞAM:

1 kepçe çorba
1 tabak (6 çorba kaşığı) sebze yemeği
Salata
1 su bardağı az yağlı yoğurt (200 gr)
2 ince dilim ekme (50 gr)

ARA ÖĞÜN:

1 porsiyon meyve (100 gr)
1 su bardağı az yağlı süt (200 gr)

Günde 3 tatlı kaşığı (15 gr) bitkisel sıvı yağ ve zeytin-yağı yemeklerde tüketilecektir.

1000 Kalorilik Zayıflatıcı Diyet Örneği

KAHVALTI:

Yarım su bardağı az yağlı süt (100 gr)
1 ince dilim az yağlı peynir (30 gr)
2 ince dilim tam buğday unu ekme (50 gr)
Domates, salatalık, yeşillik

ARA ÖĞÜN:

1 porsiyon meyve (100 gr)

ÖĞLE:

2 köfte büyüklüğünde et, tavuk, balık (60 gr)
1 tabak (6 çorba kaşığı) sebze yemeği
Salata
Yarım su bardağı az yağlı yoğurt (100 gr)
1 ince dilim tam buğday unu ekme (50 gr)

ARA ÖĞÜN:

1 porsiyon meyve (100 gr)

AKŞAM:

1 tabak (6 çorba kaşığı) sebze yemeği
Salata
Yarım su bardağı az yağlı yoğurt (100 gr)
2 ince dilim tam buğday unu ekme (50 gr)

Günde 2 tatlı kaşığı (10 gr) bitkisel sıvı yağ ve zeytin-yağı yemeklerde kullanılacaktır.

EKLER

Bazı Besinlerin Aminoasit İçerik ve Tipleri

Esansiyel Aminoasit	Peynir, yumurta, süt, et	Mısır	Tahıl	Baklagiller	Tam taneli hububatlar	Ceviz, Fındık, Tohum yağları, soya fasülyesi	Susam ve ayçiçeği yağı	Yer fıstığı	Yeşil yapraklı sebzeler
Metionin			×	-	×	-	×	-	-
İsolösin	×								
Lösin	×								
Lizin	×	-	-	×	×	×	-	-	
Fenilalanin									
Treonin	×	-	-	×	-	×		-	
Triptofan		-		-			×		
Valin	×								

Tablo Mahan, LK. ve Escott-Stump, S. (2004) . Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy (11th ed.) Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier (USA).’dan alınmıştır.

X : Yüksek miktarda aminoasit içeren

- : Düşük miktarda aminoasit içeren

Boşluk alanlar: Genel olarak iyi dengeli aminoasit içeren

Besin Gruplarının Yağ Asidi Dağılımı

Yağ Asidi	Etler, Kümes Hayvanları, Balık (%)	Yağlar ve Sıvıyağlar (%)	Süt Ürünleri (%)	Baklagiller, Fındık, Ceviz (%)	Yumurta (%)
SFA	39	34	20	2	2
MUFA	35	48	8	4	2
PUFA	18	68	2	6	2

Tablo Mahan, LK. Ve Escott-Stump, S. (2004) . Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy (11th ed.) Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier (USA).’dan alınmıştır.

SFA: Sature (doymuş) yağ asidi

MUFA: Monounsature (tekli doymamış) yağ asidi

PUFA : Poliunsature (çoklu doymamış) yağ asidi

Esansiyel Yağ Asitlerinin Doğal Kaynakları

Esansiyel Yağ Asidi	Kaynak Gıdalar
Linoleik Asit	Bitkisel yağlar (ayçiçeği yağı, soya yağı, susam yağı, mısır yağı v.s.
GLA (gamma-linoleik asit)	Eşek otu (evening primrose) yağı, kuş üzümü, siyah fenk üzümü yağları
Linolenik Asit	Soya yağı, fındık ve ceviz yağları, keten tohumu yağı, buğday ruşeymi
EPA ve DHA (w-3 yağ asitleri) (Eicosapentaenoic ve docosahexaenoic acid)	Balıklar, diğer deniz ürünleri yağları

Tablo Sencer Ergin, Orhan Yusuf: Beslenme.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.’den alınmıştır.

Bazı Gıdaların Çinko İçerikleri

GIDA	PORSİYON	ÇİNKO İÇERİĞİ (mg)	YÜZDESİ
Beyaz ekmek	1 dilim	0,17	1-5
Çavdar ekmeği	1 dilim	0,38	1-5
Makarna	1 tabak	0,74	1-5
Dana, koyun eti	100 gr	4-6	25-40
Tavuk, göğüs	100 gr	1,05	5-12
Tavuk but eti	100 gr	1,75	10-24
Hindi, siyah et	100 gr	3,80	25-39
Hindi, beyaz et	100 gr	1,73	10-24
Dana karaciğeri	100 gr	4,20	25-39
Balık eti	100 gr	0,4-0,5	1-5
Midye- istiridye	100 gr	20-40	100
Karides	100 gr	3,5-4	24-29
Sebzeler, pişmiş	200 gr	0,5	1-5
Bezelye, pişmiş	200 gr	1,9	10-24
Meyva	100 gr	0,05	1
Fındık-fıstık	100 gr	2-2,5	20-30
Süt	1 bardak	0,9	5-12
Yumurta	1 adet	0,55	1-5
Portakal suyu	1 bardak	0,13	1-5

Tablo Sencer Ergin, Orhan Yusuf: Beslenme. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.'den alınmıştır.

Bazı Gıdaların Karbonhidrat İçeriğine Örnekler

GIDA	PORSİYON	KARBONHİDRAT (g)
Süt	1 bardak (200ml)	12
Dondurma	1 bardak	28
Tereyağı	1 çorba kaşığı	-
Kahve kreması	1 çorba kaşığı	0,5
1 dilim taze kaşar	30 gr	0,5
Tavuk ve hindi eti	100 gr	-
Dana ve koyun eti	100 gr	-
Balık eti	100 gr	-
Ekmek	1 dilim	15 gr
Prinç (pişmiş)	½ bardak	15 gr
Patates (fırınlanmış)	1 orta boy	15 gr
Meyva suları (saf)	½ bardak	10 gr
Elma, portakal, şeftali, armut	1 adet	10 gr
Çilek	1 bardak	10 gr
Pişmiş kuru fasülye, nohut, mercimek	½ bardak	15 gr
Süt (tam yağlı)	1 bardak	12 gr
Süt (yağsız)	1 bardak	10 gr
Şeker	100 gr	99,5 gr

Tablo Sencer Ergin, Orhan Yusuf: Beslenme. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.'den alınmıştır.

Bazı Besinlerin Protein İçeriği

Besin	Miktar	Protein(gr)
Yumurta	1 adet	6,3
Beyaz peynir	40 gr	6,5
Kaşar ve benzeri peynirler	30 gr	7
Süt, yağlı	200 ml	8,1
Süt, yağı alınmış	200 ml	8,4
Tereyağı	1 tatlı kaşığı	0,12
Sıvı yağlar ve margarin(sütsüz)	1 yemek kaşığı	0,00
Mayonez	1 yemek kaşığı	0,05
Beyaz ekmek, su oranı %35-40	40 gr	3
Esmer ekmek, tam buğdaydan	40 gr	3,3
Buğday unu	25 gr	3-3,5
Çavdar unu	25 gr	2,5-3
Yulaf unu	25 gr	3,5-3,7
Makarna, haşlanmış	100 gr	3-3,5
Et, pişmiş, kol, rosto, biftek v.s.	100 gr	30
Et, ızgara, yağsız veya az yağlı	100 gr	25-30
Kuzu eti, bütünü ile (yağ/et)	100 gr	25
Tavuk göğüs eti, derisiz	100 gr	28-30
Tavuk but, derisiz, fırın	100 gr	25-28
Hindi, pişmiş, koyu kısmı	100 gr	30
Hindi, pişmiş, açık renk kısmı	100 gr	32
Çeşitli balıklar	100 gr	29
Fasülye, mercimek v.s. pişmiş	200 gr	7-8
Bezelye, haşlanmış	100 gr	3,5-4
Prinç, haşlanmış	100 gr	2
Patates	1 orta boy	1,5
Fındık, Fıstık, ceviz	20 gr	3-4
Muz	1 adet	1,2
Elma, soyulmuş	1 orta boy	0,19
Portakal	1 adet	1,2
Bal, süzme	1 tatlı kaşığı	0,16
Dondurma, sütlü, kremalı	100 gr	2,5
Reçeller, hazır	1 tatlı kaşığı	0,1
Şekerler, beyaz, esmer, toz, kesme	1 tatlı kaşığı	0,00

Tablo Sencer Ergin, Orhan Yusuf: Beslenme.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.'den alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mahan, LK. ve Escott-Stump, S. (2004). Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy. (11th ed.). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier (USA).
2. Sencer, E. ve Orhan, Y. (2005). Beslenme. İstanbul: İstanbul Medical Yayıncılık Ltd. Şti.
3. Paul S, Sneed NV. Strategies for behaviour change in patients with heart failure. *Am J Crit Care*. 2004 Jul;13(4):305-13.
4. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, Pastoris O. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1218-23.
5. Aquilani R, Opasich C, Gualco A, Verri M, Testa A, Pasini E, Viglio S, Iadarola P, Pastoris O, Dossena M, Boschi F. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct 2.
6. de Logeril M, Salen P, Defaye P. Importance of nutrition in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. doi:10.1093 / eurheartj / ehi 490. september 23, 2005.
7. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, Barr A, Keith ME. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47: 354-361, doi:10.1016 / j.jacc. 2005.08.060 (Published online December 2005).
8. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr*. 2001 Jul; 74(1):6-24.
9. Eckel RH. Obesity and heart disease. American Heart Association Inc. (circulation. 1997;96:3248-3250.)
10. www.capitalhealth.ca/Nutritional Guidelines for Congestive Heart Failure.
11. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurion R, Rabinson A, Omran AS, Jeejeebhoy KN. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1352 – 6.
12. Vieth R, Kimball S. Vitamin D in congestive heart failure. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 83, No. 4, 731-732, April 2006.
13. Witte KK, Clark AL. Chronic heart failure and multiple micronutrient supplementation: realistic hope or idealistic conjecture? *Hear Fail Monit* 2005; 4(4): 123-9.
14. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):754-9.
15. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007 Jan 15;73(2):298-309. Epub 2006 Sep 1.

KALP YETERSİZLİĞİNDEN KORUNMA

Kalp yetersizliğinden korunma, toplumsal düzeyde ele alınması gereken ve bu alanda ciddi sağlık politikalarının geliştirilmesinin zorunlu olduğu, hem tıbbi meslek kuruluşlarının hem de Sağlık Bakanlığının çalışmalarının koordineli yürütülmesi icap eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Maalesef ülkemizde var olan ve halende devam eden, kişilerin sağlık kaydının tutulmaması sorunu nedeniyle bu konuda sağlıklı ulusal istatistiki verilerimizin oluşturulmaması nedeniyle biz daha çok Avrupa ve Amerikan istatistiklerini kullanmak durumunda kalıyoruz. Aslında bu durum bize, kalp yetersizliği konusunda ulusal verilerimizin oluşturulması ve çalışmalarımızın planlanabilmesi için kalp hastalıkları üzerine araştırmalarını yapan meslek örgütleri ile ulusal sağlık politikamızı belirleyen Sağlık Bakanlığının zaman kaybetmeden birlikte çalışmalar yapması gerektiğini zorunlu kılmaktadır. Amerikan Kalp Cemiyetine göre her yıl Amerikada 550 000 yeni kalp yetersizliği olgusunun bu gruba dahil olduğu söylenmektedir (1). **Yıllık hastaneye yatış oranlarına bakıldığı zaman kalp yetersizliği olgularının en sık tekrarlayan yatış alan hastalar olduğunu söyleyebiliriz.** Amerikan Kalp Birliği verilerine göre Amerikada 2007 yılında kalp yetersizliği olguları için yapılan sağlık harcamalarının **33 milyar dolardan** daha fazla olduğu görülmektedir (1).

Altta yatan patofizyolojik mekanizma ve etyolojik nedenlerin karmaşıklığı kalp yetersizliği için net bir tanımlamayı mümkün kılmamaktadır. Bununla birlikte kalp yetersizliği farklı yollarla ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. **Temelde kalp yetersizliğinde altta yatan mekanizma akut veya kronik kardiyak yaralanma olup, risk faktörlerinin sıkı kontrolü, kısa aralıklarla klinik muayene ve takip ile bu ölümcül halk sağlığı sorunu kontrol altına alınabilir.** Bunu yapan gelişmiş ülkelerde dahi yinede sağlık alanındaki tanısız ve tedavi edici ilerlemeler ve demografik nedenlerden ötürü kalp yetersizliği epidemisi her geçen gün büyümeye devam etmektedir. Bu tabloda **akut miyokard infarktüsü (MI) tanısı ve tedavisindeki gelişmeler, ilerleyen dönemde de bu hastaların kalp yetersizliği tanısını almaları epidemisinin büyümesinde önemli bir faktör olarak ortaya**

çıkılmaktadır. Bununla birlikte popülasyondaki yaşlanma ve gelişmişlikle birlikte kardiyovasküler hastalık sıklığındaki artışın kalp yetersizliği sıklığında artırdığını biliyoruz. Sıklıktaki bu denli artışla birlikte yalnızca tedavi etmenin yeterli olmadığı, tüm diğer klinik durumlarda olduğu gibi kalp yetersizliğinde de önleyici ve korunma yaklaşımlarının önemini vurgulamakta büyük yarar var (2).

• Kalp yetersizliğinden korunma hedeflerine ulaşılabilmesi için birden fazla ekibin konuyla ilgili ve ekip ruhu içinde birlikte çalışmalar yapması gerekir. Bu ekipler; genel pratisyenler, aile hekimleri ve kardiyologlar, epidemiyolojik çalışma yapan klinik araştırmacıların yanı sıra ulusal sağlık yatırımlarını ve yapılanmasını planlayan Sağlık Bakanlığı çalışanlarından oluşmalıdır. Bu ekiplerin koordineli çalışmaları ile gerçek anlamda kalp yetersizliğinden korunma konusunda başarı yakalanabilir. Şunu kabul etmemiz gerekir ki kalp yetersizliği ciddi bir sağlık sorunudur. **Framingham araştırmacılarına göre 40 lı yaşlarda kalp yetersizliği gelişme riski erkeklerde %21 kadınlarda ise %20 dir** (3). Bu riskin önemli bir kısmının MI den bağımsız olduğunu, ispatlanmış miyokard infarktüsü geçirmeyen popülasyonda aynı yaş grubunda kalp yetersizliği gelişme oranının sırasıyla %11 ve %15 olduğunu ve bu olgularda yaşam beklentisinin kan basıncı düzeyi ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (3). Bir başka çalışma grubunun araştırmalarına göre amerikada kalp yetersizliği mortalitesinde bir azalma eğilimi olduğu ancak bununla birlikte kalp yetersizliği sıklığında ise belirgin bir artış eğilimi olduğu söylenmektedir (4). Aynı araştırmacı grubunun 1996-2000 yılları arasını kapsayan değerlendirmelerinde her 10 000 kişide erkeklerde 38 kadınlarda ise 29 kişinin kalp yetersizliğinden muzdarip olduğunu, mortalite oranının ise 1979-1984 yılları arasında %57 iken 1996-2000 yıllarında %48 e düştüğünü, erkeklerde mortalite azalmasının kadınlara göre daha fazla olduğunu saptamışlardır (4). Framingham araştırmacıları da yapmış oldukları yaşam beklentisi analizlerinde 1950 -2000 yılları arasında kalp yetersizliğinden ölüm oranının her iki cinsiyette de giderek azaldığını, her dekatta (10 yıllık periyot) %12 mortalite risk azalması olduğunu

bulmuşlardır (5). Kanadalı araştırmacılar da benzer şekilde özellikle 65 yaş üstü kalp yetersizliği tanısıyla hastaneye yatış alan olgularda 1 yıllık mortalitede düşme olduğunu vurgulamışlardır (6).

Kalp yetersizliği sıklığı artışında belkide kabul edilmesi gereken en önemli faktörün genel nüfustaki yaşlanma oranı olduğudur. Amerikada 2000 yılında yaşlı nüfus dediğimiz (65 yaş üstü) kesimin 35 milyon iken 2030 yılında sayının 70 milyonu geçeceği öngörülmektedir (7). Kalp yetersizliği olgularının yaşlanma ile birlikte yaşa paralel sıklığının arttığı ve genel nüfusta sıklığının oransal azalmasına rağmen toplam sayının artışının da nüfustaki yaşlanmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Her ne kadar ülkemiz için sağlıklı verilere sahip olmasakta bizim ülkemiz içinde Amerikadaki oransal değişimin gelişmekte olan bir ülke olarak kabul edilebileceğini kabul etmek yanılıya yol açmayacaktır.

Nüfustaki yaşlanmaya paralel olarak kalp yetersizliği sıklığının artması beraberinde kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatışlarda da 1990 lı yıllardan günümüze nerdeyse 2 kat artışı getirmiştir. Bu artış oranı tüm ırklarda benzer iken kalp yetersizliği oranı özellikle siyah ırkta daha yüksektir. Avrupa'da yapılan Rotterdam çalışmasında, kalp yetersizliği gelişme riskini 55 yaş popülasyonunda erkekler için %33 kadınlar için %28.5 saptanmıştır (11). **Birçok araştırmacıya göre kalp yetersizliği orta yaşlarda akut ataklarla, kronik devam eden klinik sendrom olarak kabul görmektedir.** Kronik seyir nedeniyledir ki önümüzdeki yıllar içinde Dünya nüfustaki yaşlanma ile birlikte kalp yetersizliği sıklığı da buna paralel artacaktır. Gelişmiş olan ülkeler kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan sağlık sorununu fark etmiş olup gerekli önlemleri almaya başlamışlarken bizim gibi gelişmekte olan ülkeler için ise bu halk sağlığı epidemisi önümüzdeki yıllarda çığ gibi büyüyen ciddi mortalite ve morbidite nedeni olarak çok büyük sağlık sorunu olarak karşımıza çıkacak ve büyük sağlık harcamalarına yol açacaktır. Oysaki bu aşamalara gelmeden kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan sağlık sorununu korunma yöntemleri ile küçültülebiliriz.

Kalp yetersizliğinde önceleri New York Heart Association (NYHA) klinik sınıflaması (clas I-II-III-IV) kullanılırken, American Heart Association (AHA) klinik-patofizyolojik yeni bir sınıflama (stage A-B-C-D) yapmıştır. **AHA'nın yapmış olduğu yeni sınıflama da stage C ve D daha çok semptomatik ve klinik kalp yetersizliği tanısını almış olgular olup tedavi ağırlıklı olarak semptomlara yönelik iken stage A ve B kalp yetersizliği semptomunun olmadığı ancak patafizyolojik olarak kalp yetersizliği zemininin olduğu olgulardır ki bu olgularda yapılan tedaviler ve alınan önlemlerde kalp yetersizliğinden korunmaya yöneliktir.** Klinik pratikte kalp yetersizliği denince daha çok akla sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyonu gelmektedir.

Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olduğu halde hastalarda kalp yetersizliği patafizyolojik değişimlerinin olduğu ve korunmaya yönelik girişimlerinde özellikle bu grup hastalarda yarar sağladığı yönündedir.

Kalp Yetersizliğinde Genel Tablo

Kalp yetersizliği epidemiyolojik çalışma sonuçları, risk faktörleri, tanısallık, prognoz, tedavi ve korunmaya yönelik bilgilerimiz çoğunlukla Amerika ve Avrupa menşegli çalışmalara dayanmaktadır. Örneğin Amerikan verilerine göre kişilerin yaşam süreçlerinde kalp yetersizliği gelişme riskinin %20 olduğu, ülkede kalp yetersizliği prevalansının ise 5 milyondan fazla olduğu söylenmektedir (1). Her ne kadar klinik çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarda yaşam beklentisinin arttığını gösterse de kalp yetersizliğinin sıklık ve sorun olma durumunun gelişmiş ülkelerde artarak devam edeceği söylenmektedir. Bununla birlikte klinik çalışmaların kalp yetersizliği olgularında da yaşam beklentisinin daha iyi olduğu yönündeki sonuçları olsada, **mortalite oranının erkeklerde %21 kadınlarda %17 düzeylerinde seyrettiğini unutmamalıyız** (4). Tabii ki bu verilerin Amerika ve Avrupa verileri olduğunda hatırlatalım. Gelişmekte olan ülkeler ve ülkemize ait bu şekilde kesin rakamlar verilmesi söz konusu olmasada var olan bu istatistiki sonuçların ülkemiz açısından uyarlanabileceğini mesleki tecrübemiz bize göstermektedir.

DSÖ ağırlıklı çalışmalarını infeksiyöz hastalıklar üzerine yaparken son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde kronik hastalıklar konusuna eğilmeye başlamıştır. Bunun nedeni kronik dejeneratif hastalıktan dolayı yaşanan sıkıntıların infeksiyon hastalıklarının önüne geçmiş olmasıdır (9). **DSÖ'ne göre 2003 te 16.7 milyon kişi kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölmüştür. Bu tüm ölüm oranları içinde %29.2 lik bir dilimi oluşturmaktadır** (10). Tüm kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin %80'nin gelişmekte olan ülkelerde olduğu, **2010'lu yıllarda gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde en sık ölüm nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkların yer alacağı öngörülmektedir** (10). Aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar önemli bir morbidite nedeni olup 20 milyondan fazla kişinin kalp krizi veya strok nedeniyle sağlıklarının bozulduğu kabul edilmektedir. Bu sonuçlardan dolayıdır ki, epidemiyolojik veriler ve kardiyovasküler hastalık nedenleri elbette sorgulanmalıdır. **Özellikle sanayileşme, kentsel yaşam, sağlıksız diyet, obezite, sigara, sedanter yaşam kardiyovasküler hastalığın epidemik hale gelmesinde önemli risk faktörleri olarak dikkati çekmektedir.** Aynı zamanda bu risk parametrelerinin kalp yetersizliği sıklığında da global bir artışa neden olduğu kabul edilmektedir (11). Hal böyle olunca DSÖ koroner kalp hastalığı ve strok verilerini daha sistematik toplamaya başlamıştır. Ancak kalp yetersizliği ile ilgili veriler henüz sistematik olarak tam anlamıyla incelenememiştir. Özellikle gelişmekte olan

TABLO 1. Kalp yetersizliği değerlendirme. AHA / ACC Kalp Yetersizliği Evrelemesi ve Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Hücrel Patofizyoloji	Ventriküler Remodeling	Ventriküler Disfonksiyon
Yaşlanma			
Hipertansiyon			
Sigara	Hipertrofi	Sol ventrikül:	Sistolik
Dislipidemi	İnfarktüs	Hipertrofi	Diastolik
Diyabet	Apoptozis	Dilatasyon	Herikisi
Obezite	Fibrozis	Herikisi	
Toksinler			
Genetik yapı	Semptomsuz Yapısal Kalp Hastalığı		Semptomatik Kalp Yetersizliği
EVRE A	EVRE B		EVRE C ve D

ülke verilerinin yetersiz olduğu, tüm toplumu yansıtan çalışmaların olmadığı, ancak hastane veya küçük çalışma grubu yayınlarının olduğu gerçeği kabul edilmelidir. Bu nedenledir ki **DSÖ ne göre kalp yetersizliği için buzdağının sadece üstü görülmektedir, görünen kısımda gelişmiş ülke verileridir.** Bu verilerden yola çıkılarak yapılan projeksiyonlarda halihazırda Dünya yüzeyinde 23 milyondan fazla kişinin kalp yetersizliği ile yaşadığı söylenmektedir (12).

Kalp yetersizliğine yol açan nedenlerin öncelik sırası coğrafi dağılım, ve gelişmişlik düzeyine göre yer değiştirebilmektedir. Geri kalmış Afrika toplumlarında enfeksiyöz nedenler ve romatizmal kalp hastalıkları ön planda iken, Asya toplumlarında hipertansiyonun, gelişmiş ülkelerde ise koroner kalp hastalıklarının kalp yetersizliği için ön planda rol oynadığı görülmektedir. Bu tabloya göre kalp yetersizliğinden korunma programları uygulanırken bölgeler ve toplumlar arasında öncelik ve önemlilik sırası değişebilir. **Tablo 1’de de görüldüğü üzere kalp yetersizliğinden korunma yöntemlerinin Evre A ve Evre B hasta gruplarına yönelik olması gerekmektedir.** Evre C ve D grubundaki hastalar ise semptomatik kalp yetersizliği gelişmiş olan olgular olup bu olgularda korunma tedbirlerini uygulamak açısından geç kalınmıştır. Bu olgularda öncelikle semptomlara yönelik tedavi ve beraberinde de korunma olmalıdır. **Evre A grubunda tamamen risk faktörlerine yönelik iyileştirici ve önleyici tedbirler alınması gerekirken Evre B grubunda ise hücrel düzeyde miyokardiyal hasarlanma veya değişimin başladığı ve bu tabloyu geri döndürecek, durduracak veya yavaşlatacak girişimler yapılmalıdır.** Bu bilgiler ışığında kalp yetersizliğinden korunmada aşağıda inceleyeceğimiz hususlara dikkat etmeliyiz.

Kalp Yetersizliği İçin Yüksek Risk Grubunda Olan Hastaların Belirlenmesi

Evre A Kalp yetersizliği olan olguların tespit edilmesi ve kontrol altında tutulmasında ne kadar başarılı isek son dönem kalp yetersizliği olan Evre C ve D kalp yetersiz-

liğine gidişi o kadar başarılı önlemiş oluruz. Bu nedenledir ki burada yer alan risk faktörlerinin taramasını iyi yapmalı ve bu risk faktörlerini mümkün olduğunca sıkı kontrol etmeliyiz. Özellikle hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, uyku apne sendromu gibi risk faktörleri dikkatle irdelenip tedavi edilmelidir.

Major Klinik Risk Faktörleri

Kalp yetersizliği prevalansının yaşla orantılı olarak arttığını biliyoruz (5,13-16). Erkeklerde kalp yetersizliği sıklığının daha fazla olması erkek cinsiyette koroner arter hastalığı sıklığının fazla olmasıyla açıklanmaktadır (15-18). Hipertansiyon koroner arter hastalığı için en önemli risk faktörü iken, aynı zamanda koroner kalp hastalarının kalp yetersizliğine dönüşümünü 2-3 kat arttırabilmektedir (17-18). Miyokart infarktüsü “kardiyak remodeling” ile başlı başına kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörü olup yetersizlik gelişimini 2-3 kat arttırmaktadır (17-18). Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron antagonistleri ve angiotensin II reseptör antagonistleri MI geçiren olgularda kalp yetersizliği hospitalizasyon ihtiyacını ve mortalite oranını kardiyak remodeling üzerine olan etkileri ile azaltmaktadır (19-22). Diyabet tek başına kalp yetersizliği gelişme riskini 2-5 kat arttırabilmektedir ve bu etki özellikle kadınlarda daha belirgindir (18,23).

Diyabet özellikle asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan olgularda kalp yetersizliği gelişimi için önemli bir prediktördür. Öyleki HbA_{1c} düzeyindeki %1 lik artış kalp yetersizliği olgularında hospitalizasyon ve ölüm oranını %8-16 oranında arttırmaktadır (24). **Diyabet kalp yetersizliği predispozisyonunu aterojenik, obezite, sol ventrikül hipertrofisi, koroner mikrovasküler hastalık, endotel disfonksiyonu, otonomik disfonksiyon ve metabolik bozukluklara yol açma etkisiyle arttırmaktadır (25).**

Kalp kapak hastalıklarında kalp yetersizliği sıklığını arttırmaktadır (14,17). Hangi kapak sorumlu olursa ol-

TABLO 2. Kalp yetersizliği risk faktörleri.

Major klinik Risk Faktörleri	Minör Klinik Risk Faktörleri	Toksik Risk Faktörleri
Yaş	Sigara, Dislipidemi	Kemoterapi
Erkek cinsiyet	Uyku bozuklukları	Kokain
Hipertansiyon	Kronik böbrek yetmezliği	NSAID
Sol ventrikül hipertrofisi	Albüminüri, Homosistein	Alkol
Miyokard infarktüsü	Immun aktivasyon (TNF α , IL-6)	Doxazosin
Diabet	Natriüretik peptit	Genetik Risk
Kalp kapak hastalıkları	Anemi	Nukleotit polimorfizm
Obezite	Diyetik risk faktörleri	Morfolojik Risk
	Taşikardi	Solventrikül kitle
	Sedanter yaşam	Diastolik disfonk.
	Düşük sosyoekonomik yapı	

sun hemodinamik yüklenme miyokardiyal disfonksiyona yola açar. Kapaklarda var olan darlık veya yetersizlik durumunun cerrahi veya perkütan tekniklerle giderilmesi bu olgularda kalp yetersizliği sıklığını düşürmektedir.

Obezite pandemisi son zamanlarda üzerine yoğunlaşan kardiyovasküler hastalık major risk faktörüdür (17,18,26). Obezite olgularında ateroskleroz riskin arttığı, nöroendokrin mekanizmalar (natriüretik peptit) ile preload ve afterload yüklenmesi ile kalp yetersizliği gelişimini hızlandırdığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda obezite olgularında uyku bozuklukları ve kronik böbrek hastalıklarında fazla görülmesi yine kalp yetersizliği gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Tablo 2’de kalp yetersizliğinde etkisi ispatlanmış veya henüz hipotez aşamasında olan risk faktörlerinin tamamı verilmiştir.

Minör Klinik Risk Faktörleri

Major risk faktörlerinin yanı sıra kalp yetersizliğine sebep olabilen çok sayıda küçük diyebileceğimiz risk faktörleri de vardır. **Yoğun alkol tüketimi** hem kan basıncını arttırarak hemde miyokard üzerine direkt toksik etkisiyle kalp yetersizliği sıklığını artırabilmektedir (27,28). Bunun yanı sıra hafif veya orta düzeyde alkol tüketimi ise tam aksine kalp yetersizliği sıklığını düşürmektedir (29).

Sigara tüketimi, insülin rezistansı, dislipidemi, diabet, endotel disfonksiyonu, koroner vazospazm, oksidatif stres ve miyositler üzerine olan direkt toksik etkileri ile kalp yetersizliği oluşumunu kolaylaştırmaktadır (2). **Dislipideminin** kalp yetersizliği ile olan ilişkisi koroner ateroskleroza ve miyokard infarktüsüne yatkınlığı arttırmasından bağımsızdır, yoksa bu etkilerinden dolayı kalp yetersizliğini arttırmaktadır net açık değildir (2). Koroner arter hastalığı olan olgularda lipit düşürücü simvastatinle yapılan çalışmada kalp yetersizliği sıklığının %21 düşürüldüğü saptanmıştır (30). Aynı ça-

lışmada total kolesterol HDL kolesterol oranının arttığı olgularda kalp yetersizliği sıklığında paralel olarak arttığı saptanmıştır. Özellikle ileri yaş grubunda artmış **trigliserit** düzeyinin kalp yetersizliği sıklığını arttırdığı saptanmıştır (31). Dislipidemi olgularında sol ventrikül kitlesinin artmış olduğu ve bununla diastolik disfonksiyonla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (31).

Renal yetmezlik tek başına kalp yetersizliği gelişimine neden olabilmekte, özellikle kreatin düzeyi ile bu etkisi paralellik göstermektedir (16,32). Hafif orta düzeydeki renal yetmezlik olgularında asemptomatik kalp yetersizliğinin belirgin hale geldiği çalışmalarla gösterilmiştir. Kronik renal yetmezlik komplikasyonları; anemi, hipertansiyon, arteriel elastisite kaybı, hipervolemik, nöroendokrin aktivasyon, hiperkoagülabilité, endotel disfonksiyonu, proinflamatuar sitokinlerde yükselme, ve homosisteinemi kalp yetersizliği gelişimi ve yetersizlik tablosunun ağırlaşmasına neden olabilir (2,33). **Anemi** tek başına kalp yetersizliği, ileri dönem kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğinde prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir.

Kalp yetersizliği olguları kliniğe **uyku bozuklukları** ile de gelebilmektedir. Bu olguların bir kısmında aslında esas patoloji uyku apne sendromu iken bir kısmında ise sol kalp yetersizliğine bağlı hipoksik ataklardan uyku bozukluğu olmaktadır. Özellikle **apne-hipoksi indeksi >11 olan olgularda kalp yetersizliği sıklığının 2.4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır** (34). Düşük sosyoekonomik yapı, fiziksel aktivitesi sınırlı yaşam, kahve tüketimi, tuzdan zengin diyet, taşikardi atakları kalp yetersizliği riskini arttıran diğer faktörlerdir. Mental stres, depresyon tablosunda da kalp yetersizliği riskinin arttığı saptanmıştır.

Sistemik biyomarkerlerden bazıları kalp yetersizliği gelişme riskini öngörebilmektedir. Mikroalbuminüri, albümin/kreatin oranı >2 mg/dl ise kalp yetersizliğinin 3 kat daha fazla olduğu ve hospitalizasyon sıklığının art-

tiği bildirilmiştir (35). **Albuminüri** renal endotel geçirgenliğinin, mikrovasküler ve makrovasküler hasarın arttığına göstergesidir. Homosistein, insülinlike growth faktör, proinflamatuvar sitokinler, B-tip natriüretik peptid ve C-reaktif protein kalp yetersizliği riskini belirgin arttıran biyomarkerlerdir.

Toksik Risk Faktörleri

Kemoterapötik ilaçlar, doxorubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil gibi ilaçlar miyokardiyal hasarlanma, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetersizliği ve ölüme yol açabilirler (36). Doxorubicin dozunun > 550 mg olan olgularda kardiyotoksitenin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Özellikle diüretiklerle birlikte NSAID kullanan olgularda kalp yetersizliği sıklığının ve hospitalizasyonunun belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (37). Aynı şekilde son yıllarda kullanımı artan **siklooksijenaz-2 inhibitörü** ilaçlarında miyokardiyal hasara yol açarak kalp yetersizliği sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (38). Yine diyabet tedavisinde kullanılan insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar (**troglitazone**) kalp yetersizliğine neden olduğu gerekçesi ile toplatılmıştır. **Kokain** alışkanlığında miyokard infarktüsü ve devamında kalp yetersizliğine yol açabilir.

Genetik Risk Prediktörleri

Ekokardiyografi veya manyetik rezonans incelemelerinde saptanan yapısal değişimler: ventriküler dilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik dolum anormallikleri, asemptomatik sistolik disfonksiyon bariz kalp yetersizliğinin gelişeceği yönünde güçlü prediktörlerdir.

Kardiyomiopati olguları arasında ailesel hikayenin yaygın olduğu bilinmektedir. Özellikle **idyopatik dilate kardiyomyopati olguları arasında ailesel sıklık neredeyse %50 ye yakındır.** Yine mitekondriyal mutasyonlar, kalsiyum bağlayıcı proteinlerde oluşan mutasyonlar gibi çok sayıda ama toplumda az rastlanan genetik bozukluklarda kalp yetersizliği için risk oluşturmaktadırlar (39).

Koroner Arter Hastalığı Tedavisinde İlerlemeler ve Kalp Yetersizliği

Koroner arter hastalıkları kalp yetersizliği gelişimine neden olan major faktördür (16,17). Koroner atakların önlenmesi ile kardiyak myosit rezervi ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunacaktır. Kalp yetersizliğinin önlenmesi için geliştirilmesi gereken asıl stratejinin kalp yetersizliğini kolaylaştıran risk faktörlerinin modifikasyonu üzerine olması gerektiğini daha önce belirtmiştik. **Hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet olgularında; tanı, tedavi ve önleme çabaları kalp yetersizliği sıklığını doğrudan etkiler.** Bu alanda ne kadar başarılı olunursa kalp yetersizliği gelişme oranında o derecede düşürülebilir. Koroner arter hastalığı, diğer aterosklerotik hastalıklar, dislipidemi, hipertansiyon ve diyabet olgularında uygulanacak kardiyovasküler koruyucu ilaçlar; ACE in-

hibitörleri, β -blokerler, antitrombositerler, ve statinlerin semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemeyi önlediğini söyleyebiliriz. Bu nedenledir ki bu ilaçların agresiv uygulanması önerilmektedir. Aynı zamanda bu olgularda yaşam biçimi mutlaka sağlıklı yaşam biçimine dönüştürülmelidir. Alışkanlıkları gözden geçirilmeli, kalp için toksik olan etkenlerden uzaklaştırılmalı, sedanter yaşamdan aktif yaşama çekilmelidir. Yapılan sağlıklı yaşam biçimi düzenlemesi hem mevcut hastalıklarının kontrolündeki başarıyı hemde kalp yetersizliği gelişmesini önleme mücadelesinin başarıya ulaşmasında çok etkili olmaktadır.

Batı ülkelerinde kalp yetersizliğinin en önemli nedeni iskemik kalp hastalığıdır. *New England Journal of Medicine* dergisinde son 20 yıl içinde kalp yetersizliği tedavisine yönelik 44 000 hastayı kapsayan **24 çok merkezli çalışmanın sonucuna göre kalp yetersizliği nedeni olarak %62 oranında koroner arter hastalıkları saptanmıştır** (40). İlk kez AMI geçiren bir olguda 5 yıl içinde kalp yetersizliği gelişme olasılığı 40 – 69 yaş aralığında kadınlar için %12, erkeler için %7 dir. Şayet 70 yaş üzerine bakılacak olursa bu olasılık yüzdeleri sırasıyla %25 ve %22 olmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmaya göre 1999-2006 yılları arasında akut MI sonrası hastane içi konjestif kalp yetersizliği oranının düştüğünü göstermiştir (41). Bu düşüşte en önemli etkenin AMI tedavi yaklaşımlarındaki ilerleme olduğu vurgulanmaktadır. Tüm olgularda mümkünse öncelikli tedavinin perkütan revaskülarizasyon olması ve koruyucu medikasyonun (ACE inhibitör, B-blocker ve aldosterone antagonisti) zaman kaybetmeden başlanması etkili olmuştur. Bu yaklaşım ile miyosit kaybı sınırlanmış, fibrozis ve miyokardiyal remodeling kontrol altına alınmıştır. İskemik kalp hastalığında olduğu gibi periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, ve diyabet olguları da kalp yetersizliği için yüksek riskli olgulardır. Bu olgularda kalp yetersizliğinin gelişmesinin anahtarları var olan asıl hastalıklarının sıkı kontrolünden geçmektedir.

Kronik iskemik miyokard “hiberne miyokard” uzun dönemde tedrici olarak miyokardiyal hasarlanma ile ventriküler fonksiyon kaybına yol açar. Hiberne miyokard sahasında perfüzyonun yeniden sağlanması gerek mekanik gerekse farmakolojik (B-bloker, statin vs) yaklaşımla hiberne alanda kontraktilitenin düzelmesini sağlayabilir. Endotel disfonksiyonu da iskemide önemli bir role sahiptir. Bazı ilaçlar (ACE inhibitör, B-blocker, nitrat, aspirin) endotel disfonksiyonunu iyileştirerek kalp yetersizliği gelişimini önlemede önemli role sahip olmaktadır. Akut ve kronik miyokardiyal iskemi kalsiyum iyon kanallarında bozulmaya yol açarak diyastolik disfonksiyon gelişiminde neden olur.

Miyokard infarktüsü geçiren olguları bekleyen önemli bir sorunda reinfarktüs riskidir. Her infarktüs atağı bir kısım miyokard dokusunun kaybı demek olduğu için reinfarktüs ataklarının önlenmesi gerekir. Reinfarktüs ataklarının önlenildiği ölçüde kalp yetersizliği

gelişme olasılığında düşecektir. Bu nedenledir ki koroner arter hastalığının derecesi ve yaygınlığının tayin edilmesi, uygun mekanik ve medikal tedavinin planlanması, sağlıklı yaşam biçiminin sağlanması istenen hedefe ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Aterosklerozda sekonder korunma (agresiv risk azaltılması, plak stabilizasyonu, endotel fonksiyonunun düzeltilmesi ve ventriküler remodeling gelişiminin önlenmesi) bu olgularda büyük öneme haizdir. Sekonder korunma girişimlerimizde ne kadar başarılı olursak MI geçiren olgularda kalp yetersizliği gelişme riskinde o ölçüde düşürebiliriz.

• *American Heart Association/American College of Cardiology* sekonder korunma klavuzlarında medikasyon ve yaşam biçimi değişiminin kombine uygulanması gerektiği ısrarla vurgulanmaktadır. Bu şekilde uygulandığı takdirde kalp yetersizliği gelişme riskinin düşeceği belirtilmiştir. Çok merkezli büyük çalışmalarda bu görüşü desteklemektedir. HOPE çalışmasında aterosklerotik hastalarda ramiprilin kalp yetersizliği gelişme sıklığını düşürdüğü saptanmıştır (42). ACE inhibitörlerinin, β -bloker, aspirin ve statine ilave verilmesi aditif etki yapmaktadır. Kalp yetersizliği gelişme sıklığını düşürmekle birlikte reinfarktüs ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranında düşürmektedir. HOPE çalışması koroner arter hastalığı tanısı alan veya olası aterosklerotik hastalığı olanlar ile diyabetik tüm olgulara ACE inhibitörü reçete edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. EUROPA çalışması ile de aynı sonuçların bir başka ACE inhibitörü olan perindopril için saptandığı gösterilmiştir (43).

Bu sonuçlar, ACE inhibitörlerinin kontrendike olmadığı sürece aspirin gibi kardiyoloji reçetelerinin vazgeçilmeyecek ilaçları arasına girmesine yol açmıştır. Aspirin tedavisi aterosklerotik vasküler hastalıklarda vasküler olayların sıklığını belirgin oranda azaltarak kalp yetersizliği gelişme sıklığını ve tüm nedenlere bağlı morbidite, mortalite oranlarında düşürmektedir. CURE çalışması ile klopidoğrelın aspirine kombine edilmesi akut koroner sendrom olgularında morbidite ve mortalitede anlamlı düşüş sağladığını göstermiştir (44). Direk bir kalp yetersizliği çalışması olmasada koroner olay sıklığını ve mortalitesini düşürmesi nedeniyle kalp yetersizliği gelişme olasılığını düşüreceği kesindir. CAPRICORN çalışması ile MI sonrası ACE inhibitörüne ilave karvedilol (β bloker) verilen olgularda morbidite, mortalite ve kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon sıklığında belirgin düşüşler olduğu gösterilmiştir (20). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu olgularda revaskularizasyon tedavisinin yaşam beklentisini ve yaşam konforunu arttırdığı gösterilmiştir.

Diyabetes Mellitus

Diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyonda olduğu gibi kalp yetersizliği içinde tek başına bağımsız bir risk faktörüdür. Toplumlardaki diyabet gelişme hızında her geçen gün artmaktadır. Amerikan toplumunda her yıl 1.3 milyon yeni diyabet tanısı koyulduğu bildi-

rilmekte ve 20 milyondan fazla diyabetik popülasyona sahip olduklarını kayıtları yansıtmaktadır (45,46). Framingham çalışmasına göre diyabetin kalp yetersizliği sıklığını erkeklerde 2.4, kadınlarda 5 kat arttırdığı söylenmektedir (23). Diyabet kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte sinerjik etkiyle ateroskleroz, MI, iskemik kalp yetersizliği, hipertansiyon gelişimini arttırarak kalp yetersizliği gelişimine neden olmaktadır. HbA_{1c} düzeyi ile kalp yetersizliği gelişme prevalansı arasında belirgin bağlantı vardır. Bu nedenledir ki tip II diyabet gelişiminin önlenmesi ve diyabeti gelişmiş olgularda sıkı kan şekeri kontrolü diyabet bağımlı kalp yetersizliği gelişimini azaltacaktır (48). Çok merkezli çalışmalar göstermiştir ki sıkı yaşam biçimi modifikasyonu prediyabetten diyabete dönüşümü belirgin azaltmakta veya ötelemektedir. Antigliserik metformin, acorbose gibi ilaçlar diyabet gelişimini önlemekte veya geciktirmektedir (48). ACE inhibitörlerinin yeni diyabet gelişimini azalttığı tam olarak gösterilemesede glisemik kontrol üzerine etkisinin olduğu bildirilmektedir.

Diyabet üzerine yapılan agresiv yaklaşımlar diyabete bağlı Evre A kalp yetersizliği gelişimini önleyecektir. UKPDS çalışması sonuçlarına göre diyabetik hastalarda kalp yetersizliğini önleme girişimleri hakkında elde edilen veriler ACE inhibitörleri, B-blokerlerin kardiyoprotektif etkilerinin olduğu ve tüm diyabetik olgularda kullanılmasının kalp yetersizliği gelişme olasılığını düşürdüğü görülmüştür (49). Aynı çalışmada diyabetik olgularda sıkı kan basıncı kontrolünün kalp yetersizliği gelişme sıklığını %56 düşürdüğü de saptanmıştır. ACE inhibitörleri ve B-blokerlerin kalp yetersizliği ve diyabet bağımlı diğer komplikasyonların gelişimini eş değerde düşürdüğü saptanmıştır (48,50). UKPDS çalışmasına göre diyabetik hastalarda her ne kadar sıkı glisemik kontrol ve kalp yetersizliği gelişme sıklığı arasında net ilişki saptanmasada bir çok çalışmada HbA_{1c} düzeyi ve kalp yetersizliği arasındaki bağlantıya dikkat çekilmektedir.

Dislipidemi

Yüksek kolesterol düzeyinin koroner arter hastalığı için major risk faktörü olduğundan dolayı dislipidemisinin kalp yetersizliği gelişmesine neden olduğuda kabul edilmelidir. Koroner arter hastalarında uygulanan statin tedavisinin kalp yetersizliği gelişme sıklığını ve kalp yetersizliği olan olgularda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi düşürdüğü 4S çalışmasında gösterilmiştir (30). Heart Protection Study (HPS) çalışmasında statin tedavisinin serum kolesterol düzeyindeki düşüşten bağımsız olarak kalp yetersizliği gelişme ve kalp yetersizliği mortalitesinde azalma sağladığı gösterilmiştir (51).

Son zamanlarda statinin lipit düşürücü etkisinin yanı sıra kardiyoprotektif etkisi nedeniyle bu olumlu etkinin ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

Obezite

Obezite koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler mortaliteyi arttıran önemli bir sorundur (52). Fazla kilo kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanı sıra, kalp yetersizliğine yol açan diğer nedenlerin (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet) ortaya çıkmasında yol açmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda obezite pandemi haline gelmiştir. Populasyonun %30'u obez denecek kadar kiloludur. Obezitenin bu denli yaygın olması ve bir çok hastalığın ortaya çıkmasında kolaylaştırması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı prolemi olduğu aşıkardır. Kilo verdirilmesi ve fiziksel egzersiz ile kardiyovasküler hastalıklarda ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gelişiminde belirgin düşüşler sağlanmıştır. İdeal vucut ağırlığı olan (VKİ<25) değerlere ininceye kadar kalori kısıtlaması ve fiziksel egzersiz ile kilo verdirilmelidir.

Sigara

Tüm Dünyada ölümle sonuçlanan ciddi hastalıklara yol açtığından dolayı sigaranın üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır, yapılmayada devam edilmektedir. Koroner arter hastalığı ve akciğer kanserlerinin gelişiminde önemli role sahiptir. CASS çalışmasında tek başına sigara içiciliğinin kalp yetersizliği gelişimini %47 arttırdığı bulunmuştur. Sigara bırakıldıktan 1 yıl sonra bırakan grupta koroner arter hastalığının bırakmayan gruba göre %50 daha düşük olduğu iki yıl sonrada hiç içmeyenlerle eşitlendiği saptanmıştır (53).

Sigara içen kişilere sigarayı bırakma programları uygulanmalı gerektiğinde de farmakolojik destek tedavisi sağlanmalıdır. Bu konuda ulusal bir politika geliştirilerek geniş kitlelerin sigarayı bırakması sağlanmalı, yenilerinin başlaması önlenmelidir.

Sedanter Yaşam Biçimi

Fiziksel aktiviteden yoksun yaşam kardiyovasküler hastalık ve kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörüdür. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar fiziksel aktivitesi iyi olan kişilerde kardiyovasküler hastalık, kalp yetersizliği ve strok riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Fiziksel aktivitenin haftada en az 5 gün ve 30 dakikadan daha uzun süreli olması gerektiği unutulmamalıdır (54). Artmış fiziksel aktivitenin diyabet gelişimini azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir.

Hipertansiyon

Artmış sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğinin kalp yetersizliği riskini arttırdığı bilinmektedir (55). Nabız basıncındaki yüksekliğe bağlı kalp yetersizliği tek başına sistolik basınç yüksekliği veya diyastolik kan basıncındaki aşırı düşüklük ile açıklanamamaktadır. Hipertansiyon artıya artışına sekonder miyosit hipertrofisine, miyokardiyal fibrozise ve miyokardiyal kotraktıl

doku kaybına neden olurken aynı zamanda MI riskinde arttırır. Tüm bu mekanizmalarla fonksiyonel miyosit rezervi azalır. Hipertansiyon tedavisi ve sıkı kontrolü bu mekanizmaları tersine döndürerek kalp yetersizliği riskini azaltır. Hipertansif hastalarda diüretik, B-bloker, ACE inhibitörü kullanımı kalp yetersizliği gelişimini azaltmaktadır (56). Antihipertansif tedavi ile tek başına bağımsız risk faktörü olan sol ventrikül hipertrofiside gerilemektedir.

Framingham çalışmasına göre hipertansiyon kalp yetersizliği riskini erkeklerde 2, kadınlarda 3 kat arttırmaktadır. Aynı vaka grubunda koroner arter hastalığı olanlarda kalp yetersizliği %60 daha yüksek bulunmuştur.

Onyedici çalışmayı (47000 vakalık) kapsayan bir meta analiz sonucunda da antihipertansif tedavinin kalp yetersizliği gelişme riskini belirgin oranda düşürdüğü gösterilmiştir (57).

DASH diyeti ve prehipertansif olgularda ilaç tedavisi hipertansiyon gelişimini dolayısıyla kalp yetersizliği riskini azaltmaktadır (58). Toplumda hipertansiyon sıklığı nüfusun %30'unu kapsamaktadır. Bu grubun yarısı hipertansif olduğundan haberdar değildir, haberdar olanlarında yarısı yeterli tedavi almamaktadırlar. Bilindiği üzere hipertansiyon, diyabet ve obezite ile birlikte yaygındır. Bu risk faktörlerinin birlikteliği kalp yetersizliği riskini çok arttırmaktadır. Bu nedenle bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması kalp yetersizliği riskini belirgin düşürmektedir. Antihipertansif tedavi yaşlılarda ve kadınlarda daha da fazla önem kazanmaktadır. Bu grupta kan basıncını kontrol altına almak güç olup, kontrol altına alınanlarda ise kalp yetersizliği riskini azaltma oranı çok daha belirgindir.

Uyku Apnea Sendromu

Solunumsal uyku bozuklukları kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörüdür. Obstrüktif uyku apnesi olgularında kalp yetersizliği 2.4 kat daha sık görülmektedir (34). Uyku bozuklukları diğer kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, strok, koroner arter hastalığı) içinde predispozandır. Obstrüktif uyku apnesi olgularında CPAP tedavisinin sol kalpde yapısal ve fonksiyonel düzelme sağlayarak kalp yetersizliği riskini düşürdüğü gösterilmiştir (59).

Kronik Böbrek Hastalığı

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gelişim ve seyrinde önemli rol oynar. Renal yetmezlik ve mikro albüminüri yeni başlayan kalp yetersizliği için bağımsız risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığı gelişiminin önlenmesi kalp yetersizliğini azaltmak için önemli bir stratejidir. Hafif renal yetmezlikli olgularda ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliği gelişme riskini daha

fazla düşürdükleri saptanmıştır. Anjiyotensin reseptör blokerleri ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak, birçok kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri kalp yetersizliği ile son bulmaktadır. Agresiv yaşam biçimi değişimi ve farmakolojik tedavi yaklaşımları ile bu kötü sonlanan hastalıklar ve risk faktörleri kontrol altına alınabilir. Böylelikle kalp yetersizliği gelişiminde önlenerek mortalite oranı belirgin ölçüde düşürülebilir.

KAYNAKLAR

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics: 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published correction appears in *Circulation*. 2007;115:e172]. *Circulation*. 2007;115:e69–e171.
- Douglas D, Schocken E, Benjamin J, Benjamin, Gregg C, et al. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group (*Circulation*. 2008;117:2544–2565.)
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106: 3068–3072.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344–350.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402.
- Lee DS, Mamdani MM, Austin PC, Gong Y, Liu PP, Rouleau JL, Tu JV. Trends in heart failure outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000. *Am J Med*. 2004;116:581–589.
- Statistics: A Profile of Older Americans: 2002*. US Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.aoa.dhhs.gov/prof/statistics/profile/2.asp>. Accessed April 2005.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614–1619.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746–2753.
- World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Cardiovascular disease: prevention and control. Available at: <http://www.who.int/diet-physicalactivity/publications/facts/cvd/en/>. Accessed May 21, 2005.
- Sanderson JE, Tse TF. Heart failure: a global disease requiring a global response. *Heart*. 2003;89:585–586.
- McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J*. 1998;19 (suppl P):P9–P16.
- Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1145–1172.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:1197–1204.
- Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999;106: 605–612.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628–1637.
- 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;161:996–1002.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*. 2001;249:253–261.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669–677.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; 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 [published correction appears in *N Engl J Med*. 2003;348:2271]. *N Engl J Med*. 2003;348: 1309–1321.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004;350:203]. *N Engl J Med*. 2003;349: 1893–1906.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29–34. 59. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)

- Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77:1017–1020.
24. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668–2673.
 25. Bonow RO, Mitch WE, Nesto RW, O’Gara PT, Becker RC, Clark LT, Hunt S, Jialal I, Lipshultz SE, Loh E. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group V: management of cardiovascular-renal complications. *Circulation*. 2002;105:e159–e164.
 26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305–313.
 27. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension*. 1995;25:1106–1110.
 28. Lee WK, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent? *Congest Heart Fail*. 2002;8:303–306.
 29. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2002;136:181–191.
 30. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease [published correction appears in *J Card Fail*. 1998;4:367]. *J Card Fail*. 1997;3:249–254.
 31. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J*. 1994;72 (suppl):S3–S9.
 32. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1364–1372.
 33. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:891–900.
 34. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O’Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19–25.
 35. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–426.
 36. Clements IP, Davis BJ, Wiseman GA. Systolic and diastolic cardiac dysfunction early after the initiation of doxorubicin therapy: significance of gender and concurrent mediastinal radiation. *Nucl Med Commun*. 2002;23:521–527.
 37. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000;160:777–784.
 38. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475–481.
 39. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94:698–703.
 40. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114:1202–1213.
 41. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM; GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. 2007;297:1892–1900.
 42. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G; the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published corrections appear in *N Engl J Med*. 2000;342:1376 and 2000;342:748]. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
 43. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–788.
 44. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in *BMJ*. 2002;324:141]. *BMJ*. 2002;324:71–86.
 45. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 2001;286:1195–1200.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes prevalence among American Indians and Alaska Natives and the overall population; United States, 1994–2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:702–704.
 47. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, Ganiats TG, Ginsberg HN, Kahn R, Nwankwo R, Rewers M, Schlessinger L, Stern M, Vinicor F, Zinman B; American Diabetes Association; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney
 48. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736–744.
 49. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*. 1998;317:713–720.
 50. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet*. 1999;354:602]. *Lancet*. 1998;352:837–853.
 51. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
 52. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obe-

- sity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67: 968–977.
53. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the Coronary Artery Surgery Study. *Arch Intern Med*. 1994;154:417–423.
 54. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, Gansler T, Glynn T, Smith RA, Taubert K, Thun MJ; American Cancer Society; American Diabetes Association; American Heart Association. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109:3244–3255. 190. Get With the Guidelines. Available at: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_1165. Accessed February 22, 2008.
 55. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:130–138.
 56. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Furberg C, Dunn K, Franklin S, Goff D, Leenen F, Mohiuddin S, Papademetriou V, Proschan M, Ellsworth A, Golden J, Colon P, Crow R; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation*. 2006;113:2201–2210.
 57. 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.
 58. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685–1697.
 59. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:361–366.

BÖLÜM 2.5

Pratik İntravenöz İlaç Tedavi Protokolleri

Uzman Hemşire Yasemin Güçlüel – Uzman Hemşire Sevim Bayram

ADRENALİN

Hem alfa hem beta adrenerjik reseptörler üzerinde agonist etki gösteren ve endojen olarak adrenal medullada sentezi yapılan bir katekolamindir. **İntravenöz (IV) yolla etkisi hemen görülür ve 1-2 dakika sürer. Yarılanma ömrü 1 dakikadır.**

Etkin madde: ADRENALİN (EPİNEFRİN)

Ticari isim: ADRENALİN

Preparat şekli: 1 amp: 0.25 mg, 0.50 mg, 1 mg / ml

Adrenalin sıklıkla iki dilüsyonda bulunur:

- 1: 10.000 (10 ml solüsyon 1 mg adrenalin içerir)
- 1: 1.000 (1 ml solüsyon 1 mg adrenalin içerir)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- **İşıktan korunmalıdır.**
- Adrenalin güvenli bir damar yolundan verilmelidir, çünkü ilacın damar dışına kaçması sonucu lokal iskemiye bağlı doku hasarı ve ülserler ortaya çıkabilir.
- Hipertansiyon yapabileceğinden sürekli arteriyel kan basıncı yakından takip edilmelidir.
- Miyokard iskemisi sırasında ventriküler duyarlılığı arttırabilir. Nabız, kan basıncı ve EKG düzenli izlenmelidir.
- Kardiyovasküler hastalıklarda, diyabetes mellitusta ve hipertiroidide dikkatli kullanılmalıdır.
- Doğumun ikinci evresi sırasında ve doğum sırasında kullanılmamalıdır.
- **IV yoldan sulandırılmadan verilmez. En az 10 ml ile dilüe edilmelidir.**
- Aşırı doz veya uzun süre kullanımda vazokonstriksiyona bağlı renal kanlanma azalacağından renal problemler ortaya çıkabilir.
- **Alkalen solüsyonlar içinde inaktive olduğundan sodyum bikarbonat gibi alkali solüsyonlarla birlikte aynı damardan verilmemelidir.**

Uygulama:

1. **IV:** 0.5-1 mg sulandırılarak (10 ml steril distile su ile) IV olarak yavaş verilir. 3-5 dakikada bir tekrarlanabilir. Dozun verilmesinden sonra, her seferinde 20 ml serum fizyolojik hızla gönderilerek ilacın daha çabuk dolaşıma katılması sağlanmalıdır.
2. **Endotrakeal:** IV yol yoksa ve hasta entübe ise bu yol kullanılır. IV dozun 2-2.5 katı 10 ml serum fizyolojik/steril su ile sulandırılarak endotrakeal tüp içine verilip ambu ile havalandırılır.
3. **SC:** Hiç yol yoksa kullanılabilir (0.5-1 mg).
4. **İnfüzyon:**
%5 Dextroz 500 veya İzotonik NaCl 500 içine 1mg 1/1000 lik adrenalin ampul konulur. Elde edilen dilüsyon **2 mcg/ml** dir.
 - İnfüzyon pompasıyla saatlik gidecek miktarı hesaplayabilmek için formülümüz:

İnfüzyon hızı (ml/h) =

$$\frac{\text{İnfüzyon dozu (mcg/kg/dk)} \times \text{kg} \times 60}{\text{Solüsyon konsantrasyonu (mcg/ml)}}$$

- Örneğin = 0.01 mcg/kg/dakikada isteniyorsa kişinin kilosu da 70 kg ise,

İnfüzyon hızı (ml/h) =

$$\frac{0.01 \times 70 \times 60}{2 \text{ mcg/ml}} = 21 \text{ ml/h gönderilir.}$$

- İnfüzyon şeklinde verildiğinde doza ve verme hızına göre aşağıdaki etkiler görülür:

Dakikadaki doz < 0.01 mcg/kg-dozda kas damarlarında dilatasyon, kan basıncında düşme,

Dakikadaki doz 0.04-0.1 mcg/kg-dozda kalp atım sayısı, debisi ve atım hacminde artma, periferik vasküler rezistansta azalma

Dakikadaki doz >0.2 mcg/kg-dozda vazokonstriksiyon ve total periferik rezistansta artma,

Dakikadaki doz >0.3 mcg/kg-dozda renal kan akımında, gastrointestinal motilite, pilor tonusu ve splenik kan akımında azalma meydana gelir.

5. **Şokta** perfüzyon hızı 1-3 mg/saatte olmalıdır.
Şokta kolay hazırlama: %5 dextroz 100 cc içine 4 mg Adrenalin konulduğunda elde edilen dilüsyon **40 mcg/ml** dir

Gönderilecek dozu

1 mg/saat
2 mg/saat
3 mg/saat
4 mg/saat

İnfüzyon Hızı

25 ml/saat
50 ml/saat
75 ml/saat
100 ml/saat

SODYUM NİTROPRUSSİD

Arterlerin ve venlerin vazodilatasyonu sonucu, düz damar kaslarının tonusunu azaltarak periferik direnci düşürür. Endirekt etkisi ile de sol ventriküldeki yükselmiş dolma basıncının düşmesi ile sol ventrikül yükünü azaltır. **Etkinin başlama süresi** hemen ve **etki süresi** 1-2 dakikada başlar.

Etkin madde: SODİUM NİTROPRUSSİD

Ticari isim: NİPRUSS

Preparat şekli: 1 amp/60 mg/5 cc (60 mg kuru toz halinde sodyum nitroprussid ve 5 ml sodyum sitrat çözeltilisi ile birlikte)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- **Mutlaka %5 Dextroz içine hazırlanmalıdır.**
- Hazır infüzyon çözeltisi içine başka bir ilaç eklenmemelidir.
- **İnfüzyon çözeltisi hafif sarımsak renktedir**, koyu renkli çözeltiler kullanılmamalıdır.
- **Mutlaka doz ayarlı infüzyon pompası ile gönderilmelidir.**
- Işığa duyarlı olduğu için serum şişesi ve seti, ışık geçirmeyecek şekilde korunmalı veya ışığa duyarlı serum seti (turuncu renk serum seti) kullanılmalıdır.
- En yüksek doz olan 10 mcg/kg/dakika dozunun 10 dakikadan fazla sürede verilmemesi önerilmektedir.
- **Hazırlanan sodyum nitroprussid solüsyonu 12 saatten fazla kullanılmamalıdır.**
- **Doz yavaş yavaş artırılır ve ani kesilmez**, infüzyon 15-30 dakikalık süre içinde azaltılarak kesilir. Etkisi saniyeler içerisinde başlar, kesildikten sonra dakikalar içerisinde sonlanır.
- Doz değişikliklerinde tansiyon stabil oluncaya kadar sık (5-15 dakika) tansiyon takibi yapılması gereklidir.
- Diğer kalsiyum antagonistleri (nifedipin, diltiazem, verapamil) veya metildopa ile kombinasyondan

mümkünse kaçınılmalıdır. Bu mümkün olmadığı takdirde, hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır.

- Potansiyel nefrotoksik ilaçlarla (örn. aminoglikozidler veya furosemidle kombine sefalosporinler) birlikte kullanıldığında renal fonksiyonlarda azalmaya yol açabilir. Bu gibi durumlarda, böbrek fonksiyonlarının yakından takibi önerilir. Olumsuzluklar gözlemlendiğinde ilaç kesilebilir.
- Yan etkileri (halsizlik, baş dönmesi, kusma, taşikardi) yönünden mutlaka gözlenmelidir.
- Sistolik tansiyonu 90 mmHg ve altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hipotansiyondan çekinilen hastalarda başka bir inotropik ilaçla birlikte verilebilir.
- Kan tiyosiyanat seviyeleri, uzun süreli kullanımlarda ve böbrek yetmezlikli hastalarda sık kontrol edilmelidir. **Tiyosiyanat seviyesi 10 mg/dl altında tutulmalıdır.**
- Zehirlenme gelişirse **sodyum tiosülfat ve hidroksikobalamin** kullanılır.
- Eklampsi sırasında (plasentadan geçebildiğinden) ilk seçilecek ilaç değildir.

Uygulama:

1. %5 Dextroz 500 cc içine 1 amp/(60 mg) Nipruss konulur.
2. Nipruss infüzyon hızını hesaplayabilmek için hastanın **kilosu** öğrenilmeli.
3. %5 Dextroz 500 ml içerisine 1 amp Nipruss konulursa (1 amp = 60 mg) elde edilen dilüsyon **120 mcg/ml** dir.
4. İnfüzyon pompasıyla saatlik gidecek miktarı hesaplayabilmek için formülümüz:

İnfüzyon hızı (ml/h) =

$$\frac{\text{İnfüzyon dozu (mcg/kg/dk)} \times \text{kilogram} \times 60}{\text{Solüsyon konsantrasyonu (mcg/ml)}}$$

5. **İnfüzyon başlama dozu:** 0.25-0.5 mcg/kg/dakika
En yüksek doz: 8-10 mcg/kg/dakika
Hipertansiyon dozu: 0.5-10 mcg/kg/dakika
Kalp Yetmezliği dozu: (TA 90/60 üzerinde): 0.5-10 mcg/kg/dakika
6. Hazırlanan serum **ışık geçirmeyen set** ya da **alimünyum kağıdı** ile sarılarak hastaya uygulanır.
7. Her 3-5 dakikada bir istenilen kan basıncı seviyesine ulaşıncaya kadar doz artırılabilir.
8. Uzun süren infüzyonlarda, sıvı yüklenmesine sebep olmamak için, **perfüzör** kullanılması önerilmektedir.
9. **Perfüzör uygulaması:** Kuru madde ampulünün içeriği 3 ml sodyum sitrat çözeltisinde çözüldükten sonra 50 ml'lik perfüzör enjektörüne çekilir. %5 lik Dextroz ile 50 ml'ye tamamlanır. Elde edilen dilüsyon **1200 mcg/ml** dir. Hazırlanan dilüsyon çalkandıktan sonra, ışıktan koruyan alimünyum kağıt ile sarılır. **İnfüzyon başlangıç hızı 1 ml/saat'tir.** 3 ile 5 dakikalık aralarla infüzyon hızı artırılabilir.

POTASYUM KLORÜR

Etkin madde: POTASYUM KLORÜR

Ticari isim: %7.5 Potasyum Klorür, %22,5 Potasyum Klorür

Preparat şekli: 1 amp / 10 ml

Dikkat Edilecek Noktalar:

- **Preparat mutlaka dilüe edilerek, perfüzyon şeklinde yalnız IV yoldan uygulanır. Dilüe edilmeden kullanılan preparatlar** kardiyak arreste, doku nekrozuna ya da işlev kaybına neden olur.
- Hızlı verilmesi venlerde flebit, ağrı ve ayrıca hiperpotasemiye neden olabilir.
- Doğru dozda göndermek için IV pompaların kullanılması gerekmektedir.
- Potasyumlu solüsyon hazırlandıktan sonra en az 10 kez alt üst edilerek iyice karışması sağlanmalıdır.
- Potasyumlu solüsyonundaki konsantrasyonun 40 mEq/L'yi aşmamasına dikkat edilmelidir.
- Litresinde 40-60mEq potasyum içeren sıvıların hızı,saatte 10mEq'ı geçmemelidir.Çok ciddi hipokalemiilerde bile 20-40mEq 'ı aşmayacak hızda verilmesi ve çok yakından takip edilmelidir.
- Genel olarak 60mEq/L den daha yoğun konsantrasyondaki potasyum, periferik venlerde irritasyona ve flebite yol açabilir.Daha yoğun konsantrasyonlarda santral venöz yol kullanılmalıdır. Periferik venden uygulanıyorsa her iki saate bir infüzyon alanı incelenmeli, ağrı ya da yanma yönünden takip edilmelidir.
- Hastayı monitörize etme şansı yoksa infüzyon hızı 30 mEq/saat'i geçmemelidir.
- İnfüzyon sırasında hasta Hiperpotasemi (K 5.6 mEq/L üstünde olması, konvülsiyon, apati,koma, bulantı kusma, kas zayıflığı, solunum felci, oligüri, EKG değişikliği bulguları) yönünden yakından takip edilmelidir.
- Ciddi eksiklikler dışında, idrar miktarı saatte / kg/0.5 ml olmadıkça asla potasyum verilmemelidir.
- Potasyum klorür amfoterisin, amikasin sülfat, dobutamin hidroklorür ve sabit yağ emülsiyonları, manitol, metilprednizolon ile geçimsizdir.Farklı damar yollarından uygulanmalıdır.
- **Potasyum infüzyonundan sonra mutlaka serum potasyum seviyesi kontrol edilmelidir**

Uygulama:

1. Doğru dozda hazırlamak için **ampul üzerindeki potasyum klorür konsantrasyonuna mutlaka bakılmalıdır**. Çünkü %7, 5 yerine %22, 5'lük KCL amp konulursa konsantrasyon 3 kat fazla hazırlanmış olur.
2. **1 amp KCL %7,5 =10ml/10mmol/10mEq**
3. %5 Dextroz, %10 dekstroz, %0, 9 sodyum klorür, %3 sodyum klorür, %0, 45 sodyum klorür içinde uyumludur.

4. Genellikle %5 Dextroz solüsyonu ile dilüe edilir.

Hiperkalemi (hiperpotasemi) Tedavisinde İlaç Uygulamaları

İnsülin ve Glukoz Kombinasyonu

İnsülin iskelet kasındaki Na-K ATPaz'ı aktive ederek potasyumun hücre içine girişini artırır.

İnsülinin etkisini pekiştirmek ve insüline bağlı hipoglisemiye önlemek için insüline ilave olarak sıklıkla glukoz da verilir.

Etkisi: 30 dakika içinde başlar ve birkaç saat sürer.

Dikkat Edilecek Noktalar:

- İnsülin ve glukoz kombinasyonu uygulamasından 1 saat sonra serum K düzeyine bakılmalıdır.
- Hiperglisemi yönünden dikkat edilmelidir.
- Geniş bir venden verilmesi ve inflamasyon açısından gözlenmesi gerekir.
- Hipopotasemi (K düzeyinin 3.5 mEq/L altında olması, uyuşukluk, reflekslerde azalma, abdominal gerginlik, kas gevşemesi, EKG değişikliği-VEA) yönünden takip edilmelidir.

Uygulama:

1. Genellikle 100-250 ml %10 ya da %20 dextroz solüsyonu içine 10-20 ünite kristalize/regüler insülin eklenerek solüsyon hazırlanır.
2. Hazırlanan solüsyon 30 dakika ile 1 saat içinde verilebilir, çok hızlı verilmemelidir.

SODYUM BİKARBONAT

Etkin madde: SODİUM BİKARBONAT

Ticari isim: Molar sodyum bicarbonat, sodyum bicarbonate, sodyum bikarbonat

Preparat şekli: 1 amp / 10 ml

İntravenöz etkisi: 5-10 dakikada başlar, yaklaşık 2 saat sürer.

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Güvenli bir damar yolundan verilmelidir. Küçük venlerde sklerozis, selülit, damar dışına çıkması durumunda lokal dokuda ciddi hasara yol açabilir.
- **Sodyum bikarbonat trakeal yoldan verilmemelidir.**
- **1 amp = 10 ml Sodyum Bicarbonat yaklaşık 10 mEq sodyum içerir.** Bu nedenle konjestif kalp yetersizliği, ödem, böbrek yetmezliği gibi tablolarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Katekolaminler ve kalsiyumla geçimsizdir.
- Bicarbonat tedavisi serum potasyum düzeyini azalttığından potasyum seviyesine dikkat edilmelidir.
- **Sodyum bikarbonat çözeltisi aşağıdaki preparatlarla karıştırıldığında çökelti oluşabilir:** (Kortikot-

ropin, Hidromorfin HCl, İnsülin, Magnezyum Sülfat, Metisilin Sodyum, Narkotik Tuzlar, Noradrenalin, Tartarat Tuzları, Fenobarbital Sodyum, Prokain HCl, Streptomisin Sülfat, Tetrasiklin HCl, Tiopental Sodyum, Vankomisin HCl, Laktatlı Ringer Solüsyonu, Enjeksiyonluk Sodyum Laktat ve Ringer Solüsyonu, Dobutamin, Dopamin, İsopterenol HCl).

- Sodyum Bikarbonata bağlı doz aşımında başlıca yan etki olan metabolik alkaloz görülür.
- Tıbbi zorunluluk olmadıkça hamilelerde kullanılmaz.

Uygulama:

1. Çok hızlı uygulanması lokal ağrı ve venöz irritasyona sebep olabilir. Uygulama hızı hastanın toleransına bağlı olarak ayarlanmalıdır.
2. Uygulama için en geniş periferik ven kullanılmalıdır.
3. **Bolüs şeklinde uygulama:** 50 mEq (5amp) 5 dakika da uygulanır. 10-15 dakika içinde etkisi görülmemişse 50mEq lik doz tekrar edilebilir.
4. **Kardiyak arrestte uygulama;** CPR (kardiyopulmoner resusitasyon)'ın ilk 10 dakikası geçmemişse Sodyum Bikarbonat uygulanmaz. Hastanın kan gazı değerine göre uygulama yapılmalıdır. **Uygulama dozu** 1mEq/kg'dır. Örneğin hasta 70kg ise 70mEq yani 7 amp Sodyum Bikarbonat amp (**1amp-Sodyum Bikarbonat=10ml/10mEq**) IV uygulanır.
5. **Perfüzyon şeklinde uygulama;** 500 ml' lik izotonik sodyum klorür içine 1amp Sodyum Bikarbonat konulduğunda elde edilen dilüsyon **ml'de 0.02 mEq** dir. İnfüzyon 10-12ml/saat hızında verilebilir.
6. **Hiperpotasemide uygulama:** 1-2 ml/kg Sodyum Bikarbonat IV uygulanabilir.
7. **PH<6.9** olan hastalarda 400 ml distile su solüsyonuna 100mEq Sodyum Bikarbonat (**10ampSodyum Bikarbonat amp=100ml**) eklenerek toplam 500 ml'lik bir solüsyon hazırlanmış olur. **Elde edilen dilüsyon 1ml de 0.2mEq dir.** Bu solüsyon 200 ml/saat uygulanabilir.
8. Sodyum Bikarbonat yanlışlıkla cilt altına kaçtığına selülit, doku nekrozuna, ülserleşme ve kabuklaşmaya neden olabilir. Ekstravazasyona bağlı kabuklaşmaya engel olmak için ekstremitenin eleve edilmesi, sıcak kompres uygulanması, lidokain veya hyalüronidazin lokal enjeksiyonu tavsiye edilmektedir.

Hiponatremi Tedavisinde İlaç Uygulamaları LAKTATLI RİNGER SOLÜSYONU

İnsan plazmasındaki elektrolit konsantrasyonuna en yakın solüsyondur. Daha az miktarda sodyum ve klorür içermesi ve hafif hipoosmolar olması (litrede 100-150 ml su içerir) başlıca dezavantajdır.

Potasyum ve kalsiyum gibi elektrolitlerin yanında laktat ta bulunur.

Etkin madde: Sodyum Laktat (%100'lük), Sodyum Klorür, Potasyum Klorür, Kalsiyum Klorür Dihidrat.

Ticari isim: Laktatlı Ringer, Laktatlı Ringer Solüsyonu, Biofleks Ringer Laktat Solüsyonu, Neofleks Laktatlı Ringer Solüsyonu

Preparat şekli: 500 ml/ 1000 ml/ 2000 ml
(130 mEq/L Na içerir)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Hastanın serum sodyum düzeyi 125 mEq/L'den az ise, intravenöz yolla laktatlı ringer ya da %0.9 sodyum klorür önerilebilir.
- **Konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda sıvı yüklenmesi açısından dispne, ve boyun venlerinin dolgunluğu, izlenmelidir.**
- Lokal ödemin patolojiyi artıracak kafa travması gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır.
- Sıvının çok yavaş verilmesi gerektiğinden mümkünse akış hızını ayarlayıcı (dosiflow, infüzyon pompası ve benzeri) cihazlar kullanılmalıdır.
- Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L olduğunda sıvı kesilmelidir.
- Güvenli bir damar yolundan verilmelidir.
- **Hastanın günlük aldığı/çıkarıldığı sıvı miktarı yakından izlenmelidir.**
- **Sitratlı kanla beraber sette koagülasyona neden olacağından, aynı setten laktatlı ringerle birlikte kan transfüzyonu uygulanmamalıdır.**

Uygulama:

1. Hastanın klinik durumuna bağlı olarak, yetişkinler için ortalama **günde 1-3 litredir.**
2. **Veriliş hızı:** Normal olarak **saatte kilo başına 5-10 ml** verilebilir. Kalp hastalığı v.b. durumlar yoksa solüsyonun verilme hızı saatte kilo başına **30 ml'ye** kadar arttırılabilir.

SODYUM KLOÜR SOLÜSYONU

Etkin Madde: SODYUM KLOÜR (%0.9 Sodyum klorür)

Ticari isim: İzotonik, İzotonik %0.9, İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, %0.9, Serum Fizyolojik

Preparat şekli: 100-150-200-250-500-1000-3000 / ml
(154 mEq/L Na içerir)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda sıvı yüklenmesi açısından dispne ve boyun venlerinin dolgunluğu, izlenmelidir.
- Lokal ödemin patolojiyi artıracak kafa travması gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır.

- Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L olduğunda sıvı kesilmelidir.
- Güvenli bir damar yolundan verilmelidir.
- *Hastanın günlük aldığı/çıkarıldığı sıvı miktarı yakından izlenmelidir.*

Uygulama:

1. Hastanın kliniğine göre saatteki verme hızı değişir. Hastanın *böbrek yetmezliği ve kalp yetersizliği varsa saatteki gönderme hızı yavaş olmalıdır.*
2. Normal olarak **saatte kilo başına 5-10 ml** verilebilir.

HİPERTONİK SODYUM KLORÜR AMPÜL

Aşırı NaCl kayıplarında kullanılır.

Etkin Madde: HİPERTONİK SODYUM KLORÜR

Ticari isim: Serum Sale %20

Preparat şekli: 1 amp/10 ml (2 gr Sodyum Klorür) (Her 1 ml'de 3, 4 mEq NaCl içerir)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda sıvı yüklenmesi açısından dispne ve boyun venlerinin dolgunluğu izlenmelidir.
- Lokal ödemin patolojiyi artıracak kafa travması gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır.
- İnfüzyonun yavaş verilmesi gerektiğinden mümkünse akış hızını ayarlamak için infüzyon pompası kullanılmalıdır.
- Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L olduğunda sıvı kesilmelidir.
- Hipernatremi yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Güvenli bir damar yolundan verilmelidir.
- *Hastanın günlük aldığı/çıkarıldığı sıvı miktarı yakından izlenmelidir.*

Uygulama:

1. Serum Sale ampul mutlaka sulandırılarak, infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.
2. Uygulama için geniş bir ven tercih edilmelidir

%3 SODYUM KLORÜR SOLÜSYONU

Serum Sodyum düzeyi 115 mEq/L ve daha az ise %3 sodyum klorür solüsyonu kullanılır.

Etkin Madde: %3 SODYUM KLORÜR (513 mEq/L Na içerir)

Ticari isim: %3 Sodyum Klorür Solüsyonu, %3 Hipertonik NaCl, %3 Sodyum Klorür

Preparat şekli: 100-150-250-500/ml

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Saatteki hızı 100 ml yi aşmamalıdır.
- Geniş bir damar yolundan verilmelidir. Damar dışı-

na çıktığında venöz tromboz ve flebite neden olabilir.

- Hastanın günlük aldığı çıkardığı sıvı miktarı, serum sodyum düzeyi, kan basıncı, santral venöz basıncı yakından izlenmelidir.
- Pulmoner ödem ve intravasküler volüm yüklenmesi açısından hasta takip edilmelidir.
- Aralıklı uygulamanın etkin olmadığı görülmüştür.
- Hipernatremi yönünden dikkatli olunmalıdır.

Uygulama:

1. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır.
2. 0.1-1 ml/kg/saat infüzyon.

MANNİTOL SOLÜSYONU

Ekstraselüler sıvının osmolaritesini arttırmak ve 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: 100/150/250/500/1000ml (100 ml de 20 g mannitol)

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 kullanılmamalıdır.
- Mannitol solüsyonları kantranfözyonu ile birlikte aynı damar yolundan uygulanmamalıdır.
- Özellikle serum ozmolaritesi 320 mOsm/L'nin üzerine çıktığında akut böbrek yetmezliğine, uzun süreli kullanıldığında da İntra kraniyal basınçta rebound artışa yol açabileceği unutulmamalıdır.
- Mutlaka serum Na, K ve ozmolaritesi, 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 ozmolaritesi (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 ısılarda kristallenir. Kristalizasyon oluştuğunda, çözelti hafifçe ısıtılarak ve kuvvetlice çalkalanarak giderilmelidir. Buna rağmen tam bir çözünme olmazsa kullanılmamalıdır.*

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: saatte /30-50 ml).

MAGNEZYUM

Magnezyum iyonu (Mg^{2+}) intraselüler sıvıda en çok bulunan ikinci katyondur. Birçok enzimin fonksiyonuna ko-faktör olarak katılır. Nörokimyasal impuls transmisyonu ve kas eksitabilitesinde önemli rol oynar. **İntramüsküler** enjeksiyonla verilen magnezyum sülfat etkisini 1 saat içinde gösterir ve bu **etki 3-4 saat sürer, intravenöz** yolla verildiğinde **etkisi hemen** görülür ve bu etki yaklaşık **30 dakika sürer.**

Etkin madde: MAGNEZİUM SULFATE

Ticari isim: MAGNEZYUM SÜLFAT %15

MAGNEZYUM SÜLFAT %50 (**ülkemizde bulunmamaktadır**)

Preparat şekli: 10 ml lik %15'lik magnezyum ampul içinde 12mEq magnezyum (1,5gr magnezyum)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Işıktan korunmalıdır.
- Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozuk hastalara 48 saatte 20 gramdan fazla Magnezyum sülfat verilmemelidir.
- **IV enjeksiyon çok yavaş yapılmalıdır.** IV enjeksiyon hızı **150 mg (1ml)'ı geçmemelidir.** Ancak ağır eklemisi de bu hızı geçmek gerekebilir. **Magnezyumun çok hızlı verilmesi, kardiyak yada solunum arrestine neden olabilir.**
- **Magnezyum sülfat infüzyonu doz ayarlı pompa ile uygulanmalıdır.**
- **IV infüzyon şeklinde kullanıldığında konsantrasyonu %20 nin altında olmalıdır** (örneğin 100 ml lik bir serum içerisine **en fazla 2 amp** magnezyum konulmalıdır).
- Hipermağnezeminin erken belirtileri : bradikardi, kızarma (flushing), baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, nefes darlığı, konuşma zorluğu, kusma, kuvvetsizlik, tendon refleksi kaybı, solunum depresyonu, kardiyak aritmiler, koma ve kardiyak arrest yönünden takip edilmelidir.
- Total parenteral nütrisyon solüsyonlarında 20 mEq/ml'nin üstünde konsantrasyonlarda Magnezyum sülfat bulunması lipid emülsiyonlarının denatürasyonuna neden olur.

- Magnezyum sülfatla streptomisin, tetrasiklin ve tobramisin ile birlikte verildiğinde antibiyotik etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır.
- **Tedavi sırasında serum magnezyum seviyeleri sürekli izlenmelidir.**
- Magnezyum sülfat süte geçer. Sütteki konsantrasyonları anne kanındakinin yaklaşık iki katıdır. Bu nedenle emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Uygulama:

1. **Ağır magnezyum eksikliğinde:** 5 gram Magnezyum sülfat (%15'lik ampulden 33 ml) 1000ml % 5 dextroz veya %0.9 sodyum klorürle dilüe edilerek 3 saatlik infüzyonla verilir.
2. **Ventriküler taşikardide (torsades de pointes):** 1-2gram yükleme dozu 5-60 dakika içinde intravenöz infüzyonla verildikten sonra 1-4 mg/dk infüzyon ile devam edilir.
3. **Hipermağnezemi ya da hipokalsemiye bağlı tetaniler için kalsiyum glukonatı hazır bulundurun.**

ALBÜMİN

Etkin madde: ALBÜMİN (HUMAN)

Ticari isim: Albumin %20 flk, Albumin %25 flk, Alba %20 flk, Albuminar %20 flk, Human Albumin %20 flk, Plasbumin %25 flk, Plasbumin %20 flk

Preparat şekli: %5, %20, %25'lik (50 ml veya 100ml flakonlarda)

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Uygulama esnasında kan basıncı ve volüm artışı olursa tedaviye ara verilmesi gerekir.
- Oluşabilecek aşırı duyarlık reaksiyonlarına karşı; (titreme, ateş basması, bulantı kusma) dikkatli takip edilmelidir. Allerjik reaksiyon gözlemlendiğinde ilaç derhal kesilmelidir.
- Hızlı infüzyon vasküler yüklenmeye ve pulmoner ödeme neden olabilir.
- Hastanın elektrolitleri, idrar çıkışı, hematokrit, hemoglobulin seviyesi, nabız ve tansiyonu yakından takip edilmelidir.
- Hemolize neden olabileceğinden dilüe edilmeden uygulanmalıdır.
- Aynı damar yolundan başka preparatlarla birlikte uygulanmamalıdır.

Uygulama:

1. Uygulanacak doz hastanın klinik durumuna ve tedaviye verdiği cevaba göre ayarlanmalıdır.
 - **%5 albumin: 50 mg/ml albumin içerir.**
 - **%20 albumin: 200 mg/ml albumin içerir.**
 - **%25 albumin: 250 mg/ml albumin içerir.**
2. Genellikle 3-7 ml/kg'lık dozlar uygulanır. IV yolla ve yavaş uygulanır.
3. Kan transfüzyonundaki gibi uygunluk testi ve filtre gerektirmez.

KAYNAKLAR

1. Acil tıp teknisyenleri derneği formu <http://forum.attder.org.tr>.
2. AHA / ACC 2009 Kalp Yetersizliği Kılavuzu.
3. Adelson PD. Ped Crit Care Med. 2003; 3:1-75.
4. Allen C. Crit Care Clin North Am. 1998; 3:485-94
5. Ar C, Bilgen H, Utku T.İ.Ü. Cerrahpaşa tıp Fakültesi Hastane Transfüzyon Komitesi Kanın Klinik Kullanımı El Kitabı İstanbul, say 15, 32, 2005 (çev.editör)
6. Badır A, Türkmen E.Elektrokardiyografi EKG Analizi, Aritmilerin Tanı ve Tedavisi. Vehbi koç Vakfı, SANERC Yayın no:1, say 179-189, İstanbul, 2002
7. Biofarma ilaç prospektüsü
8. Baykal Y. Sağlam K. ve arkadaşları. Kalp Yetersizliği ve Tedavisi. www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/egitim/
9. Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, antıp a.ş. yayınları, say 274-296, Ankara, 2002
10. Çalışkaner Z. Karaayvaz M. Anafaksi ve Tedavi Yaklaşımı
11. Çoker A, Parenteral sıvı tedavisi. <http://med.ege.edu.tr>
12. Demirkıran O, Erişkin İleri Yaşam Desteği. Acil Hemşireliği sertifikası programı ders notları, İstanbul, 2007
13. Drogan İlaç prospektüsü www.drogan.com.tr/TR/dosyagoster
14. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü teşhis ve tedavi klavuzu, Nobel tıp kitabevleri, say 189-202, İstanbul, 2006
15. Erdur B. Kardiyovasküler Farmakoloji. Türk kardiyoloji derneği kurs notları, <http://www.tkd.org.tr/cg/IKYD/>
16. Ertürk H, Hipertansif Kriz ve Tedavisi, <http://gata.edu.tr/dahilibilimleri>
17. Ertürk Ş. Hipertansif aciller ve tedavisi. 2006 http://www.medicine.ankara.edu.tr/dahili_tip
18. Erol Ç. Klinik Kardiyoloji, NM medikal ve nobel Ankara, 2004, say 141-143
19. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. Klinik Kardiyoloji. MN Medikal Nobel Ankara, say 142, 2004 (editör)
20. İlçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları cilt 1, Güneş Kitabevi, 2.baskı, Ankara, 2003
21. Gökdoğan F. Hemşireler İçin Sıvı ve Elektrolit Dengesi. Alter yayıncılık, Ankara, say 72,76,84,98, 111, 137, eylül 2007
22. Kalp yetersizliği akut koroner sendromlar hipertansiyon hemşirelik bakım klavuzu, türk kardiyoloji derneği, İstanbul, 2007
23. Kan merkezleri ve transfüzyon derneği eğitim notları, İstanbul 2002
24. Kayaalp O. TİK-5 Türkiye İlaç klavuzu 2007 formülleri. Turgut yayıncılık ve tic. a.ş, 2.baskı, say 71,469-471, İstanbul, 2007 (Editör).
25. Kelicen EP.Su Ve Elektrolit Dengesi Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar <http://yunus.hacettepe.edu.tr/~pkelicen>
26. Koray E.Hastalıklara özel perioperatif sıvı tedavisi. www.tard.org.tr/sunumlar/koray_erbun.ppt
27. Kumbasar D. Hipertansif Aciller. www.istabip.org.tr/kgcilt18sayi204
28. Lee G, Ausiello D. Cecil. Ünal S (çev. editörü): güneş kitabevi, İstanbul, say 361,2006
29. Mannitol solüsyonu ilaç prospektüsü
30. Menku A. İntra kraniyal basınç artışı beyin ödemi ve herniasyonu. http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Cerrahi_Tip/Norosirurji/Ahmet_Menku
31. Molar sodyum bikarbonat ilaç prospektüsü
32. Nipruss ilaç prospektüsü
33. Octa pharma ilaç prospektüsü
34. Ok E, Sıvı elektrolit dengesi ve tedavisi tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari
35. Ommaty R. Vademecum modern ilaç rehberi. Pelikan tıp ve teknik kitapçılık ltd. şti. 30. baskı, say 263-264,716,936, Ankara, 2007
36. Ommaty R. Vademecum Kardiyoloji ilaç ve tedavi rehberi. Nobel ilaç ,say, 397 İstanbul, 2009
37. Öner S. Antihipertansif İlaçlar, 2006 <http://www.ctf.edu.tr/farma/onersuzer/pdf>
38. Özköse Z, Erişkinler İçin Kardiyopulmoner Resusitasyon, Gazi Tıp Dergisi, Cilt:16, sayı: 2 Say: 55-60, 2005
39. Potasyum Klorür ilaç prospektüsü
40. Sargın A. Hipertonik Sıvılar. www.tard.org.tr/sunumlar/asuman_sargin.ppt
41. Süleymanlar G, Akpolat T, Utaş C. Nefroloji El Kitabı. Nobel Tıp, 4. baskı, İstanbul, sayfa 76-84, 2007
42. Şahin T. Antihipertansif ilaçlar <http://web.inonu.edu.tr/tshahin/dokuman/toksikoloji>
43. Şelimen D. Acil Bakım. yüce yayın, 3. baskı, İstanbul, say 428-429, 2004
44. Ülkü B, Soysal T. Herkes için transfüzyon tıbbı. Aydoğan basım, say 168-170, İstanbul 2005 (editör)
45. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul medikal yayıncılık, say 223-228, 600, 601-602, İstanbul, 2005
46. Yıldırım A. Hemşirelik Bakım Protokolleri El Kitabı, İstanbul, say 527, 2001 (editör)
47. Yiğit Z. Elektrolit dengesizliklerinde EKG. türk kardiyoloji derneği, <http://www.tkd.org.tr/SunuMerkezi/>
48. www.acilveilkyardim.com/acilbakim/
49. [www.turkiye ilaç rehberi](http://www.turkiye-ilac-rehberi).
50. [www.geocities.com/disorders of fluid and electrolyte balance](http://www.geocities.com/disorders_of_fluid_and_electrolyte_balance)

DOBUTAMİN

Dobutamin β_1 , β_2 ve α_1 adrenerjik reseptörleri stimüle eden sentetik bir katekolamindir. Kalbin frekans ve kasılma gücünü artırır. Dobutamin diğer katekolaminler gibi kısa etkilidir. Eliminasyon yarı ömrü 2, 5 dakikadır. IV infüzyona son verilince etkisi kısa sürede geçer. Hipovolemiye bağlı olmayan Hipotansiyon ve Kardiyojenik şokta kullanılır

Etkin madde: Dobutamin Hidroklorür

Ticari isim: Konsantre Dobutamin IV İnfüzyon Çözeltisi, Steril Dobutamin Con. Dobutabag Mediflex

Preparat şekli: 1 Flakon 250 mg/ 20 ml

Uygulamaya hazır seyreltilmiş preparat şekilleri:

Dobutabag mediflex 250 mg/250 ml

Dobutabag mediflex 500 mg/250 ml

Dobutabag mediflex 1000 mg/250 ml

Dikkat edilecek noktalar:

1. Dobutamin uygun solüsyonla seyreltilerek sadece IV yoldan infüzyon şeklinde uygulanmalı.
2. İnfüzyon akış hızını kontrol altında tutabilmek için infüzyon pompası tercih edilmeli
3. İnfüzyon süresi boyunca kalp hızı, kan basıncı ve idrar çıkışı yakından izlenmelidir. **Doz titrasyonu sırasında sistolik kan basıncında düşme ve kalp hızında artma görülebilir. Sistolik kan basıncı <90 mmHg, kalp hızı >100/dak geçmemelidir.**
4. Hipertansif hastalarda ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalı.
5. Mutlaka diürez takibi yapılmalı ve idrar çıkış hızındaki azalmaya dikkat edilmeli.
6. Taşikardinin artması veya yeni aritmilerin gelişimine dikkat edilmeli
7. Dobutamin infüzyonu yapılan venden kan transfüzyonu yapılmamalı.
8. **Dobutamin infüzyonu sodyum bikarbonat benzeri hiçbir alkali IV solüsyonla karıştırılmamalı, aynı anda aynı ven kullanılmamalı. Farklı venler kullanılmalı**
9. Dobutamin flakon dilüsyondan önce 15-30 C° oda ısısında saklanmalı.
10. **Dobutamin infüzyonu doku nekrozuna yol açabileceğinden damar dışına çıkmamasına dikkat edilmeli, daha önce IV girişim uygulanmamış büyük bir ven tercih edilmeli**
11. Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda ekstremiteler renk ve ısı değişikliği açısından takip edilmeli, nekroz riski açısından dikkatli olunmalı.
12. Hipotansiyona yol açabileceğinden Dobutamin infüzyonu aniden kesilmemeli.
13. **Solüsyonun rengi pembeleşirse kullanılmamalı**

14. Tolerans gelişmesi nedeniyle 48-72 saatten fazla kullanılmamalı
15. İnfüzyon süresi boyunca yan etkiler açısından hasta değerlendirilmeli. (Bulantı, baş ağrısı, anjinal ağrı ve göğüs ağrısı)

Uygulama:

1. %5 Dextroz / İzotonik 500 ml içerisine 2 adet dobutamin flakon (2 X 250 mg) konulduğunda elde edilen dilüsyon **1000 mcg/ml dir.**
2. İnfüzyon pompasıyla saatlik gidecek miktarı hesaplayabilmek için formülümüz:

İnfüzyon hızı (ml/h) =

$$\frac{\text{İnfüzyon dozu (mcg / kg / dk) X kilogram X 60}}{\text{Solüsyon konsantrasyonu / ml (mcg / ml)}}$$

Örnek: 70 kg olan bir hastaya dobutamin dozunun 5 mcg / kg / dk verilmesi isteniyorsa saatlik infüzyon miktarını hesaplamak için veriler formüle yerleştirildiğinde:

$$\frac{5 \times 70 \times 60}{1000} = 21 \text{ ml / saat olur. İnfüzyon pompası 21'e ayarlanır.}$$

3. İnfüzyona düşük dozlarla başlanmalıdır (2,5-5 mcg / kg / dak.). İdame dozu 5-10 mcg / kg / dk'dır. **20 mcg / kg / dak'nın üzerindeki dozlar risklidir, dikkatli olunmalıdır., 40 mcg / kg / dk'nın üzerindeki dozlar toksik etkilidir.** Bu yüzden istenen doza göre infüzyon hızı hesabı titizlikle yapılmalıdır.

DOPAMİN

Dopamin, akut miyokard yetersizliği veya kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan kardiyojenik şokun, vazodilatasyonla oluşan septik şokun tedavisinde kullanılan pozitif inotropik etkili bir ajandır. Etkileri doza bağlıdır. Düşük dozda renal kan akımını ve idrarla Na atılımını artırır. Orta dereceli dozda miyokard kontraktilesini, sistolik basıncı ve pulsasyon basıncını artırır. Yüksek dozlarda güçlü semptomimetik etki göstererek vazokonstriksiyon yapar.

Etkin madde: DOPAMİN HİDROKLORÜR

Ticari isim: Dopadren, Dopamin, Dopmin

Preparat şekli: 1 ampul: 5 ml/200 mg dopamin hidroklorür içermektedir.

Dikkat edilecek noktalar:

1. Hastanın dopamin infüzyonuna verdiği yanıtı görebilmek için infüzyon sırasında hastanın **kalp atım hızı, kan basıncı, idrar çıkışı mutlaka ölçülmeli**, doku perfüzyonu açısından cildin rengi, arteriyel kan gazı düzeyi izlenmeli

2. Dopamin hcl ampulü mutlaka uygun solüsyonla seyreltilerek sadece IV yoldan infüzyon şeklinde kullanılmalı
3. İnfüzyon akış hızını kontrol altında tutabilmek için infüzyon pompası tercih edilmeli
4. Dopamin infüzyonu mümkünse santral venöz kate-terden veya daha önce IV girişim yapılmamış büyük bir venden uygulanmalı.
5. **Enjeksiyon bölgesinde extravazasyon sonucu lokal gangrene yol açabileceğinden damar dışına çıkılma-masına dikkat edilmeli**
6. Aritmi, anginal ağrı, nefes darlığı, pulmoner ödem, ajitasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi yan etkiler yönünden gözlenmeli
7. **Dopamin infüzyonu sodyum bikarbonat benzeri hiç-bir alkali solüsyonla karıştırılmamalı, aynı damar yolundan uygulanmamalı**
8. Hipotansiyona yol açabileceğinden Dopamin infüz-yonu aniden kesilmemeli
9. Dopamin infüzyonu uygulanan kanülden kan alın-mamalı
10. Dopamin ampul dilüsyondan önce 25 C° nin altında oda ısında saklanmalı.

Uygulama:

1. %5 Dextroz / İzotonik 500 ml içerisine 2 adet dopa-min ampul konulduğunda (2 X 200 mg) elde edilen dilüsyon **800 mcg/ml dir.**
2. İnfüzyon pompasıyla saatlik gidecek miktarı hesap-layabilmek için formülümüz

İnfüzyon hızı (ml/h) =

$$\frac{\text{infüzyon dozu (mcg/kg/dk)} \times \text{kilo} \times 60}{\text{Solüsyon konsantrasyonu/ml (mcg/ml)}}$$

Dopamin dozu: 1-20 mcg/kg/dak. arasında uygulanır

- 1-3 mcg/kg/dak düşük doz
- 3-10 mcg/kg/dak orta dereceli doz
- 10-20 mcg/kg/dak yüksek doz

Örnek: 70 kg olan bir hastaya dopamin dozunun 5 mcg/kg/dk verilmesi isteniyorsa saatlik infüzyon mik-tarını hesaplamak için veriler formüle yerleştirildiğin-de:

$$\frac{5 \times 70 \times 60}{800} = 26 \text{ ml/saat olur. İnfüzyon pompası 26'a ayarlanır.}$$

LEVOSİMENDAN

Levosimendan inotropik desteğin gerekli görüldüğü akut dekompanse kronik kalp yetersizliğinde, bypass sonrası destek tedavide 24 saate kadar kullanılır.

Etkin madde: LEVOSİMENDAN

Ticari isim: SİMDAX

Preparat şekli:

5 ml'lik flakon 12,5 mg Levosimendan içerir.

10 ml'lik flakon 25 mg Levosimendan içerir

Dikkat edilecek noktalar:

1. **Levosimendan konsantre çözeltisi sadece %5 Dextroz solüsyonu ile dilüe edilip infüzyon şeklinde IV yoldan uygulanmalı. Hazırlanan dilüsyon hemen uygulanmalı, uygulamada geçen süre 24 saati aşma-malı.**
2. Levosimendan infüzyonu, akış hızını kontrol altında tutabilmek için infüzyon pompası ile uygulanmalı
3. **İnfüzyona başlamadan önce kan basıncı ve kalp atım hızı ölçülmeli.**
4. **Tedavi süresi boyunca EKG, kan basıncı, kalp atım hızı izlenmeli, idrar çıkış miktarı ölçülmeli** ve bu takip tedavi bittikten 3 gün sonrasına kadar devam etmeli. Böbrek veya karaciğer bozukluğu olanlarda bu izlem 5 gün olmalıdır. İnfüzyon başlangıcının ilk 1 saatinde ölçümler 15 dakika ara ile yapılmalı, öl-çüm sonuçlarına göre takip sıklığı belirlenen süre ile devam etmelidir.
5. İnfüzyon süresi boyunca yan etkiler (ventriküler ta-şikardi, hipotansiyon, baş ağrısı, bulantı, kusma, çar-pıntı,) açısından hasta gözlenmeli.
6. İnfüzyon serum potasyum konsantrasyonunda azal-maya neden olabilir. Bu nedenle Levosimendan in-füzyonu sırasında serum potasyumu izlenmeli ve hasta hipopotasemi (EKG değişiklikleri, kardiyak aritmiler, VEA, vb., uyuşukluk, reflekslerde azalma, kas gevşemesi) belirti ve bulguları açısından gözlen-meli.
7. **Levosimendan flakon 2-8 C°'de buzdolabında sak-lanmalı. Konsantre çözelti berrak, sarı veya turuncu renkte olabilir.**
8. Uygulama için hastanın kilosu ölçülmeli

Uygulama:

1. %5 Dekstroz 500 ml içine 5 ml'lik 1 flakon Simdax'tan (12,5 mg) konulduğunda elde edilen infüzyonun **konsantrasyonu 0,025 mg/ml**
2. %5 Dekstroz 500 ml içine 10 ml'lik 1 flakon Simdax'tan (25 mg) konulduğunda elde edilen infüzyonun **kon-santrasyonu 0,05 mg/ml.**
3. Tablo 1'de 0,05 mg/ml lik Simdax infüzyon prepa-ratı için yükleme ve idame dozları için detaylı infüz-yon pompa hızları verilmektedir:
4. Tablo 2'de 0,025 mg/ml lik Simdax infüzyon prepa-ratı için yükleme ve idame dozları için detaylı infüz-yon pompa hızları verilmektedir.

TABLO 1. Doz şeması 0,05 mg/ml konsantrasyonundaki simdax infüzyonu için

Hasta ağırlığı (kg)	Yükleme infüzyon dozu (10 dk) (ml/saat)		İdame infüzyon dozu (24 saat) (ml/saat)		
	6	12	0.05	0.1	0.2
	mcg/kg	mcg/kg	mcg/kg/dk	mcg/kg/dk	mcg/kg/dk
40	29	58	2	5	10
45	32,5	65	2,5	5.5	11
50	36	72	3	6	12
55	39,5	79	3,5	6.5	13
60	43	86	4	7	14
65	46,5	94	4	7.5	16
70	50	101	4	8	17
75	54	108	4,5	9	18
80	58	115	5	10	19
85	61,5	123	5	10.5	21
90	65	130	5	11	22
95	68,5	137	5,5	11.5	23
100	72	144	6	12	24
105	75,5	151	6,5	12.5	25
110	79	158	7	13	26
115	82,5	166	7	13.5	28
120	86	173	7	14	29

TABLO 2. Doz şeması 0,025 mg/ml konsantrasyonundaki simdax infüzyonu için

Hasta ağırlığı (kg)	Yükleme infüzyon dozu (10 dk) (ml/saat)		İdame infüzyon dozu (24 saat) (ml/saat)		
	6	12	0.05	0.1	0.2
	mcg/kg	mcg/kg	mcg/kg/dk	mcg/kg/dk	mcg/kg/dk
40	58	115	5	10	19
45	65	130	5.5	11	21.5
50	72	144	6	12	24
55	79	159	6.5	13	26.5
60	86	173	7	14	29
65	94	188	7.5	16	31.5
70	101	202	8	17	34
75	108	216	9	18	36
80	115	230	10	19	38
85	123	245	10.5	21	40.5
90	130	259	11	22	43
95	137	274	11.5	23	45.5
100	144	288	12	24	48
105	151	303	12.5	25	50.5
110	158	317	13	26	53
115	166	332	13.5	28	55.5
120	173	346	14	29	58

NİTROGLİSERİN

Hem arter hem venlerde vazodilatasyon yaparak after-load ve preload'u düşürürler. Böylece kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltırlar.

Etkin madde: GLİSEROL TRİNİTRAT

Ticari isim: PERLİNGANİT, NİTRONAL

Preparat şekli : 1 ampul: 10 mg/10 ml gliserol trinitrat içermektedir.

Dikkat edilecek noktalar:

1. Nitrogliserin infüzyonu **mutlaka cam şişede** hazırlanmalı, PVC infüzyon setleri **etkin madde** kaybına neden olacağından kullanılmamalı, polietilen yada politetrafluroetilen setler tercih edilmeli.
2. **İnfüzyon için Işığa duyarlı serum seti tercih edilmeli (turuncu renk serum seti) ve hazırlanan solüsyonun uygulama süresince direkt güneş ışığına maruz kalmamalı.**
3. Nitrogliserin ampul, mutlaka uygun solüsyonla seyreltilmeli ve sadece İV yoldan infüzyon şeklinde uygulanmalı.
4. Akış hızını kontrol altında tutabilmek için Nitrogliserin solüsyonu infüzyon pompası ile uygulanmalı
5. Nitrogliserin ampul 25°C'nin altında (oda sıcaklığında), **saklanmalı.**
6. Seyreltilmiş çözeltiler saklanmamalı ve seyreltildikten sonra hemen kullanılmalı.
7. **Heparin infüzyonu uygulanacaksa aynı damar yolu kullanılmamalı.**
8. **İnfüzyon süresi boyunca hasta hipotansiyon açısından gözlenmelidir (sistolik kan basıncı <90-100/mmHg veya diyastolik kan basıncı <65 mmHg ise doz azaltılmalı, daha da düşmesi durumunda ise kesilmelidir.)**
9. İnfüzyonun ilk saatinde 15 dakika ara ile kan basıncı ve kalp atım hızı ölçülmeli, ölçüm sonuçlarına göre takip sıklığı yeniden belirlenmeli.
10. **Uygulama sırasında hasta baş ağrısı, senkop ve taşikardi yönünden gözlenmeli**
11. **İlaç kesilirken birden kesilmemeli doz azaltılarak kesilmeli.**

Uygulama:

1. Doz hastanın ihtiyacı ve klinik yanıtına uygun olarak ayarlanır.
2. 500 ml %5 Dextroz/İzotonik solüsyon içerisine, Gliserol trinitrat 10 mg lık ampulden 3 ampul konulduğunda (30 mg) elde edilen **dilüsyon 60 mcg /ml** şeklindedir. Bu konsantrasyona göre istenen doz (5-400 mcg/dak) ve infüzyon pompa hızları aşağıda verilmiştir:

Formül: İnfüzyon hızı:

$$\frac{\text{önerilen doz (mcg/dak)} \times 60}{1 \text{ ml'deki konsantrasyon miktarı}}$$

İstenen doz

5 mcg/dk
10 mcg/dk
15 mcg/dak

İnfüzyon pompa hızı (ml/saat)

5 ml/saat
10 ml/saat
15 ml/saat

veya

* %5 Dextroz/Serum Fizyolojik

* 500 ml içerisine 5 ampul (50 mg) veya 100 ml içine 1 ampul (10 mg) Perlinganit konulduğunda **elde edilen dilüsyon 100 mcg/ml dir.**

Bu konsantrasyona göre istenen doz (5-400 mcg/dak) ve saatlik infüzyon pompa hızları aşağıda verilmiştir:

İstenen doz

5 mcg/dak
10 mcg/dak
15 mcg/dak
20 mcg/dak

İnfüzyon pompa hızı (ml/saat)

3 ml/saat
6 ml/saat
9 ml/saat
12 ml/saat

3. Klinik ve hemodinamik yanıtı göre her 5-10 dakika da bir 5-10 mcg/dak doz artışları yapılır.

AMİODARON

Amiodaron Sınıf-III antiaritmik ilaçlardandır. Öldürücü aritmileri olan hastalarda yaygın olarak kullanılır.

Etkin madde: AMİODARON HCL

Ticari isim: CORDARONE 150 mg amp., CORDALİN 150 mg amp, CORDARONE 200 mg tb.

Preparat şekli: Parenteral form: 1 ampul : 150 mg / 3 ml Amiodaron hcl içerir.

Oral form: Cordarone 200 mg tb.

Dikkat edilecek noktalar:

1. **Amiodaron ampul, yalnızca infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.** İntravenöz enjeksiyonun zorunlu olduğu durumlarda uygulama çok yavaş yapılmalı, hasta hipotansiyon, ağır solunum yetmezliği yönünden gözlenmelidir.
2. **Amiodaron ampul dilüsyonu yalnız %5 dextroz ile yapılmalı**
3. **Amiodaron infüzyonu monitörizasyon altında uygulanmalı**
4. Akış hızını kontrol altında tutabilmek için Amiodaron solüsyonu infüzyon pompası ile uygulanmalı
5. Amiodaron ampül tercihen santral venöz yolla uygulanmalı. Periferik venöz yolla uygulama, yüzeysel flebit gibi lokal etkilere neden olabilir. ***Eğer periferik venöz yol kullanılacaksa, daha önce girişim uygulanmamış geniş bir ven seçilmelidir. Flebit gelişirse (damar boyunca kızarıklık, ağrı) damar yolu değiştirilmelidir.**
6. Amiodaron infüzyonu yapılan damar yolundan

aynı anda başka bir ilaç veya ilaç infüzyonu uygulanmamalı

- Amiodaron tedavisine başlamadan önce EKG ölçümleri yapılmalı. İnfüzyon uygulaması sırasında EKG de görülen Q-T uzaması ve buna eşlik eden U dalgaların toksisite değil, amiodaronun terapötik etkisinin bir belirtisi olduğu bilinmeli.
- Amiodaron uygulamasına başlamadan önce hipokalemi varsa düzeltilmeli.
- Hipotiroidi veya hipertiroidizme neden olabileceği için tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli.
- Amiodaron tedavisine başlar başlamaz ve tedavi süresince akut karaciğer bozukluğu açısından karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmeli.

Uygulama:

- Atrial Fibrilasyonda yükleme dozu:** 5-7 mg/kg dozu için: 150 mg'lık 3 ampul Amiodaron (450 mg) %5 Dextroz 100 ml ile dilüe edildiğinde elde edilen dilüsyon **4,5 mg/ml** dir. Bu infüzyon 30 dakikada bitecek şekilde uygulanır. İnfüzyon pompasının akış hızı **200 ml/saat** tir.
- Atrial Fibrilasyonda idame dozu:** 150 mg'lık 10 ampul Amiodaron (1500 mg) %5 Dextroz 500 ml ile dilüe edildiğinde elde edilen dilüsyon **3 mg/ml** dir. Bu infüzyon 24 saatte bitecek şekilde uygulanır, infüzyon pompasının akış hızı **20 ml/saat** tir.
- Ventriküler Taşikardide yükleme dozu:** 150 mg'lık 1 ampul Amiodaron %5 Dextroz 100 ml ile dilüe edildiğinde elde edilen dilüsyon **1,5 mg/ml** dir. . Elde edilen infüzyon 10 dakikada, bitecek şekilde uygulanır, infüzyon pompasının akış hızı **600 ml/saat** tir.
- Ventriküler Taşikardide idame dozu:** 150 mg'lık 6 ampul Amiodaron (900 mg) %5 Dextroz 500 ml ile dilüe edildiğinde elde edilen dilüsyon **1,8 mg/ml** dir. Elde edilen bu dilüsyon **ilk 6 saat** 1 mg/dk dozunda (infüzyon pompası **akış hızı 34 ml/saat**) **daha sonrakı 18 saat** de 0.5 mg/dk, dozunda (infüzyon pompası akış hızı **17 ml/saat**) uygulanır.
- İnfüzyon sırasında tedaviye rağmen ventriküler taşikardi ortaya çıkarsa 150 mg Amiodaron (1 ampul) 20-30 cc %5 Dextroz ile dilüe edilerek (5-7,5 mg/ml) ek bolüs uygulanabilir. **Bolüs uygulaması en az 3 dakika olacak şekilde olmalıdır.**
- Ventriküler Fibrilasyon (VF) / Nabızsız Ventriküler Taşikardi (VT):** Defibrilasyona dirençli VF veya nabızsız VT atakları için; 300 mg (2 ampul) veya 5mg/kg amiodaron 20 ml %5 Dextroz ile dilüe edilerek İV bolus şeklinde uygulanır. Sonrasında yeniden defibrilasyon işlemi uygulanır. VF/nabızsız VT devam ederse 2,5 mg/kg veya 150 mg (1 ampul) amiodaron %5 dextroz 20 ml ile dilüe edilerek uygulanır veya 1,5 mg/kg lidokainle birlikte ek bolus olarak uygulanabilir.

METOPROLOL

Kardiyoselektif bir beta-blokerdir. Hipertansiyonda, Angina Pektoriste, Akut Miyokart İnfarktüsünde, SVT ve diğer aritmilerde kullanılır.

Etkin madde: METOPROLOL

Ticari ismi: BELOC, LOPRESOR, PROBLOK

Preparat şekli: Parenteral formu: Beloc ampul: 5 mg/5 ml.

Oral formları: Beloc zok 25, 50, 100 mg tb, beloc du-rules 200 mg tb, lopresor 100 mg tb, problok 100 mg tb kullanılmaktadır.

Dikkat edilecek noktalar:

- Beta-bloker tedavisi gören hastalara intravenöz yoldan verapamil türü kalsiyum antagonistleri uygulanmamalı.
- Metoprolol tedavisi sırasında hipoglisemi belirtilerinin maskelenme ve karbonhidrat metabolizması ile etkileşim riski dikkate alınmalı
- Hasta bradikardi ve hipotansiyon yönünden izlenmeli. (Kalp Hızı 50/dak'nın, sistolik Kan Basıncı 100mmHg'nın altına düşmemeli)**

Uygulama:

Kalp aritmileri

- Parenteral form metoprolol genellikle 5 mg (1 ampul) dakikada 1-2 mg hızında IV yoldan uygulanır.
- Bu uygulama yanıt alınana kadar 5'er dakika aralıkla tekrarlanabilir. Toplamda 10-15 mg'lık doz yeterli olmaktadır.

Miyokard enfarktüsü:

- Miyokard enfarktüsünü düşündüren semptomların ortaya çıkmasından sonra en kısa zamanda İV yoldan uygulanmalı.
- Bu tedavi hastanın hemodinamik durumu göz önüne alınarak ikişer dakika arayla 3 kez 5 mg'lık bolus tarzında enjekte edilebilir.
- Parenteral uygulamadan sonra tedaviye oral formulla devam edilir.

LİDOKAİN

Sınıf 1 B antiaritmik ilaçlardandır. Ventrikül aritmilerinin tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardandır. Atriyal ve nodal kaynaklı aritmilerde etkisizdir. Ventrikül taşikardisi ve ventrikül fibrilasyonunda amiodaron mevcut değilse alternatif olarak kullanılır.

Etkin madde: LİDOKAİN HİDROKLORÜR

Ticari isim: JETMONAL, JETOKAİN SİMPLEX, ARİTMAL

Preparat şekli: %2'lik 1 ampul : 100mg/5 ml
%10'luk 1 ampul: 500mg/5 ml

Dikkat edilecek noktalar:

1. Lidokain enjeksiyonu sırasında olası yan etkilerine karşı, gerekli olan acil ilaç ve cihazlar hazır bulundurulmalı
2. **Enjeksiyon sırasında hasta devamlı olarak EKG monitöründen izlenmeli**
3. **Ağır kalp yetersizliği, hipovolemi, şok, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan, >70 yaş ve AMI geçiren hastalarda Lidokainin toksisite riski artar. Bu nedenle dikkatle kullanılmalı ve bu hastalarda doz yarıya indirilmelidir.**
4. Lidokain gebelerde ancak ciddi endikasyon varsa kullanılmalı
5. Doz fazlalığında uyuşukluk, paresteziler, ataksi, dizatri, nistagmus, disoryantasyon ve ajitasyon gibi Santral sinir sistemi (SSS) belirtilerine neden olur.
6. Lidokain uygulaması sırasında gelişebilecek konvülsiyonlara karşı **tiyopental (pental flakon)** ve benzeri ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.

Uygulama:

1. **Lidokain %2'lik ampul 1mg/kg IV bolüs olarak uygulanır. Uygulama esnasında hastanın EKG'si yakından takip edilmelidir.**
2. **Enjeksiyon çok yavaş yapılmalıdır (en az 2 dakika).**
3. Etki 1-2 dakika sonra başlar ve maksimum etkiye 10 dakikada erişilir. Etki süresi 15-20 dakikadır.
4. Gerektiğinde 5-10 dakika sonra. 0,5-1 mg/kg bolus uygulaması tekrarlanabilir, **maksimum doz 3mg/kg'a kadar uygulanabilir. ***1 saat içinde 200-300 mg'dan daha fazla (2-3 ampul) uygulanmamalıdır**
5. Bolus uygulamayı takiben, aritminin tekrar etme riski yüksek olan hastalarda ya da oral yoldan antiaritmik ilaç uygulamasına uygun olmayan hastalarda, devamlı intravenöz infüzyon yoluyla 15-60 mcg/kg/dak dozunda (70 kilo ağırlığındaki bir erişkin için 1-4 mg/dakika) gidecek şekilde lidokain infüzyonu uygulanır.
6. 2 ampul %10 luk lidokain (veya 10 ampul %2 lik lidokain) (1000 mg) 500 ml %5 Dextroz/izotonik solusyonunda dilüe edildiğinde elde edilen dilüsyon **2mg/ml dir.**
2mg/ml konsantrasyonuna göre 1-4 mg/dak dozların saatlik infüzyon hızı:

doz	infüzyon hızı
1 mg/dak	30 ml/saat
2 mg/dak	60 ml/saat
3 mg/dak	90 ml/saat
4 mg/dak	120 ml/saat

7. Tedaviye hastadan alınan yanıtı göre doz ayarlaması yapılarak devam edilir. Önerilen günlük doz 3-6 gramdır. İnfüzyona, kalp aritmisini kaybolduktan 1-3 gün sonrasına kadar devam edilmelidir.
8. Aşırı doz belirtileri (PQ entervallerinin uzaması

veya QRS komplekslerinin genişlemesi) görüldüğü takdirde infüzyon hızı azaltılmalıdır

9. Aritmal infüzyonu esnasında ventriküler ekstrasistol veya taşikardi olursa, başlangıçtaki gibi yenden İV bolüs yapılmalıdır.

DİLTİAZEM

Antiaritmik etkili kalsiyum kanal blokeridir.

Etkin madde: DİLTİAZEM hidroklorür

Ticari ismi: DİLTİZEM, ALTİZEM

Preparat şekli: Parenteral Formu: 1amp 25 mg (toz halinde) + 5 ml distile su içerir

Oral formları: Altizem-SR 60, 120 mg tb., Diltizem 30, 60, 240 mg tb, Diltizem-SR 90, 120 mg tb.

Dikkat edilecek noktalar:

1. DİLTİAZEM enjektabın beta blokerler veya dijital preparatları ile birlikte kullanımı ilacın kardiyak kondüksiyonu üzerindeki etkisini artırabilir. Bu nedenle, özellikle kalp yetersizliği bulunan hastalarda uygulama çok dikkatli yapılmalı.
2. Tedavi sırasında hipotansiyon oluşma ihtimali de göz önünde bulundurulmalı.
3. **Sistolik kan basıncı 90 mmHg altında olan, konjestif kalp yetersizliği ve hasta sinüs sendromu olan, II. ya da III. derece AV bloku olan, nabız atımı dakikada 55'in altında olan hastalarda kullanılmamalı.**

Uygulama:

1. DİLTİAZEM 25 mg, 5 ml çözücüsü içinde eritilir. Böylece **5 mg/1 ml'**de etkin madde içeren bir solüsyon elde edilir.
2. DİLTİAZEM 2 dakikalık bir sürede direkt olarak venöz sisteme uygulanabilir.
3. *****Supraventriküler taşiaritmi tedavisinde önerilen doz 0.25 mg/kg dır. Yeterli cevap alınmaz ise 15 dakika sonra 0.35 mg/kg doz tekrar uygulanabilir.**
4. *****Koroner arter spazmına bağlı akut miyokardiyal iskemilerde önerilen doz 0.15 mg/kg dır.**
5. DİLTİAZEM, kalp hızının sürekli kontrolünün istendiği durumlarda infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Önerilen başlangıç infüzyon dozu 5 mg/saat olup gerekiyorsa 15 mg/saat doza çıkılabilir.
6. Dilüsyon %5 Dextroz/Serum fizyolojik ile yapılır. 500 ml içine 100 mg diltiazem (4 ampul) konulduğunda **0,2 mg/ml konsantrasyon** elde edilir. Buna göre doz şeması:

doz	infüzyon hızı
5 mg/saat	25 cc/saat
10 mg/saat	50 cc/saat
15 mg/saat	75 cc/saat
20 mg/saat	100 cc/saat

7. Anjiyoplastik müdahalelerde 0.05-0.20 mg/kg total doz infüzyon şeklinde verilebilir.
8. *****DİLTİAZEM** sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

PROPAFENON

Sınıf I C antiaritmik ilaçlar grubunda yer alır. Ventriküler, supraventriküler özellikle de Wolf-Parkinson –White sendromuna eşlik eden aritmilerde kullanılır.

Etkin madde: PROPAFENON HİDROKLORÜR

Ticari isim: RYTMONORM

Preparat şekli: Parenteral form: 1ampul: 70 mg/20 ml

Oral form: 150 mg ve 300 mg'lık tb.

Dikkat edilecek noktalar:

1. Propafenonun terapötik etkinliği EKG'de, PR ve QRS segmentlerinin uzamasına bakılarak izlenir.
2. Diğer sınıf I antiaritmikler gibi aritmojenik (proaritmik) potansiyeli vardır. 2. derece blok ve diğer iletim bozuklukları yapabilir.
3. **Negatif inotropik etkisi nedeniyle konjestif kalp yetersizliğini arttırabilir.**

Uygulama:

1. Tedaviye EKG takibi ve kan basıncı kontrolü ile küçük dozlarda başlanmalıdır.
2. **Yükleme dozu:** 1 mg/kg dozu (70 kg lik bir hasta için 1 ampul Rytmonorm) **İntravenöz enjeksiyon olarak 3-5 dakika içinde yavaş yapılmalı.**
3. **Dikkat!!!!.... İkinci doz enjeksiyon uygulanacaksa aradaki süre 90-120 dakika olmalı**
4. **İdame doz:** 150-300 mg /8 saat dozlarında oral tedaviye geçilir. Tedavi başlangıcı ve idame tedavisi için uygun doz günde 450-600 mg'dır. Gerekli hallerde günlük doz 900 mg'a kadar yükseltilebilir. Bu dozlar vücut ağırlığı 70 kg olan hastalar için saptanmıştır. Daha hafif hastalar için günlük dozlar azaltılmalıdır.
5. Kısa süreli rytmonorm infüzyonu 0.5-1 mg/dakika dozunda uygulanır. Uzun süreli infüzyon için ortalama günlük doz 560 mg (8 ampul) dır.
6. **Rytmonorm infüzyonu mutlaka %5 Dextroz solüsyonunda hazırlanmalı serum fizyolojik solüsyonu kullanılmamalıdır.**

DIÜRETİKLER

Venöz dilatasyon ve diüretik etki için öncelikle "furosemid" ilk kullanılacak ilaçlardandır. Ayrıca hidroklorotiyazid ve spironolaktan diüretikler de kullanılmaktadır.

Etkin madde: Hidroklorotiyazid: ACE inhibitörleri ya da Angiotensin II reseptör antagonistleri ile kombinasyon halinde bulunur.

Enalapril maleat + hidroklorotiyazid: enapril plus tb, konveril plus tb (20 mg)

Eprosartan+ hidroklorotiyazid: teveten plus tb (600 mg/12,5 mg)

Valsartan + hidroklorotiyazid: co-diovan tb, cardopan plus tb, co-tamagard tb (80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg) kombinasyonlarında

İrbesartan + hidroklorotiyazid: co-irida tb, karvezid tb, (150 mg/12,5 mg ve 300 mg/12,5 mg)

Etkin madde: Spironolaktan:

Ticari isim: Aldaktone 25 mg ve 100 mg tb

Etkin madde: Spironolaktan+hidroklorotiyazid

Ticari isim: Aldaktazide 25 mg ve 50 mg tb

Etkin madde: Furosemid

Ticari isim: Desal, Lasix, Furomid, Lizik

Preparat şekli: Parenteral form: 1 ampul 20 mg/ 2 ml; Oral form: 40 mg tb. şeklindedir.

Dikkat edilecek noktalar:

1. Hipotansif hastalarda, parenteral diüretikler kullanılırken dikkatli olunmalı
2. **Diüretik tedavisi alan hastanın günlük aldığı/çıkarıldığı sıvı miktarı ile vücut ağırlığı ölçülmeli**
3. **Parantral tedaviye başladıktan sonra ilk saatlerde >250-500 ml idrar çıkışı olup olmadığına dikkat edilmeli**
4. *****Günlük sıvı kısıtlaması 1-1,5 lt, tuz kısıtlaması da <2 gr olmalı**
5. Diüretik direnci gelişip gelişmediğine dikkat edilmeli,
6. **Hızlı enjeksiyon ototoksisiteye neden olabileceğinden İ.V. enjeksiyon süresi, 1-2 dak. sürecektir şekilde yapılmalı.**
7. Yüksek doz furosemid uygulaması **IV infüzyon şeklinde tercih edilmeli.** Bu durumda ototoksisite riski azalabilir.
8. **Yetişkinler için infüzyon hızı 4 mg/dak'yı aşmamalıdır.**
9. Hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokloremik alkaloz, hipovolemi, dehidratasyon gelişebilir, hasta bu yönden takip edilmeli
10. Diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalı
11. Kalp glikozidi kullanan hastalarda birlikte kullanıldığında intoksikasyon riskine karşı dikkatli olunmalı ve digital dozu yarıya indirilmeli
12. İndometasin, asetilsalisilik asid ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİDS) Furosemid'in diüretik antihipertansif etkisini azaltabilir.

Uygulama:

1. Hastanın durumuna göre başlangıç dozu 20-40 mg IV veya IM uygulanır.

- İhtiyaç halinde 2 saat sonra bu doz aynen veya arttırılarak tekrarlanabilir.
- Etkili doz bulunduktan sonra günde bir veya iki kez uygulanır.
- İnfüzyon uygulaması için %5 Dextroz, %09 NaCl (Serum fizyolojik), Ringer Laktat solüsyonları kullanılabilir.
- Hastanın klinik durumuna göre önerilen doz 5-40 mg/saattir.
- İnfüzyonun uygulama süresi hastanın klinik durumuna göre değişiklik gösterir.

*** Örnek: 20 mg/saat furosemid infüzyonu istenen ve infüzyon süresi 6 saat olan bir hastadaki uygulamamız:

6 ampul furosemid (120 mg) %5 Dextroz 120 ml içerisinde dilüe edildiğinde elde edilen solüsyon konsantrasyonu 1 mg/ml dir. Bu konsantrasyona göre infüzyon pompası hızı 6 saate bitecek şekilde 20 ml/saattir.

MORFİN

Opioid türevi bir ajandır. Hastanın anksiyetesini azaltır, ayrıca hem arteriolar hemde venöz dilatasyon yaparak kalp dolum basıncını (preload) azaltır. Analjezi ve sedasyon sağlar.

Etkin madde: MORFİN

Ticari isim: MORPHINE Chl 0, 01 g

Preparat şekli: 1ampul: 10 mg / 1 ml

Uygulama:

- 10 mg içeren 1 ml'lik ampül 9 ml Serum Fizyolojik ile dilüe edilir (1mg/ml).
- IV küçük dozlar halinde 1-3 mg (dakikada 1 mg hızında) çok yavaş olarak uygulanır.
- Gerekirse 15 dk'da bir tekrarlanır.
- Total doz 15-20 mg'ı geçmemelidir.

***Dikkat

- Hipotansiyon ve solunum depresyonu yapabilir. Bu nedenle KOAH, Kor pulmonale, Astım gibi durumlarda kullanılmamalı.
- Solunum depresyonu oluşursa Nalokson ampul 0.4 mg/ml 2-5 dk'da bir IV olarak uygulanır.

NOREPİNEFRİN (Noradrenalin)

Kuvvetli α -adrenerjik etkisiyle vazokonstrüksiyon yapan inotropik ajandır. Klinikte esas olarak vazodilatasyona bağlı hipotansiyon (septik şok ve anafaksi) tedavisinde kullanılır. Ayrıca kardiyak pompa yetersizliğinde organ perfüzyonunu korumak ve arter basıncını yükseltmek için kısa bir süre uygulanabilir

Etkin madde: NOREPİNEFRİN

Ticari isim: ARTERENOL (Türkiye'de yok, ithal edilmekte)

Preparat şekli: 1flakon: 25 mg / 25 ml

Dikkat edilecek noktalar:

- İnfüzyon süresi boyunca kalp hızı, kan basıncı ve idrar çıkışı yakından izlenmeli. Ortalama arteryel kan basıncı 60 mmHg nin üzerine çıkınca noradrenalinin kesilmeli, adrenalin, dopamin, dobutamin gibi ajanlar başlanmalı
- Noradrenalin uygun IV solüsyonla seyreltilerek sadece IV infüzyon şeklinde uygulanmalı
- İnfüzyon akış hızını kontrol altında tutabilmek için infüzyon pompası kullanılmalı
- ***Uygulama için daha önce IV girişim yapılmamış bir ven tercih edilmeli. Doku nekrozuna yol açabileceği için solüsyonun damar dışına çıkmamasına dikkat edilmelidir. Ekstravazasyon durumunda infüzyon kesilmeli ve nekroz gelişimini önlemek için 5-10 mg Fentolamin 10-15 ml Serum Fizyolojik ile sulandırılarak doku infiltrasyonu yapılmalı.
- Uzun süreli kullanımdan sonra, ilaca son verildiğinde kan basıncında belirgin bir rebound düşme olabilir. Bunu önlemek için hastaya IV sıvı verilerek hipovoleminin düzeltilmesi gerekir.
- Mutlaka tek başına perfüzyon yapılmalı. Alkali solüsyonlarla karışım yapılmamalı

Uygulama:

- Genellikle 0,03-1,5 mcg/kg/dk dozlarda infüzyon şeklinde kullanılır.
- İnfüzyon hızını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır.

İnfüzyon hızı (ml/saat) =

$$\frac{\text{İnfüzyon dozu (mcg/kg/dk)} \times \text{kilogram} \times 60}{\text{Solüsyon konsantrasyonu/ml (mcg/ml)}}$$

Örnek: 100 ml izotonik içerisinde 5 mg arterenol dilüe edildiğinde elde edilen solüsyonun konsantrasyonu 50 mcg/ml dir.

70 kg olan bir hastaya 0, 1 mcg/kg/dk dozunda arterenol uygulanması isteniyorsa,

Saatlik İnfüzyon hızı =

$$\frac{0,1 \times 70 \text{ kg} \times 60}{50 \text{ mcg/ml}} = 8,4 \text{ ml/saat olur.}$$

KAYNAKLAR

1. Abrams A. C, Drug Affecting The Cardiovascular Sistem, Clinical Drug Therapy, 6.th Edition, Texas, 2005;772.
2. AHA/ACC 2009 Kalp yetersizliği kılavuzu.
3. Antman et al. American College Of Cardiology/ American Heart Association Guidelines For Management Of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. 2004; 3-159.
4. Avcı K B. Kardiyak Acil Durumlarda Ve Yoğun Bakımda Kullanılan İlaçlar. editör: Oto A., Müderrisoğlu H., Aytemir K. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2008, s. 418-425.
5. Braunwald et al. American College Of Cardiology/ American Heart Association 2002 Guideline Update For Management Of Patients With Unstable Angina And Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. 2002: 37-39.
6. Candan İ, Oral D.: Kardiyoloji. Baran Ofset, Ankara, 2002; 389.
7. Dobutamin İlaç Prospektüsü.
8. Dopamin İlaç Prospektüsü.
9. Enar, R.: Kanita Dayalı Akut Miyokard İnfarktüsü Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2005.
10. Enar, R.: Akut Miyokard İnfarktüsü Teşhis ve Tedavi Kılavuzu. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2006.
11. Goldman L., Ausiello D.: Cecil Textbook of Medicine. Güneş Kitabevi, 22. Baskı, 2006;345.
12. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyum Dizisi No: 51, Mayıs 2006; s. 99 – 104.
13. Khan, G.: Kalp Hastalıklarında İlaç Tedavisi. Nobel, 4.Baskı, İstanbul, 1996.
14. Perlinganit ampul ilaç prospektüsü.
15. Roth S. L, Amiodarone, Mosby's Nursing Drug Reference, Texas, 2005;116-117.
16. Sezgin A.T., Akut Kalp Yetmezliği. Kardiyolojide Acil Durumlar Ve Yoğun Bakım, editör: Oto A., Müderrisoğlu H., Aytemir K. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2008, s.299-314.
17. Simdax ilaç prospektüsü.
18. Süzer Ö, Kardiyovasküler Renal Sistem İlaçları, Süzer Farmakoloji, Klinisyen Kitabevleri, İstanbul, 2005; 100.
19. Vademecum 2009 Cordarone ampul ilaç prospektüsü.
20. http://med.cu.edu.tr/anestezi/tayfunguler/Notes/kardiyak_hastada_mekanik_ve_farmakolojik_destek.htm
21. www.cuneytyardimci.com/files/acildekullanilan.pdf
22. www.sanofi-aventis.com.tr/urunler/Cordarone_IV_RR.pdf
23. <http://www.ilacilar.gen.tr/827/aritmialampul/>
24. <http://www.eurostargym.com/turk-ilac-rehberi/adrenerjik-beta-blokerler/BELOC-Ampul.html>
25. <http://www.cuneytyardimci.com/files/metoprolol.pdf>
26. http://www.mn.com.tr/tr/products/p_detail_Diltizem-L.aspx?productID=15
27. http://www.dcyogunbakim.org.tr/yayinlar/2002/2002_3/175-184.pdf
28. http://209.85.129.132/search?q=cache:m-EBSURJdpcJ:tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem3/KomiteIIISolunumDolasimSistemleri/Farmakoloji/KemalYildirim/Antiaritmikilaclar.ppt+propafenon&hl=tr&ct=clnk&cd=100&gl=tr&lr=lang_tr
29. <http://www.ilacilar.gen.tr/page/784/?ref=444e444.com>
30. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/51/5113.pdf>
31. http://www.biofarma.com.tr/pdf/upload/P57_tr.pdf
32. <http://medicine.inonu.edu.tr/anesteziyoloji/seminer/inotropolar%20ve520vazoaktifler.doc>
33. <http://www.cuneytyardimci.com/files/noradrenalin.pdf>

"Bilmin en doğruları, klinik deneyimler ile kanıtlanmış basit doğrulardır"...

AKUT DEKOMPANSE KY'DE AKUT TEDAVİ STRATEJİSİ

Tanımı

- Akut KY, norohormonal ve moleküler mekanizmaların yol açtığı klinik KY sendromunun, dramatik başlangıç ve/veya bitiş noktası olabilir. Genellikle pulmoner konjesyon ve onun klinik manifestasyonları ile karakterizedir. Düşük atım hacmi ve doku hipoporfüzyonu klinik tabloya hakimdir.

TEŞHİS VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Dikkat edilmesi gereken konjesyon ve sistemik hipoperfüzyonun bulgu ve semptomlarının aranıp ve bulunmasıdır:

- Teşhisin birinci adımı hastanın KY riskinin belirlenmesi (en başta öncelikle; yaş, diabet, HTA, geçirilmiş Mİ gibi hikayesi, KAH RF), sonra da KY'nin objektif ve subjektif bir bulgusunun açıkça tesbit edilmesidir.*
- Başlangıçta teşhis için klinisyenin kendikendine sorması gereken 2 soru:
 - Bu hasta KY olabilir mi, neden? Risk faktörleri bakılmalı ve aranmalı.
 - Hastada KY'nin semptomları ile objektif ve klinik bulguları var mı?

Önde gelen semptomu dispnedir. Dispne ilk kez oluyor ve dinlenimde başlamışsa oldukça dramatik olup, hasta anksiyete ve endişe içerisinde, görünüşü AMİ'yi taklit edebilir, ilk kez efor sırasında başlayan dispneyi hasta önemsemeyebilir ve çoğunlukla eforuna devam etmeye çalışır. Dispnenin "göğsümün ortasına büyük bir ağırlık oturuyor" hissi diye tanımlanması sıktır (AMİ ile benzer şekilde).

Yaşlılarda aşırı bitkinlik, kuvvetsizlik, yorgunluk, baş dönmesi ve göz kararması akut dekompanseasyonun ağırlıklı semptomları olabilir.

Akut göğüs ağrısına eşlik eden her tip nefes darlığı, yorgunluk ve diğer semptomlar (baş dönmesi, senkop gibi), akut koroner sendromu düşündürmelidir.

Dekompanseasyonun Başlıca Bulguları

- Hipervolemi ve konjesyonun sistemik ve pulmoner kanıtları.
- FM'de; juguler venöz dolgunluk, özellikle dinlenimde boş olan juguler venlerin HJR ile pozitif olması SV yetersizliği için çok değerlidir.
- Tele, en eski fakat en çok hata yapılan tanı yöntemi, oldukça heterojen olan radyografik KY bulguları Pnömoni, diğer solunum sistemi infeksiyonları ve akciğer tümörleri ile sık karıştırılabilir.

Konjestif KY'nin Tele'de aranması ve görülmesi gereken konjesyon bulguları:

Kardiyomegalinin yanında (bulunmayabilir), tipik akut pulmoner ödem görünümü öncesindeki pulmoner konjesyonun erken bulguları:

(a) Bilateral hiler dolgunluk; solda aort topuzu altında belirginleşmiş hilüs, sağda genişlemiş (>1 cm) sağ pulmoner arter; (b) venöz pulmoner konjesyon; solda sol atriya dönen genişlemiş pulmoner venler ("geyik boynuzu" görünümü), akciğerin üst loblarında belirginleşmiş venöz damarlanma ve damarların akciğer alanlarının 1/3 dış bölümüne kadar izlenebilmesi pulmoner venöz hipertansiyon ve konjesyonun nedeni olarak SV yetersizliğinin işaretidir.

(c) Daha sonra gelişen İnterstisyel ödem bulguları, çoğunlukla akciğerlerin alt bölümlerinin havalanması 1/3 üst bölümlere göre daha azalmıştır, kalbin sol kenarı keskin ve net görünümünü kaybetmiştir.

- BNP/proBNP, tanı konamamış kardiyak olma olasılığı yüksek dispne, henüz daha tedavi verilmemiş hastalarda, nedenin yükselmiş SV dolum basınç ve volumlarına ait olduğunu gösteren önemli bir hemodinamik- markerdir.
- BNP100-400, proBNP 400-2000 pg/mL ve üzerinde olması KY teşhisi olasılığını artırır (özellikle vazodilatör ve diüretik tedavi almamış hastalarda).

AKUT PRİMER TEDAVİ

Geleneksel Tedavi Uyarıları ve Tedbirleri

Unutulmamalıdır

- Hasta ile karşılaşıldığında, zaman kaybetmeden rahat nefes alabilmesi için hastaya klasik pozisyon verilmeli: Dik oturtulmalı, bacakları aşağıya yere sarkıtılmalı, kolları yanda ve elleri yatağın veya sandalyenin kenarını tutmalı.
- Hasta kesinlikle sırt üstü yatırılmaya çalışılmamalıdır.

Her nerede olunursa olunsun akut KY'nin tedavi yaklaşımında 3 uyarı dikkate alınmalıdır:

1. CPR koşulları sağlanmalı ve hasta hastaneye (acil bölüme veya KBÜ'ye) yatırılmalıdır. İlk kez AKY geçirmekte olan (yeni) hasta mutlaka hastaneye yatırılmalıdır (tercihan KBÜ'ye).
2. Nazal oksijen desteği verilmeli.
3. Göğüs ağrısı bulunan özellikle bilinen KAH hasta-

sında, bir de EKG'de akut koroner sendrom (AKS) şüphesi; STE, NSTE, T dalga değişiklikleri bulunuyor ve akut KY teşhisi de kesinleşmişse zaman kaybetmeden AKS algoritmi ile, süratle, sL nitrat, ASA ve/veya Klopidoğrel verilerek hasta PKG imkanı bulunan merkeze sevk edilmelidir. STEMİ semptomların ilk 6-12 saatinde gelen; ilk tıpsal temastan 2 saatte PKG yapılacaksa.

NSTEMİ; hemodinamik ve elektriki instabilitesi olanlar), yatakbaşı bakılabilen miyonekroz markerleri (Troponin I ve CK,-/MB) istenmeli (epizodun başlama zamanı belirsizse gelişten sonra 6 saat ara ile en az iki defa).

Akut KY'deki Hastada Başlangıçtaki FM'de Dikkat edilmesi gereken noktalar

Hasta ile ilk temasta, FM'de, hastanın şuuru, SKB, KH (periferik nabız) ve genel görüntüsü (özellikle solunum şekli ve eforu, anksiyete varlığı), cilt ısı ve kuruluğu, JV dolgunluğu kontrol edilmeli, kardiyak pulmoner oskültasyon dikkatle yapılmalı.

Konjesyon ve yükselmiş dolum basınçları ile düşük perfüzyonun klinik kanıtları bakılmalıdır.

Hipotansiyon ve soğuk cilt hipoperfüzyonun; ortopneik solunum ve görünüş, raller ve JV dolgunluğu, S₃ kuvvetli P₂ ile ıslak cilt ise konjesyonun tipik bulgularıdır. Artmış KH heriki duruma da eşlik eder.



ŞEKİL 1. Akut dekompanse KY'de "2 dakikada" tedavi stratejisinin belirlenmesi. NTG: Nitrogliserin, MV: Mekanik ventilasyon, UF: Ultrafiltrasyon, CPAP: Devamlı pozitif havayolu basıncı, DP: Dopamin, DBT: Dobutamin, NE: Norepinefrin, İABP: İntraaortik balon pompası).

- ADKY'de yatak başı cilt ısı ve kuruluşunun muayenesi hastanın volum durumu ve sistemik perfüzyon hakkında diğer FM bulguları ile önemli ve doğru bilgiler sağlayabilir (**Şekil 1**): (a) Konjesyonlu normal perfüzyonda cilt sıcak-nemlidir. (b) Konjesyonlu hipoperfüzyonda soğuk-nemlidir. (c) Konjesyonsuz (dehidrate) hipoperfüzyonda kuru-soğuktur.

Başlangıçta "2 dakikada" yapılabilen bu muayene tedavinin hızla yönlendirilmesine önemli katkı sağlayabilir (**Şekil 1**).

Normalde sıcak-kuru olan cilt; akut dekompanstasyon sırasında: (i) Sıcak-nemli ciltli hastaya Kulp-diüretik ve Nitrat, (ii) Soğuk-nemli ciltli hastada Kardiyojenik şok protokolu (farmakolojik ve mekanik destek tedavileri, AKS'de revaskülarizasyon). (iii) Soğuk-kuru ciltte ise volum verilmeli.

Şuuru bulanıklığı, bitkin ve uykulu görünüş ortopedik ve etkisiz solunum eforu, SKB <90 mmHg ve KH >100-120/dk (düzenli/düzensiz), perifer soğuk, soluk terli ise ağır hemodinamik bozukluk ile karşı karşıya olunulduğunu gösterir. Hasta süratle KBÜ'ye alınmalı vital fonksiyonları monitorize edilmelidir (SKB, KH, pulse-oksimetri, idrar-çıkışı, genel durum). iv. Farmakolojik (DP, DBT, EP/NE, NTG) ve mekanik (ventilasyon) destek tedavi indikasyonları gözden geçirilmeli ve hızla uygulanmalıdır.

- Şayet göğüs ağrısı ve EKG ile akut koroner sendrom şüphesi varsa, reperfüzyon için PKG için (işlemin gecikmesi ve semptomla başlama zamanı ile ilgili olmadan) hasta Kat-Lab'a alınmalı veya transfer edilmelidir (tercihen İABP ve MV ile hemodinami stabilize edildikten sonra).
- Bu olgularda kardiyak biyomarkerlerin bakılmasından çok doğru yorumlanması önemlidir (özellikle NSTE akut koroner sendromda).
- Sebebi ne olursa olsun, akut ve kronik KY'de Troponinler yükselebilir, genellikle NÜS sınırını çok az aşar, NÜS'nin 2 veya 3 katına yükselmesi olağan değildir. AKS'de ise, NSTE'de: X2; STE'de X10-50 kat yükselir, CK/-MB ise NSTE'de NÜS aşar (yüksek riskli anstabil angina), STE'de ise NÜSX3 kat yükselir (STE-MI gibi). KY'de CK NÜS'yi nadiren aşar, şayet birkaç kat aşarsa eşlik eden AMİ ekarte edilebilirse nonkardiyak kökeni düşünülmelidir.

KY'de Troponin yüksekliği bir özellik göstermez sürekli yükselmiş (AMİ aksine zirve değeri plato çizer) bazal ve değere yakın seyrederek devam eden miyosit kaybı ile kötü geç prognozun işaretidir.

AKS'lerde ise, şikayetin başlangıcına göre: Hasta ilk 6-12 saatte gelmişse, Troponin gelişte yükselmiştir ve 2-4 saat sonra, gelişe göre 1/3 daha da artar. Semptom başlangıcı belirsiz hastalarda, gelişten sonra 2X 6 saat ara ile ölçülen biyomarkerler "Delta paterni" gösterirler (1. geliş → 2. 6 saat sonra → 3. 6 saat sonra), bu bulgu gerek AMİ'nin tanısı gerekse başlama zamanını büyük oranda doğrular.

AKUT KY TEDAVİLERİ

ACİL MEDİKAL TEDAVİ

Kural: Acil- birimde akut dekompanstasyonda tüm farmakolojik tedavi ajanları iv. Yolla verilmelidir (sL NTG hariç).

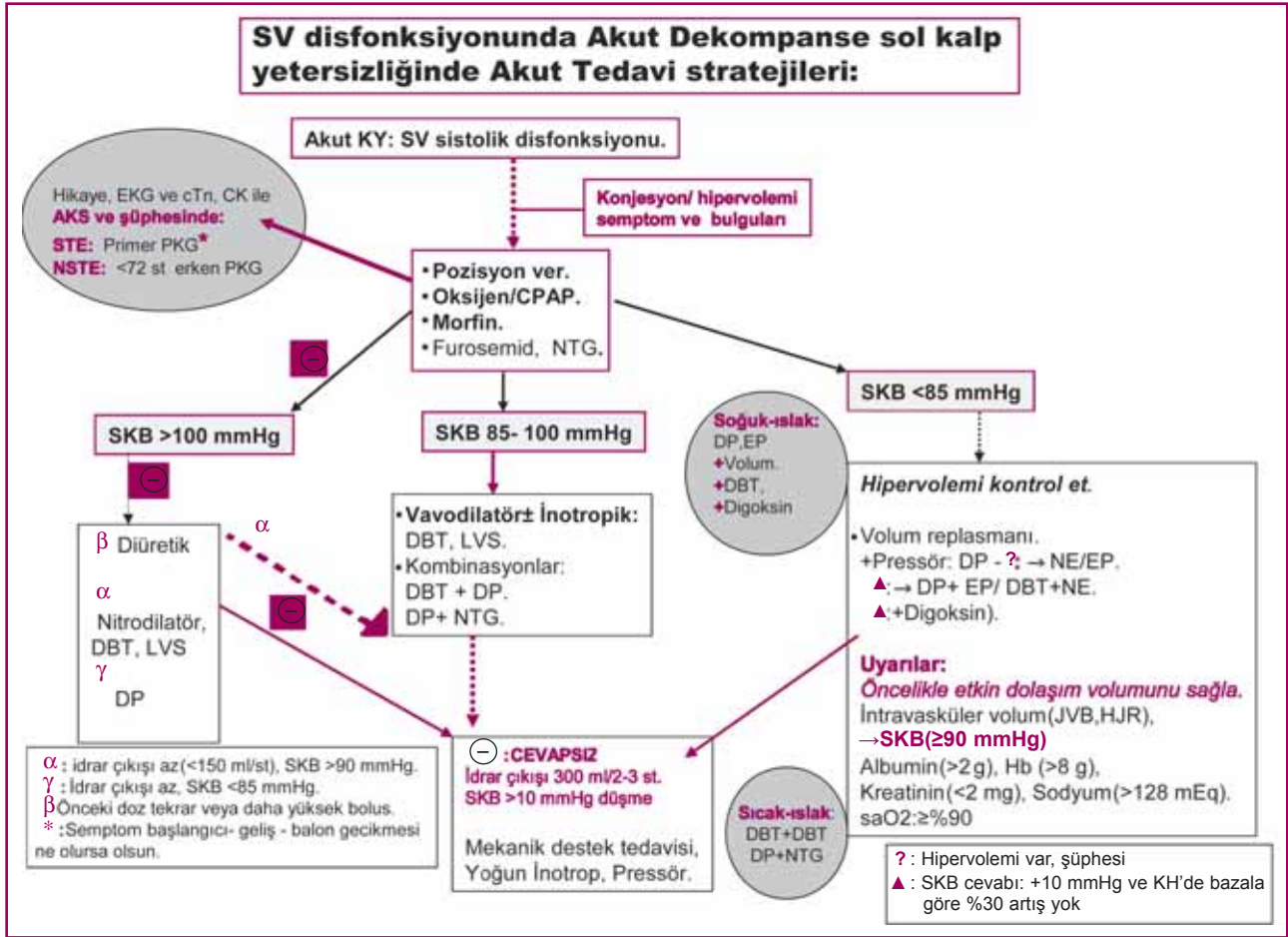
- 80-120 mg iv. Furosemid, daha önce kullanılmıyorsa, başlangıçta iv. bolus 20-60 mg yeterli olabilir, diüreze göre ½-1 saat sonra iki katı tekrarlanabilir (Hedef ilk saatlerde >200-300 mL idrar çıkışı; ideali 500mL/2 saatte).
- SKB>100 mmHg ve başka bir kontrindikasyon yoksa, 100-200 mcg bolus iv. NTG verilebilir (SKB tolere ediyorsa 1-2 dk ara ile tekrarlanabilir). iv. NTG uygulanamıyorsa sublingual nitrat kullanılabilir; 5 mg İSDN, SKB kontrolü ile 3-4 kez ½-1 dk aralarla tekrarlanabilir, hasta bu sırada ayağa kaldırılmamalıdır.
 - Tüm vazodilatörler için geçerli kural, Nitrat uygulaması için de geçerlidir: *İntravasküler volum artmış veya en az optimal olmalıdır* (özellikle hipotansiyon riski yüksek yeni KY ve öncesinde iv. diüretik verilenlerde), bu durumda hipotansiyon riski minimaldir. Akut dekompanstasyonda hemodinamik etki ve yan etkileri daha kolay kontrol edebilmek iv. İSDN kullanılmamalı, daha kısa etkili olan NTG tercih edilmeli.
- Şayet hastada anksiyete, panik ve endişe var, nazal oksijen desteğine uyum gösteremiyor ve etkili solunum eforu yapamıyorsa, CPR koşullarında iv. Morfin 2.5-5 mg iv. uygulanmalıdır (yaşlılar, hipotansif, KOAH ve eski kronik KY'lilerde kollaps riskinde düşük dozlarda ve yavaşça).
- Hemodinamik durumu anstabil olan STE veya NSTE akut koroner sendrom hastası mutlaka "yoğun bakım koşullarında" PKG'ye gitmeli ve bulunduğu merkezde halen uygulanmakta olan, akut koroner sendromların güncel tedavi-yaklaşım algoritmine alınmalıdır.

Akut Dekompanse KY'de 3-Adım Tedavi Yaklaşımı

SV sistolik disfonksiyonuna bağlı akut dispne ile akut sol kalp yetersizliğinde, hastada gelişte saptanan SKB'ye göre, geleneksel tedavilerden öte önerilen tedavi stratejisi **Şekil 2'**de sunulmuştur.

1. SKB >100 mmHg:

- Periferik Konjesyon var:** (a) Kreatinin >2 mg: Vazodilatör, hipervolemi çok belirgin ise: düşük doz furosemid infüzyonu; veya düşük doz DP ile vazodilatör kombinasyonu düşünülmeli. (b) Kreatinin <2 mg: Vazodilatör ve volüm replasmanı ile diüretikler.



ŞEKİL 2. SV Disfonksiyonunda akut dekompanse sol kalp yetersizliğinde akut tedavi stratejileri. JVB: Juguler ven basıncı, HJR: Hepatojuguler reflü SaO₂: Oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, LVS: Levosimendan (Diğer kısaltmalar Şekil 1'in aynı).

- **Periferik Konjesyon yok:** (a) Kreatinin ne olursa olsun: yüksek-doz bolus Vazodilatör (tercihen ino-dilatör, dobutamin, Levosimendan).
- SKB 90-100 mmHg arasında vazodilatörler ve diüretikler, iv. inotropolar (DP, DBT) ile birlikte kullanılmalı

2. SKB <90 mmHg:

- **Periferik Konjesyon var:** (a) Kreatinin >2 mg: Volum durumu kontrol edilmeli ve gerekirse desteklenmeli. İnotrop ve/veya DP, NE/EP ve diüretikler ile kombinasyon tedavisi düşünülmeli. (b) Kreatinin <2 mg: Hipervolemi belirginse, inotropolar ve/veya DP, EP/NE ile devamlı furosemid infüzyonunu düşünmeli.
- **Periferik Konjesyon yok:** Kreatinin ne olursa olsun: Volum durumu kontrol edilmeli sıvı replasmanı ile inotrop ve/veya DP, NE/EP kombinasyon düşünülmeli.

3. Akut koroner sendromda:

- ST değişikliği ne olursa olsun, erken (NSTE, <48-72 saat) veya acil (STE, geliş zamanı ve girişim gecikmesi ne olursa olsun) primer PKG'ya gidilmelidir. Başlangıçta, diüretik tedaviden önce iv. NTG infüzyonu başlanmalı, aspirin çiğnetilmeli ve Klopidoğrel 600 mg verilmelidir.
- Hemodinamisi anstabil AKS hastaları KBÜ'de tedavi edilmelidir.

KBÜ'ye kabul edilen hastanın yukarıdaki parametreleri ve Acil bölümde uygulanan tedavi içeriği (iv. diüretik, nitrat, morfin ve DP/DBT infüzyonları) ve sonuçları (özellikle diürez, SKB, KH ve nefes darlığının şiddeti) hızla ve dikkatle değerlendirilmelidir:

Akut Koroner Sendromlarda akut sol kalp yetersizliğinin Prensipieri

- Hastanın SV volumu artmamıştır, hatta rölatif azalmıştır (Kr, KY hariç).
- SV diyast-sonu basıncının tedavi ve depompansasyon aralığı daralmıştır (tedavi/dekompanse: 15/18 mmHg).

- Primer tedavisi: ST değişikliği, AMİ, AKY ve işlem zamanı ne olursa olsun PKG'dir.
- Hastanın tüm iv. destek ve diüretik tedavilere duyarlılığı artmıştır (özellikle; DP, DBT ve furosemid); etkili oldukları dozun alt sınırında uygulanmalıdır.
- Hemodinamik durum voluma duyarlıdır: Diürez/volum replasmanı dengesi çok hassastır.
- Mekanik destek uygulanan hastalara pulmoner arter kateteri ile hemodinamik izleme düşünülmelidir.

I. Hasta acil tedavisini takiben halen dispneikse PKG'yi geciktirmeden hemodinamik stabilize edilmelidir; pulse-oksimetride hipoksi belirgin ve SKB düşükse; önce CPAP ve gerekirse MV (mekanik ventilasyon) için entübasyon (ENT) düşünülmelidir; hasta CPAP'a uyum gösteremiyor veya bu girişim etkisiz ve hipoksi sürüyorsa, hızla mekanik ventilasyona karar verilmelidir ($\text{saO}_2 < 90$, $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg).

Hipotansif hastaya (SKB <90 mmHg) ENT öncesi iv. DP başlanmalı. SKB ≥ 90 mmHg ise DBT tercih edilmelidir. Böylece ENT işlemi sırasında hasta uyutulur veya küarize edilirken anksiyetenin birdenbire kırılmasına (artmış parasempatik tonusa) bağlı akut kalp durması (şiddetli bradikardi ve standstil ile) riski azaltılabilir.

II. Hasta mekanik ventilasyona geçtikten ve optimal oksijenasyon sağlandıktan sonra, intravasküler volum durumu kontrol edilip, SKB ve KH daha radikal değerlendirilmelidir: Bu parametrelerin optimal düzeyde tutulabilmesi için PKG öncesi İABP takılması ve girişime böyle gidilmesi düşünülmelidir.

- Hipotansif hastalarda, CVP (santral ven basıncı) kateteri, veya takılamıyorsa periferik ven basıncı, manuel SKB yerine intraarteriyel basınç bakılmalı, pulse-oksimetrimin ötesinde arteriyel kan gazı takibi (pH, bikarbonat ve laktat düzeyi ile), idrar-sondası ile saatlik idrar çıkışı izlenmeli ve sıvı dengesi hesaplanmalıdır.
- Bu aşamada uygulanan mekanik ve vazopressör destek başarılı ise, bunun klinik kanıtları: Düzelmış kan gazı değerleri (Oksijen saturasyonu: $\text{saO}_2 > 90$, $\text{PaO}_2 > 80$ mmHg ve normal pH); SKB >90 mmHg, KH <120/dk, hasta önceden sinüs ritminde ise sinüsün yeniden sağlanması, CVP <14-16 cm H₂O, periferik vende <10 cmH₂O, saatlik idrar çıkışı >50 mL/saat (>500 mL/2 saat, veya >2.0 L/24 saat) ve saatlik sıvı dengesi negatif.
- SKB başlangıçtaki vazopressörlere rağmen halen (>15-30 dk geçmesine rağmen) düşükse (<90 mmHg) özellikle DP dozu yükseltilmeli (>5 mcg/kg/dk): *10/mcg/kg/dk üzerinde doz artırımı aritmojenik riski artırmasının ötesinde SKB'ye ek bir fayda sağlamaz (indirek etkisinin yansımaları), diğer seçenekler düşünülmelidir:*

- a. Cildi soğuk- kuru hastalarda, kontrollü volum yüklemek (mevcut venöz basıncın bazala göre 2-4 cm H₂O yükseltilmesi) mantıklı olabilir, bu hasta kardiyojenik şok tehdidi altındadır, farmakolojik ve mekanik destek tedavileri ile daha kompleks yaklaşım düşünülmelidir.
- b. Perifer soğuk- nemli ise, DP'nin yarı (veya 1/3) dozunda DBT kombine verilmesi (özellikle hipervolemik ve SV büyümüş hastalarda) mantıklı olabilir (SKB ≥80mmHg'da tutulmalı, DBT dozu yavaşça 3-5 mcg/kg/dk'ya çıkılabilir), diüretik infüzyonu da bunlara eklenmeli.
- c. Hipotansif konjesyonlu ve KH (veya ventrikül hızı) >120/dk olan hastada (özellikle AF'de, hasta sinüs ritminde), iv. Digoksin düşünülebilir (iv. düşük doz; intolerans akut iskemide yüksektir).

- Hastanın Diürezi yetersiz ve volum yükü ile semptomları devam ediyorsa; SKB >90 mmHg ise özellikle zemininde kronik KY bulunanlarda Furosemid önceki dozun iki katına çıkılabilir (1/2 saatte yavaş bolus: 250-400 mg gibi), bolus + infüzyon veya UF (ultrafiltrasyon) girişimi sırası ile uygulanabilir, bu hastalarda 1-2 saatte 500 mL, 24 saatte 2L diürez hedeflenmeli.

► **Gelişte, SKB >90 mmHg hastalarda;** serum kreatinin < 2.0 mg/dL olanlarda: bolus iv. Furosemid (toplam 15-30 dakikada, 120-400 mg gibi) ile rahatlamayan hastalarda iv. NTG infüzyonu tercih edilebilir (bolus 100-400, 5-25 mcg/dk infüzyon), kreatinin düzeyi >2 mg/dl olan hastalarda: iv. NTG birinci tedavi seçeneğidir. Özellikle zemininde kronik KY bulunan ve SV dilate olan konjesyonlu AKY hastalarında DBT (5-10 mcg/dk) tek başına veya NTG ile kombine edilebilen seçilmiş bir tedavidir (Şekil-2).

- Önemli MR bulunan akut dekompanse olmuş SVEF<35, dilate SV'li, kronik KY hastalarında (etiyolojisi iskemik, dilate kardiyomiyopati), DBT ve NTG infüzyonu birinci sırada tercih edilen ino-dilatör güçlü bir kombinasyondur. Infüzyon sırasında SKB yakından izlenmeli, tedavinin etkinliği ve riski açısından SKB için sınır değer: 90 mmHg'dır. Genellikle kullanılan DBT dozu: 5-7.5 mcg/kg/dk, NTG 6.25-2.5- 5 mcg/dk.
- Bu kombinasyonla hipotansiyon gelişmesi durumunda önce NTG azaltılır veya kesilir, diürez yoğun olmuşsa DBT kesilmeden önce kontrollü volum replasmanı (serum izotonik ile) bile düşünülebilir.

► **Gelişte, SKB <90 mmHg hastalarda,** akut dekompanse KY'de artmış veya normal dolum basınçlarına rağmen SKB <90 mmHg olan hastalarda sistemik

hipoperfüzyon kanıtları olsun olmasın, hasta kötüleşmeden destek tedavisine hızla başlanmalıdır. İv. diüretik tedavisi öncesi ve sırasında SKB 90 mmHg üzerine yükseltilmelidir (Tercihen DP ve/veya DBT ile).

Hipotansif bu hastalarda, vazodilatör tedavi kontraindikedir. Gerekirse daha başlangıçta DP ve DBT'ye kombine edilebilir (DP /BT doz oranı: sırası ile önce 4/1, 3/1, sonra 2/1), yüksek ventrikül hızlı AF'de ve >120/dk sinüs taşikardisinde yukarıdaki ino-pressör kombinasyonuna ilave olarak iv. Digoksin uygulanabilir.

- Serum kreatinin düzeyi <2 gr/L olanlarda, artmış volem yükünden emin olunduktan sonra (periferik ve akciğer ödemi ve yüksek JVB) İv Furosemid etkili olduğu en düşük dozda verilmeli (20 mg), bu doz gerekirse (idrar çıkışı 1-2 saatte >300-500 mL olana kadar) saatte bir tekrarlanabilir; 250 mg 30 dakikada yavaş bolus yapılabilir veya Furosemid 20-60 mg/saat infüzyon verilebilir.
- Kombine tedavilerle SKB>90 mmHg olmuşsa, kreatinin >2 mg /dL olanlarda düşük doz (2.5 mcg/dk) NTG veya tekbaşına inodilatör 5-10 mcg/dk/kg DBT başlanmalı, kombinasyon yapılacaksa dozları SKB durumuna göre ayarlanmalı; saatlik idrar >100 ml aşınca Furosemid infüzyon dozu yarıya düşürülebilir.

Acil izleme: Hastanın gelişte ve KBÜ'de tedavisi sırasında takip edilmesi gereken parametreler: Akut dekompanasyonu presipite eden faktörler, (özellikle yaşlılarda): (a) Böbrek yetersizliğine bağlı; yükselmiş BUN, kreatinin düzeyi (>2 mg/dL), (b) anemi, (c) miyokardiyal iskemi markerleri; Troponinler CK, CK-MB, (d) aşırı volem yüklenmesi; dilüsyonel hiponatremi, (e) hızlı ventrikül cevaplı supraventriküler taşiaritmiler (çoğunlukla AF ve SVT), (f) yüksek ateş; üst solunum yolu enfeksiyonu.

Akut tedavi sırasında bunlar dikkate alınmalıdır. Bu faktörlerin bazılarının hızla düzeltilmesi (anemi, iskemi AF gibi) bazan akut dekompanasyonu düzeltebilir.

ÖZETLE: Akut dekompanse KY'de Volum yüklenmesinde tedavi yaklaşımının üç önemli parametresi vardır: SKB, serum kreatini ve İdrar volumu.

Ödemli Nokta: Hipervolemi ve bulguları her zaman etkin dolaşan intravasküler volümü göstermez.

- Özellikle kronik KY'de anazorka şeklinde ödem ve sıvı toplanması olan, kreatinini yüksek, hipoalbuminemi ve önceden diüretik kullanan hastalar.
- Gelişte SKB <90 mmHg hastaya, inodilatör ve/veya vazopressör DP, DBT şünlülmeli ve SKB >90 mmHg'ya çıkarılmalı; yükseltilmişse:
- Serum kreatinin: >2.0 mg/dL ise vazodilatör iv. NTG

ve/veya DBT; kreatinin <2.0 mg/dL ve hipervolemi de eşlik ediyorsa kulp- diüretigi verilmeli.

- Şayet hastanın gelişteki SKB >90 mmHg ise, volem ve kreatinin düzeyine göre daha rahat vazodilatör kulp -diüretigi verilebilir.
- **Akut diürezin hedefi:** akut fazda >500 mL/2 saat olmalıdır.
- **Hastanın akut tedavisi sırasında sağlanması gereken etkin tedavi kriterleri:** SKB>90 mmHg, KH<120/dk, saO₂ >%90, idrar çıkışı >50-300 mL/saat. Kreatinin <2.0 mg/L

Akut Dekompanse KY'de Destek Tedavileri Sırasında Dikkat Edilecek Noktalar

- ENT ile Mekanik ventilasyon; hasta uyutulurken hipotansiyon riskinden dolayı yarılanma ömrü daha kısa olan Propafol (25-5 mg/kg-biolus ve 6-12 mg/kg/saat infüzyon) tercih edilebilir, Dormikum (0.03-0.3 mg/kg, yüklenir ve infüzyon: 0.03-0.2 mg/kg/saat) ciddi hipotansiyona neden olabilir, morfin düşünülebilir.
- Mekanik ventilasyonda PEEP yavaşça artırılmalı ve 8-12 cmH₂O'yu aşmamalı, kalp debisini düşürebilir ve hipotansiyona neden olabilir. Hasta mekanik ventilasyon sırasında ventilatörde kesinlikle uyutulmalıdır.
- Mekanik ve farmakolojik destek mümkün olduğunca en düşük düzeyde ve kısa sürmelidir.
- Özellikle ilk gün sıvı dengesi, pulse-oksimetri, SKB ve kalp ritmi ve ventrikül hızı, arteriyel kan gazları saatlik sürekli takip edilmelidir.

Yoğun iv. Diüretik Tedavi Prensibi

- (1) Hipotansiyon olmamalı (SKB ≥ 90 mmHg)
- (2) Klinik hipervolemi kanıtlarının olması
- (3) Etkin dolaşım volumunun sağlanması

Dengeli, optimal diürezi sağlamak, anlamı: Diüretik tedavisi sırasında saatlik idrar çıkışı akut fazda >200-300 mL olmalı, böylece ilk gün 2 L/24 saat idrar çıkışı ile negatif sıvı dengesi sağlanmalı, hasta rahat ise sonraki günlerde >100 mL/saat idrar çıkışı ve devam ettirilen negatif sıvı dengesi kreatinin ve elektrolit sorunları yaratabilir, bu dönemde en doğrusu özellikle konjesyonu devam eden hastalarda sıvı dengesinin nötr veya hafif negatif tutulmasıdır.

- İv. Diüretik tedavi sırasında SKB düşmemeli, değişmemeli hatta yükselmelidir. KH da değişmemeli, serum kreatinin yükselmemeli, sodyum ve potasyum düzeyleri stabil kalmalı hatta yüksekse düşme eğilimine girmeli (**optimal diürez**).

Fazla miktarda ve hızlı diürez, böbrekte "hiper-diürez" ile şiddetli sodyum kaybı ve intravasküler volumu direk azaltarak (fazla ekstravasküler sıvının vasküler bölüme dönmesi ile kompanse edilemeden) hipotansiyon ve re-

nal hipoperfüzyona yol açabilir, sonucu: Hiponatremi, kreatinin yükselmesi, Kardiyo-renal sendromdur.

► **“Yeni, AKY’de”,** yeni akut KY hastanın profili: Sistemik konjesyon bulguları ve kardiyomegali yok veya belirsiz, hikayesinde genellikle HTA ve KAH ile miyokardiyal iskemi vardır, bu hastalar hızla kötüleşebilir, hemodinami bulguları volem ve KH’a duyarlı olup, bunların sistolik SV fonksiyonu korunmuş olup SVEF nadiren $<30-40\%$ ’dır.

Gelişte hipertoininin belirtileri belirgindir (cilt soğuk, soluk, terli, başlangıçta yüksek KH ve SKB).

Gelişte SKB yüksek olsa dahi diüretik, Bb, NTG ve Morfin uygulaması sonucu semptomatik tonusun birdenbire kırılması ile hızla hipotansiyon gelişebilir, bu durum volem replasmanı ile çabuk toparlayabilirler. Ancak gelişte hipotansif hastalarda, durumun klinik sonuçları eski hastalara göre daha kötüdür. Yeni akut KY’de akut koroner sendrom olasılığı her zaman düşünülmelidir, miyonekrozun kanıtlarını saptayabilmek için, seri EKG (ilk saatlerde, $\frac{1}{2}$ saat ara ile) ve biyomarkerler (gelişte ve sonra 6 saat ara ile 3 kez) bakılmalı.

- Bilinen kronik KY olmayan yeni hastalarda; SV volumları normaldir, bunlarda ilk kez gelişen yeni AKY’de, sıklıkla yükselmiş SKB ve artmış KH semptomatik sinir sistemi aktivitesini gösterir. Bu bulgular, miyokardın konhtraktıl rezervi ve beta-reseptör yoğunluğunun korunmuş olduğunun işaretidir.
- SV diyastol sonu-basıncının tedavi edici aralığı “kompansasyon-dekompansasyon aralığı” daralmıştır, atım hacmi voluma daha fazla bağımlıdır.

Akut dekompanseasyonda (akut miyokardiyal iskemi HTA atağı sırasında; artmış sistemik direnç ve reversibl azalmış sistolik-diastolik fonksiyon), hafif hipervolemik bu hastalarda kontrolsüz yoğun diürez ve yüksek doz vazodilatör uygulanması doğru olmayabilir (!); hemodinamiyi kötüleştirebilir, hipotansiyon ve KH’de yükselme riskinden dolayı hastalar yakından izlenmelidir, volem durumu kontrol edilerek vazodilatör dikkatle verilebilir (CKH ve SKB izlenerek).

Yeni, AKY’de Vazodilatör hızla kompanse olmayanlar; NTG ve Vazopressör DP kombinasyonu yerine inodilatör tekbaşına DBT tercih edilmeli (özellikle KH artışına dikkat edilmeli). Konjesyonda iv. 20-40 mg Furosemidi takiben, DBT ve/veya NTG dozu KH başlangıçtaki düzeyini $\%10-20$ aşmayacak, SKB >10 mmHg düşmeyecek şekilde yavaşca doze edilmeli (genellikle NTG 12.5-15 mcg/dk ve 5-7.5 mcg/kg/dk).

Bu hastalarda DBT dengeli vazodilatasyon ve notropizm ile KB’yi hafifce yükseltebilir, SKB <90 mmHg olanlarda DP/DBT 2/1 oranındak kombine kullanılabilir, hipotansiyonda bu kombinasyonun uygulanması sırasında, konjesyon ve hipervolemi, azalmış intravasküler volem ve diyastolik dolum süresini kısaltan yüksek KH (optimal 100-120/dk) ekarte edilmelidir.

Pratik tedavi yaklaşımı:

- Tedavinin daha başında AKS’nin kesin olarak ekarte edildiğinden emin olunmalıdır.
- SKB <90 mmHg, akut dekompanse, yeni KY hastasına önce DP ile başlanmalı; hedef SKB >90 mmHg üzerine çıkarılıp öyle kalması sağlanmalı.

Doz titrasyonu: 5 dakika aralarla hedefe ulaşmaya kadar (2, 4, 5, 7.5, en fazla 10 mcg/dk/kg).

Şayet DP’nin 7.5 mcg/kg/dk dozuna rağmen SKB ≥ 90 mmHg üzerine çıkmamışsa, tedaviye DBT ve inotropolar eklenebilir (konjesyon ve volem fazlalığından emin olunmalı).

- 5 mcg/kg/dk dozunda (2, 3, 4, 5 mcg/kg/dk) DBT ile kombinasyonuna rağmen SKB halen hedefe ulaşılmamışsa NE üçüncü ajan olarak diğer ikisine ilave edilebilir (0.2-1.0 mcg/kg/dk, 2-8 mcg/dk). Üçlü ino-pressör tedaviye rağmen SKB halen düşükse, kontrollu volem replasmanı mantıklı bir yaklaşım olabilir (izotonik saline: 50-100 mL/saat gibi). Özellikle kronik KY hastalarında bu aşamada iv. digoksin eklenmesi düşünülmelidir. DP+DBT kombinasyonuna rağmen SKB <85 mmHg ve KH ≤ 80 /dk ise üçüncü kombinasyon olarak EP tercih edilebilir.

Uyarılar: (a) Tedaviye vazopressörlerin eklenmesi koldan manşet ile bakılan KB’nin doğruluğunu ciddi derecede etkiler bu nedenle hastaya intraarteriyel KB takibi yapılmalıdır, kateterin aorta en yakın periferik artere takılması önerilir (tercihen femoral arter).

(b) Hastada asidoz ve hipoksi gelişmesi vazo-pressörlerin etkisini azaltır süratle düzeltilmelidir: Başka bir venöz yoldan (katekolaminlerin etkisini alkali solusyonlar bloke eder) bikarbonat verilmesi ve/veya hipoksinin düzeltilmesi için önce CPAP veya gerekirse ENT ve MV uygulanmalıdır.

(c) Kombine İno-pressör tedaviye dirençli hipotansiyonun anlamı Kardiyojenik şoka gidiştir, kronik KY hastasında terminal evreyi (**“yaşamın sonu”**) işaret eder. Başlangıçta saptanamayan akut miyokardiyal iskemi, hipovolemi, anemi ve gözardı edilen yüksek ventrikül hızlı taşiaritmi tekrar gözden geçirilmeli ve düzeltilmelidir. Acil/erken PKG planlanan akut koroner sendrom hastalarında öncesinde veya kateterizasyon laboratuvarında İABP takılması düşünülmelidir.

- Kronik KY zeminindeki hastalarda, kalp boşluklarının volumları ve SV gerisindeki venöz yatağın kapasitesi artmıştır, genellikle SVEF $<30-35\%$ olup, bu hastalara çoğunlukla anlamlı MR de eşlik ettiğinden, akut dekompanseasyona yol açan volem yüklenmesi, yeni AKY’ye göre daha fazla ve şiddetlidir.

Akut dekompanseasyondaki KKY hastasının geçmişte birkaç hastaneye yatış hikayesi vardır, bunlar genellikle diüretik ve ACEİ kullanmakta olup, sistemik konjesyonun bulguları belirgindir, kardiyomegali ve geçirilmiş Mİ hikayesi sıktır, bunlar gelişte bulunan

hipotansiyonu ve tedavi sırasındaki volum ve KH hızı cevabı değişikliklerini yeni AKY hastasına göre kısmen daha iyi tolere edebilir, hipotoni bulguları gözlenir (cilt normaller gibi sıcak- kuru olabilir, KH fazla artmamış, normo-hipotansif).

- Kronik KY'nin akut dekompanseasyonu çoğunlukla hipotansiyon ile birlikte son evre KKY'nin işareti- dir, buna rağmen KH yükselmemiş olabilir (!).

iv. Kulp-diüretikleri ile akut yoğun diürez ve vazodilatasyonun klinik faydası yeni AKY'ye göre daha hızlı gelişir ve daha belirgindir. Ancak geçmişte diüretik kul- lanan ağır konjesyonlu hastalarda diüretik direnci az değildir.

Hasta Vazodilatörleri yüksek dozlarda iyi tolere edebilir ve bu tedaviden daha açık klinik fayda görür. Bu tedavilerin hipotansif yan etkisi yeni AKY hastasına göre daha azdır. Gelişteki hipotansiyonda indirek etkili DP daha az etkilidir, kronik hastaların, geçmişteki de- kompanseasyonlara bağlı olarak endojen katekolamin depoları boşalmış, Beta-reseptörleri ise azaltarak- dü- zenlenmiştir (downregulation). Bundan dolayı yüksek doz DP'ye rağmen şiddetli hipotansiyon devam edebi- lir, DBT ile ise betamimetik etkiler kalp pozitif kronot- ropizm ve inotropizm etkileri belirgin olmayabilir. Do- layısı düşük SKB durumunda düşük doz EP/NE (0.05- 0.5 mcg/kg/dk/ 0.2-1.0 mcg/kg/dk) ile DP kombi- nasyonu (DP 10-12.5 mcg/kg/dk) daha etkili olabilir. SKB ≥ 90 mmHg ulaşıncaya KH > 100 ise Katekolaminler yavaşca azaltılarak kesilmeye başlanmalı yerine DBT başlanabilir (DP'nin 1/3 dozunda).

Akut dekompanse KKY hastasında yukarıdaki İn- pressör tedavi uygulamasının genel kuralları yeni AKY ile aynıdır, yalnız stratejinin prensipleri ve algoritmi farklıdır.

SKB < 90 mmHg olanlarda, DP yeni hastadaki gibi tedavinin birinci sırasındadır, ancak doz artılımı sırasın- da SKB ve KH yanıtı yeni hastalara göre daha kötüdür. DP'ye yanıtsız hastada ikinci seçeneğimiz NE (perifer sıcak) veya EP (KH rölatif düşük $< 80-100$ /dk)'dir. Etkin dozlara ulaşılmasına rağmen SKB yanıtı yoksa, ikili kombi- nasyona (hasta hipervolemik ise) DBT eklenebilir, yeni hastaların aksine Eski hastalarda altta yatan ritm ne olursa olsun (ventrikül hızı $< 60- 80$ /dk hariç) iv. Digoksin uygu- lanabilir, serum potasyum düzeyi 3.5 mEq/L olmalıdır.

Bu hastalara volum desteği ikinci aşamadır ve daha cesurca uygulanabilir (örneğin; izotonik saline 50- 150 ml/saat ve saatte 500 cc gibi).

Yeni hastadaki tedavi uyarıları akut dekompanse olmuş eski hastalar için de geçerlidir, KKY hastalarının akut epizod sonrasında kronikleşme olasılığı daha yük- sektir (uzamış hastane, KBÜ yatışı ve destek tedavileri). Anemi, hipoalbuminemi ve azalmış etkin dolaşım volu- mu, yükselmiş kreatinin ve hastane döneminde diüretik refrakterliği bunlarda daha sıktır.

KY'DE HASTANEDE, DEKONJESYON VE DESTEK STRATEJİLERİ

AKY epizodu stabilize edildikten sonra özellikle KKY hastalarında sistemik konjesyonun bulguları semptom- ları azalmış veya kısmen hafiflemiş olarak devam ede- bilir. Bu hastalarda hastanede tedavi hasta kuru ağırlı- ğına ulaşana ve hipoperfüzyonun bulguları düzelene, KKY'nin hastane sonrası ideal oral tedavisi başlanana kadar sürdürülmelidir.

Prensip: Dekonjesyon tedavisi için Post-AKY has- tanın FM'sinde, volum yüklenmesinin bulguları olma- lıdır.

Hastanede AKY stabilize edildikten sonra yoğun ve progresif diürez; sadece hemodinamiyi bozan ve kalbin performansını azaltan ve sistemik hipoperfüzyona se- bep olan konjesyonu bulunan hipervolemide indikedir. Aksine hafif hipervolemik ve övolemik hastalarda teh- likeli olabilir.

- Farmakolojik destek tedavileri (pressör, inotropik, dilatör ve kombinasyonları) ise, sistemik hipoper- füzyonda kullanılmalıdır, konjesyonlu hastada des- tek tedavileri hemodinamik ve klinik düzelmeye katkı sağlar ve diüretiklerin etkilerini güçlendirir.

Kronik KY'de, Akut Konjesyonun Tedavisi ve Sorunları

Yukarıda özetlenmiş "3-adım" tedavi yaklaşımı ile sta- bilize edilmiş ADKY hastasında, devam eden kronik hipervolemi ve konjesyonun düzeltilmesi ve hastanın övolemik duruma getirilmesi için uygulanacak dekon- jesyon, diüretik tedavi stratejileri önemlidir, bunlar has- tanede uygulanmalıdır:

® Dekompanse konjesyonlu KY'de hastanedeki diü- retik tedavisi baştan-sona iv. kullanılmalıdır.

- *Kronik tedavide daha önce cevap alınan dozlara, diürez cevabı alınamıyor (günde iki defa iv. 120 mg Furosemid) ve bu sırada hipervolemi ve konjesyon devam ediyorsa küçük dozların (20-60 gibi) tekrarlanması doğru değildir, yavaşlatılmış hiper-bolus dozlar (yarım saatte, 250-400 mg Furosemid i) veya sürekli infüzyon (20-60 mg/saat, 1 gr/24 saat) denenebilir,*
- *Bu uygulamaya yanıt yok ve intravasküler etkili dolaşım- volumu da korunmuşsa; önce 24 saatlik Furosemid infüzyon, sonra da buna ilave intermitan ozmotik diürez yavaş- bolusları denenebilir: 1 gr/24 saat, Furosemid infüzyonu sürerken (75 mL %20 Mannitol X 4 bolus).*
- *Şayet hastada JV dolgunluğu ile asit de varsa asit sıvı- sının 500-750 mL boşaltılması düşünülebilir (böbreğin kompresyona bağlı konjesyonunu azaltır, öne-doğru arte- riyel dolaşımını hızlandırır; daha iyi renal perfüzyon).*

- **® Yukarıdaki uygulamanın mantığı:** Etkili diüretik için Diüretik (Furosemid) konsantrasyonu distal tubulus lumen yüzüne ulaşmalı ve kronik diüretik tedavisinin hipertrofik epitelin eşliğini aşmalıdır, bu nedenle özellikle kronik kulp-diüretiği tedavisindeki hastalara “hiper-dozlar” verilebilir, yüksek konsantrasyonda Furosemid distal tubulus lumenine ulaşmalı, bu nedenle glomerül ultrafiltratına geçmesini artıran ve proksimal tubulustan reabsorbsiyonunu engelleyen birlikte ozmotik diüretik ile birlikte kullanılabilir.
- Total vücut suyunun artmasına rağmen onkotik basıncın düşmesi ile, intravasküler volumun rölatif azaldığı, ekstrasellüler hipervolemide; ekstrasellüler sıvıyı intravasküler bölüme çeken ve orada kalmasını sağlayan; sonra da ozmotik diüretik etkisi ile ultrafiltrata geçiren %20 Mannitol, iv. Furosemid infüzyonuna kombine edilebilir.
- Hiperdoz ve ozmotik diüretik ile kombine diüretikler, son aşama tedaviler olup gerektiğinde kısa süreli kullanılmalıdır.
- Düşük debiye bağlı renal hipoperfüzyonda, renal perfüzyonu artırmak için (özellikle kreatini yükselmiş olanlarda) düşük doz DP (2-4 mcg/kg/dk) ve inodilatör dozda DBT (5-7.5 mcg/kg/dk) yukarıdaki stratejilere (kulp-diüretiği, ozmotik diüretik ve kombinasyonu) kombine edilebilir.

1. İNODİLATÖR VE VAZOPRESSÖR DESTEK

Akut KY atağı sırasında dikkat edilmesi gereken parametreler, konjesyonlu KKY’de de dikkate alınmalıdır. Bu hastalarda konjesyonu azaltıp optimal volumu sağlayacak diüretik stratejilere, destek olmak için SKB ve sistemik perfüzyonun normal düzeylerde idame ettirilmesi şarttır. Bu nedenle Diüretik tedavilere inotropik, pressör ve dilatörlerin dengeli bir şekilde kombine edilmesi düşünülebilir.

- Bu amaçla uygulanacak tedavinin kılavuzu SKB’dir:
- 1. SKB <90 mmHg: Sırası ile her tedavi seçeneğinden sonra yaklaşık 10-30 dakika beklenerek şayet SKB >90 mmHg’ye yükselmiyorsa, bir sonraki tedavi stratejisi uygulanır. DP → yanıtsızsa; + DBT, → yanıtsızsa, + Volum; → yanıtsızsa; + EP/NE verilir.
- 2. SKB: ≥90 mmHg: Hedef dengeli inotropizm ve afterload ile preloadu düşürücü ile dikkatli vazodilatasyondur. DBT - yanıt varsa, + NTG veya yerine; - şayet DBT ile SKB düşerse 2/1 veya 3/1 oranında DP (DP/DBT) ile kombine edilebilir.

® Akut dekompanasyonda olduğu gibi KKY’de de İno-pressör tedavinin amacı normal/bazal sistemik perfüzyonun idame ettirilmesidir.

KKY’de kullanılmakta olan iv. ajanlar DP, DBT, EP, NE’dir. Bu tedavilerin ortak üç önemli dezavantajı var-

dır: (1) devamlı İnfüzyon şeklinde ve yakın SKB ve KH izlemesi altında kullanılabilir ve duruma özel, sık doz ayarlaması gerekir, (2) hemodinamik yanıt, çoğunlukla tekli ajanla beklendiği gibi olmayıp, kombinasyonların duruma özel doz düzenlemesi gerekir, (3) hemodinamik yanıt alınan hastalarda iv. Katekolaminerjik ajanlara kolaylıkla bağımlılık gelişir, bu da tedavinin azaltılması ve kesilmesi sırasında kötüleşmeye neden olarak sorun yaratabilir.

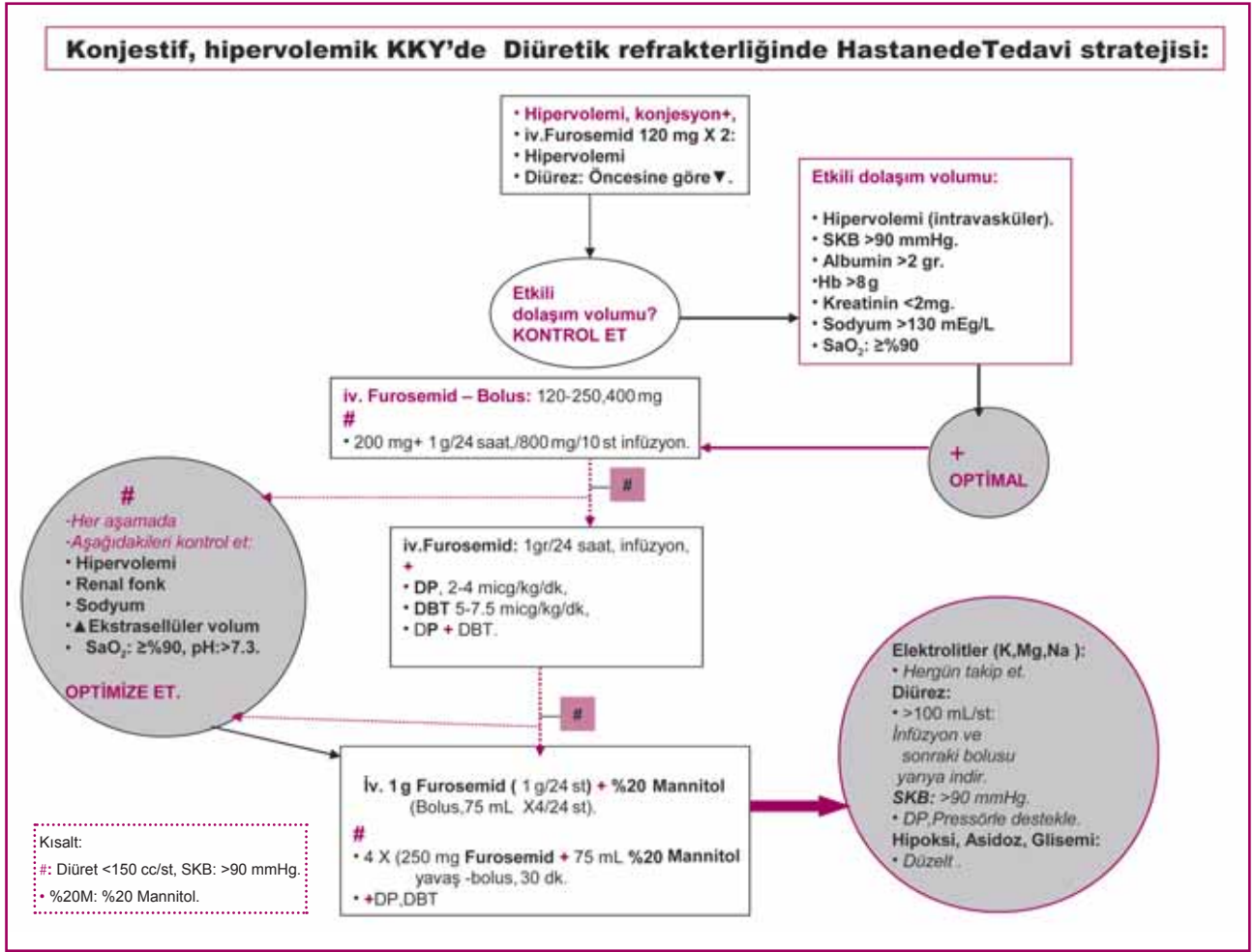
- *Bu özelliklerinin ışığında, ino-dilatörler ve vazopressörler; etkili oldukları en düşük dozlarda, gereken en kısa süre ve mümkünse tekli olarak kullanılmalıdır.*
- *İno-pressör tedavilerin kullanımında temel prensip: Ventriküler dolum volumları ve etkin dolaşım volumu en az optimal olmalıdır.*
- Dekompanse KKY ve yeni AKY hastalarında akut epizodtan sonra, DP ve diğer katekolaminlere beklenen yanıtın alınamamasının nedenleri:
 - a. Akut, yeni hastada şiddetli ve aşırı boşalmış katekolamin depoları ve buna bağlı tüm katekolaminerjik reseptörlerin hemen hemen tamamen bloke olması. Dolayısı ile DP ile salınacak yeni endojen katekolaminin ve uyarılacak boş reseptörün kalmaması önceki direk etkili DBT içinde geçerlidir.
 - b. KKY hastasının akut epizodunda ise önceden uzamış artmış endojen katekolamin düzeyine bağlı adrenerjik reseptörlerin (özerlikle beta’lar) azaltarak-düzenlemesi vardır, ayrıca uzamış uyarmaya bağlı direk hücresel cevap da azalmıştır, dolayısı ile eski hastalarda akut epizod sırasında yeni AKY hastalarındaki gibi şiddetli hipertoni görülmeyebilir.

- Akut dekompanasyonda değişmiş bu özellikler sonucunda KKY’de DP ve DBT ile beklenen kardiyak ve vasküler cevaplar alınamaz, bunlarda DP’ye EP ilave edilmesi DP’nin etkilerini artırabilir, DBT’ye NE eklenmesi daha etkili olabilir.
- Yeni hastalarda ise, beta reseptör yoğunluğu korunduğundan DP ve DBT’ye başlangıçtaki yanıtsızlık endojen katekolaminlerin yarılanma sürelerine bağlı zamanla düzelebilir.

KKY hastalarında da non-katekolaminerjik inotropikler ve/veya pressörlerin tek başına kombine kullanımı düşünülebilir (digoksin, Levosimendan, Kalsiyum glukonat gibi).

Stabilize Olmuş Hastada Destek Tedavilerinin Kesilmesi

- Akut dekompanse KY’de akut epizodtan sonra hastanede yatarken İno-pressör tedavi ile hemodinamik durumu stabilize edilen ve konjesyonu kaybolup övolemik duruma gelen hastalarda, en az 1-2 gün stabil kalanlarda (SKB >90 mmHg, hipoksi düzel-



ŞEKİL 3. Kompanse olmuş dekompanse KY'de inotropik ve vazopressör desteği kesme protokolü

miş, diürez açılmış, semptomları rahatlatmış, etkili dolaşım volumu sağlanmış), farmakolojik destek tedavisinin terk edilmesi düşünülebilir.

- İno-pressör tedaviden çıkma protokolü (Şekil 3). Bu hedefe ulaşan hastalarda İno-pressör tedavi, aşamalı olarak DBT'ye kadar yavaşça azaltılarak kesilir. Önce; NE/EP, azaltılarak kesilir, sonra da DP.
- DP mutlaka DBT desteğinde azaltılıp kesilmeli, en sonunda tek başına kalan DBT en az 24 saat sürdürülür ve sonra tercihen oral ACEİ ile değiştirilebilir.
- İno-pressör desteğin kesilmesi sırasında dikkat edilecek noktalar: (i) Hasta bu sırada vazodilatör almamalı, (ii) iv. diüretik kullanımı devamlı infüzyon yerine lazım halinde (sıvı dengesine göre) düşük dozlarda kullanılmalı. (iii) Sıvı dengesi hastanın tolere edebildiği kadar pozitifte tutulmalı (+ 400-600 mL/gün gibi), (iv) hasta mekanik solunum desteğinde ise bu sürdürülmeli, farmakolojik destekten çıkıldıktan sonra MV'den çıkılmalı. (v) Doz azaltımı yavaşça olmalı ve bir sonraki aşamaya geçmeden önceleri

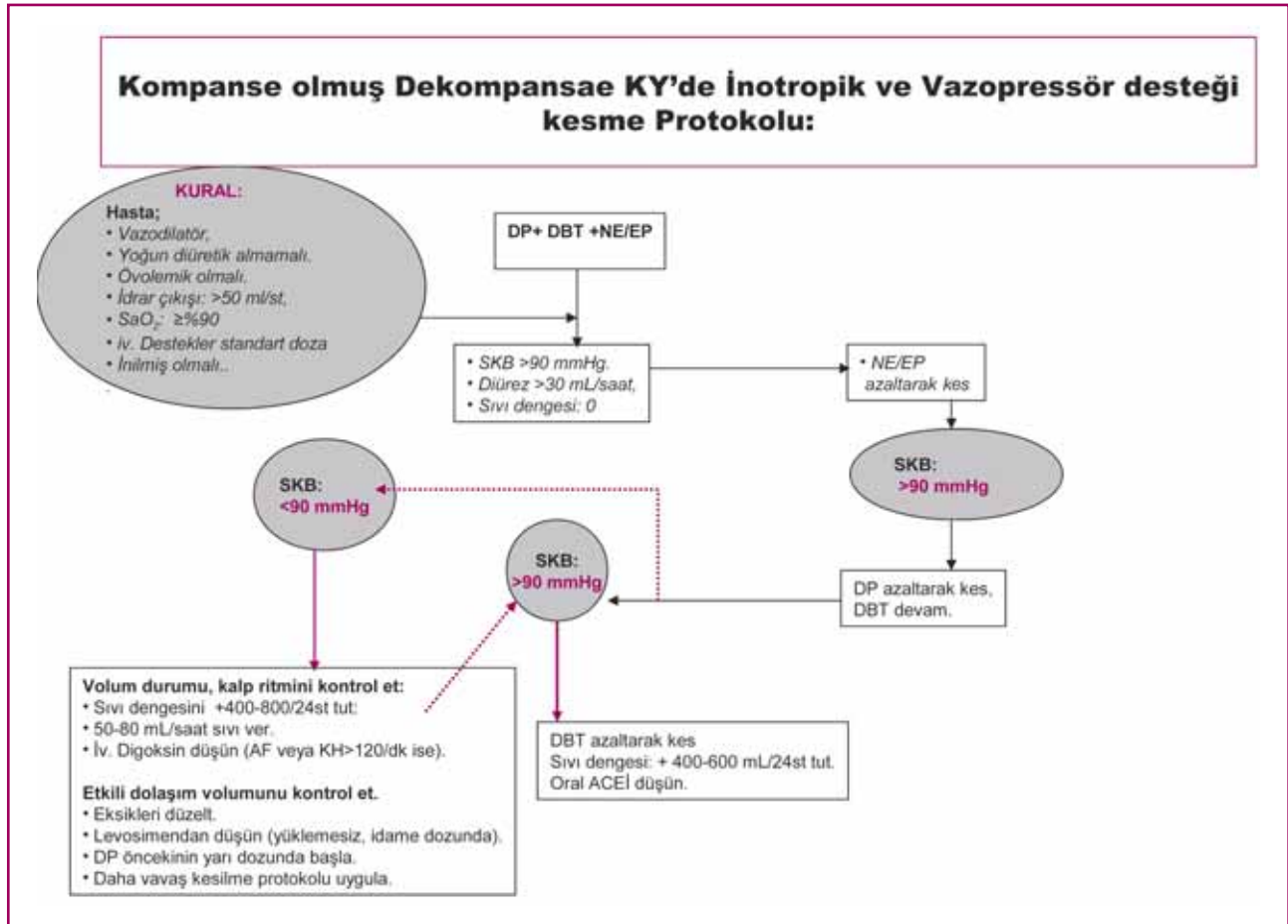
yaklaşık 30-45 dakika, son aşamada ise en az 1-4 saat beklenmeli.

DIÜRETİKLER VE REFRAKTERLİĞİ

- Dekompanse kronik KY'de yetersiz diürez. Önceleri etkili olan diüretik tedavisine, konjesyon ve hipervoleminin devam etmesine rağmen sonradan yeterli diürez cevabı alınamamasıdır.

Diüretik refrakterliğinin görüldüğü durumlar:

- Sık hastane yatışına bağlı, hastanede yanlış iv, furosemid kullanımı; hedef diürez ve vücut ağırlığına ulaşmadan diüretiğin kesilmesi, başlangıçta küçük dozlarda iv. furosemid uygulaması (günde tek yüksek doz yerine, küçük bölünmüş dozlar).
- Önceden kronik oral diüretik alımı (özellikle su ve tuz kısıtlamasına uyum gösterilmemesi).
- Özellikle ayaktan hastalarda ACEİ kullanmadan diüretik alınması ve tedavinin sürdürülmesi.
- Etkin dolaşım volumunun olmaması.
- Alttı yatan renal disfonksiyon.



ŞEKİL 4. Konjestif, hipervolemik KKY'de diüretik refrakterliğinde hastanede tedavi stratejisi

Bu durumda uygulanması gereken stratejiler:

- Volum dağılımının kantitatif olarak değerlendirilmesi: Artmış total vücut suyunun ötesinde etkin dolaşım volumu ve intravasküler, ekstrasellüler / interstisyel volumun (seröz boşluklarda sıvı varlığı?) durumunun kalitatif belirlenmesi.
- Sistemik perfüzyon durumu (renal hipoperfüzyon?).
- "etkin dolaşım" volumunun parametreleri (serum albumin, kreatinin, sodyum ve hemoglobin düzeyleri gibi) kontrol edilmelidir.

* **Etkin dolaşım volumu:** SKB >90 mmHg; Na ≥128 mEq/L; Albumin >2.0 gr/L; Hb >8 gr, kreatinin ≤2 mg/dL. Artmış intravasküler volumun kanıtı; dinlenimde JV dolgunluğu veya periferik ven basıncı >15-20 cm H₂O.

Diüretik refrakterliğinde, tüm tedavi ajanları iv. kullanılmalıdır.

Kullanılan tedavi stratejileri: Furosemid: bolus, İnfüzyon. Kombine; Furosemid + %20 Mannitol; Furosemid + DP, / NTG, / DBT.

2. ZORLAMA DİÜREZ

Zorlama diürez kronik renal yetersizlikte (geçmişte tanımlanmış) kesin kontraindikedir, oligürik olgularda letal sonuçları olabilir.

Sistemik hipoperfüzyon ve KY tedavisinin komplikasyonlarına bağlı renal disfonksiyonda ise hayat kurtarıcı olabilir.

Ancak bu tedavi stratejisinin uygulanabilmesi için major kurlarlar: (1) Dolaşan etkili volumun (SKB, PaO₂, pH, albumin, Hb, kreatinin, sodyum) olması veya sağlanması, (2) Semptomlu hipervolemi bulunması, (3) Uzun, geri dönüşümlü şok olmamasıdır.

Özellikle KKY'de, önceden diüretik tedavi alan hastalarda, akut dekompanseasyonun stabilizasyonu sonrasında hastanede yatarken kronik konjesyonun tedavisi sırasında standart diüretik tedavisine yukarıdaki gibi cevapsızlık gelişebilir. Bu sorunu aşmak için çeşitli stratejiler önerilmektedir (Şekil 4). Tedavi yaklaşımında; önce diüretik refrakterliğine sebep olan geri dönüşümlü

faktörler bulunup düzeltilmelidir (Etkin dolaşım volumunun parametreleri). Kısmen etkili dolaşım volumuna etkisi (Ekstravasküler fazla volumun damar içine ozmotik silusyonlarla çekilmesi), kısmen de daha güçlü diüretik etkisinden dolayı Kombine-diüretik yaklaşımı çoğunlukla bu sorunu aşabilmektedir. *“Ozmotik-diürez, + kulp-diürez, + dopaminerjik-diürez”*.

Kombine-diüretik indikasyonu kriterleri:

- Hastada hipervolemi, ve artmış total vucut suyu (JV dolgunluk, malleolar ödem) bulunması.
- Artmış ekstra- vasküler, ekstrasellüler volum: Cilt-içi ödemi, seröz-boşluklarda sıvı toplanması.
- Etkin dolaşım volumu olmaması: Albumin düzeyinin <2 gr, azalmış sistemik ve renal perfüzyon (SKB <90 mmHg gibi, yükselmiş kreatinin >2.0 mg, bazala göre + %30 yükselme).
- Yeterli miktarda fonksiyonel glomerül bulunması (hastanın oligo-anürik ve son-evre renal yetersizlik olmaması), Hb<%8gr.

Bu hastalarda total sıvı volumunun büyük bölümü ekstravasküler bölümdedir, hatta total vucut suyu artmasına rağmen intravasküler volum rölatif azalmıştır (JV dolgunluğu olmaması ve SKB <90 mmHg, kreatinin >2.0 mg/dL). Bu fenomenin en önemli nedeni kanın onkotik basıncının düşmesidir (hipoalbuminemi). Hipoalbuminemi dışında veya hipoalbuminemi düzeltildikten sonra hipervoleminin etkili tedavisi kombine-diüretik tedavi ve UF'dir.

- **Bu hastalarda tedavinin primer hedefi:** Etkili dolaşım volumunun sağlanmasıdır. Etkili dolaşım volumu sağlandıktan sonra uygulanan tedavi stratejileri:
 - A.** 24 saat: iv. Furosemid infüzyonu: 20-80 mg/saat + DP (2-4 micg/kg/dk).
 - B.** iv. Furosemid 24 saat infüzyon, 1.0 gr/24 saat + (bolus, 75 mL %20 Mannitol X 4 bolus/24 saat).
 - C.** iv. 0.5 saatte bolus: 4 X (250 mg Furosemid + 75 mL %20M içerisinde).
- **Zorlama- diürezin doğru işlemesi için prensip:** Etkili dolaşım parametrelerinin optimal düzeylerde sürdürülmesidir. (i) Öncesinde albumin konsantrasyonunu 2 gr üzerine çıkarılmalıdır. (ii) Tedavi sırasında SKB>90 mmHg'da tutulmalı, DP yerine veya kombine edilen DBT ile desteklenebilir (4-7 micg/kg/dk). (iii) Kombine diüretik tedavi öncesi ve sonrasında hiponatremi düzeltilirken sodyum düzeyi <126 mEq/L olanlarda; sıvı alımı kısıtlaması ile 24 saatlik hesaplanmış sodyumun yarısı ilk ilk 12 saatte verilirken infüzyonun içerisinde furosemid ilave edilmesi

veya sonrasında iv. bolus yapılmalıdır. Hafif hiponatremide (>126 - <128 mEq/L), kulp-diüretiği infüzyonunun 500 ML %0.9 serum izotonik içerisinde yapılması yeterli olabilir.

3. VAZODİLATÖR TEDAVİ

iv. vazodilatör (nitrodilatör) tedaviler KY'nin akut dekompanasyon epizodu sırasında ve hastane çıkışı sonrasında, iskemik seçilmiş hastaların ayaktan tedavisinde kalbin ön ve ard yükü ile konjesyonun klinik semptomlarını en hızlı ve en etkin kontrol edebilen emsalsiz ajanlardır. Etkilerinin kısa sürmesi, geçici olması ve yüksek hipotansiyon riski en önemli dezavantajlarıdır.

- Akut dekompanasyonda özellikle gelişte SKB>140 mmHg, miyokardiyal iskemi kanıtları ve SV dilatasyonu ile anlamlı MR olanlarda iv. Diüretiklerin önünde kesin birinci seçenek olmalıdır. **(a)** Yeni AKY hastalarında dozu daha düşük tutulmalı (NTG; bolus, 100-200 micg, sonra 10-20 micg/dk infüzyon). **(b)** KKY'de kardiyomegalisi olan akut dekompanasyonda dozu daha özgürdür (NTG; bolus 100-400 micg, 20-40 micg/dk infüzyon). SKB< 90 mmHg olanlarda dozu azaltılıp kesilebilir veya DP (4-7.5 micg/kg/dk) ile kombine edilebilir, ya da yerine DBT (5-10 micg/kg/dk) başlanabilir.
- Hastanede, iv. Nitrodilatörler iv. kulp-diüretikleri ile kombine edildiğinde daha güçlü diürez sağlar. İnotropik ve vazopressörler ile kombine edildiklerinde ise herikisninde faydalı hemodinamik etkilerini artırır, vazopressörlerin artırdığı sistemik rezistansı dengeli düşürerek bunun olumsuz etkilerini denge-ler.

Örneğin 5-7.5 micg/kg/dk DP ve 5-10 micg/kg/dk DBT ile kombine edilen 2.5-7.5 micg/dk iv. NTG gibi. KY'de tekli infüzyonun dozu (15-2-40 micg/dk) anginada kullanılanın çok üzerindedir. SKB'ye bağlı olarak NTG 10-25 micg/dk (önce 20 micg/dk, maksimum 40-400 micg/dk) olabilir.
- **İv. Nitrodilatör tedavi kullanımının kuralları:**
 - (i)** Etkin olduğu en düşük doz ve en kısa süre kullanılmalı, böylece nitrat toleransı gelişimi en az olur.
 - (iii)** Reboundu önlemek için İnfüzyon azaltılarak kesilmeli ve bu sıradan oral nitratla desteklenmeli.
 - (iv)** Kesildikten sonra oral idame vazodilatör için öncelikli seçenek ACEİ'lerdir.
 - (v)** iv. Nitoprussid hipertansif akut MR'de, akut miyokardiyal iskemi ekarte edildikten sonra hipertansiflerde (SKB>140-160 mmHg). NTG yerine tercih edilebilir (10 micg/dk, genellikle <5 micg/kg/dk infüzyon).

KRONİK KY TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ

Kronik KY tedavisi oldukça geniş bir spektruma hitap etmektedir: KY'nin sekonder korunması (akut KY ataklarının tekrarı), progresyonunun önlenmesi ve hatta ge- rilemesini sağlanması.

TABLO 1. Standart KY tedavisinde kullanılan ana ilaç gruplarının, KY'nin çeşitli AHA-evrelerinde faydaları kanıtlanan ajanlarının etki mekanizmaları. KY'nin değişik evrelerinin tedavisinde kullanılan kardiyovasküler ilaçlar (2009 AHA KY kılavuzu)

İlaçlar	Stage A	Stage B	Stage C
ACE İnhibitörleri			
Benazepril	H	—	—
Captopril	H, DN	Post MI	KY
Enalapril	H, DN	KY	KY
Fosinopril	H	—	KY
Lisinopril	H, DN	Post MI	KY
Moexipril	H	—	—
Perindopril	H, CV Risk	—	—
Quinapril	H	—	KY
Ramipril	H, CV Risk	Post MI	Post MI
Trandolapril	H	Post MI	Post MI
Anjiyotensin Reseptör Blockerleri			
Candesartan	H	—	KY
Eprosartan	H	—	—
Irbesartan	H, DN	—	—
Losartan	H, DN	CV Risk	—
Olmesartan	H	—	—
Telmisartan	H	—	—
Valsartan	H, DN	Post MI	Post MI, KY
Aldosteron Blokerleri			
Eplerenone	H	Post MI	Post MI
Spironolactone	H	—	HF
Beta Blokerler			
Acebutolol	H	—	—
Atenolol	H	Post MI	—
Betaxolol	H	—	—
Bisoprolol	H	—	HF
Carteolol	H	—	—
Carvedilol	H	Post MI	KY, Post MI
Labetalol	H	—	—
Metoprolol succinate	H	—	KY
Metoprolol tartrate	H	Post MI	—
Nadolol	H	—	—
Penbutolol	H	—	—
Pindolol	H	—	—
Propranolol	H	Post MI	—
Timolol	H	Post MI	—
Digoxin	—	—	KY

CV: Gelecek kardiyovasküler olay riskinin azalması; DN: Diabetik nefropati; H: Hipertansiyon; KY: Kalp yetersizliği; LVSD: asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu; ve Post MI: Post miyokard infarktüsü KY veya kardiyak olayların azalması.

Dolayısı ile tedavinin hedefi bu parametrelerin tümünde de etkili olabilmek için, uygulanacak tedavi stratejileri çok önemlidir: *Kanıtlanmış ilaçlar, kanıtlanmış dozda ve yeterli sürede kullanılmalıdır (Tablo 1).*

- Tedavi hedeflerinin her üç bacağına da etkili “*olmaz olmaz*” ilaçlar vardır: Bunlar kabaca RAAS inhibitörleri ve blokerleridir: ACE inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokerleri, Aldosteron antagonistleri ve adrenerjik Beta-reseptör blokerleri (Tablo 2).

Bu ilaçların kombine edilmesinin faydası tekbaşına kullanıldıklarında sağlanana göre daha fazladır (*sinerjik fayda*). Ancak kombinasyonla elde edilen toplam faydanın bedeli, artmış yan etki riskidir (hipotansiyon, kreatinin yükselmesi, hiperpotasemi gibi), fayda-risk dengesini pozitif yöne çevirmek için bu hastalar daha yakın takip edilmelidir.

TABLO 2. Düşük SVEF tedavisinde sıklıkla kullanılan RAAS İnhibitörleri ve Beta-blokerler (2009 AHA KY kılavuzu)

İlaçlar	Günlük Başlangıç Doz (günde)	Maksimum Doz (günde)
ACE İnhibitörleri		
Captopril	6.25 mg 3 defa	50 mg 3 defa
Enalapril	2.5 mg iki defa	10-20 mg 2 defa
Fosinopril	5-10 mg bir defa	40 mg bir defa
Lisinopril	2.5-5 mg bir defa	20-40 mg bir defa
Perindopril	2 mg bir defa	8-16 mg bir defa
Quinapril	5 mg iki defa	20 mg twice
Ramipril	1.25-2.5 mg bir defa	10 mg bir defa
Trandolapril	1 mg bir defa	4 mg bir defa
Anjiyotensin Reseptör Blokerleri		
Candesartan	4-8 mg bir defa	32 mg bir defa
Losartan	25-50 mg bir defa	50-100 mg bir defa
Valsartan	20-40 mg 2 defa	160 mg 2 defa
Aldosterone Antagonistleri		
Spironolactone	12.5-25 mg bir defa	25 mg bir veya iki defa
Eplerenone	25 mg bir defa	50 mg bir defa
Beta Blokerler		
Bisoprolol	1.25 mg bir defa	10 mg bir defa
Carvedilol	3.125 mg 2 defa	25 mg 2 defa
	50 mg , >85 kg hastalarda 2 defa	
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5 to 25 mg bir defa	200 mg bir defa

ACE indicates angiotensin converting enzyme; kg, kilogram ve mg

TABLO 3. Kronik KY tedavisinde kullanılması önerilen oral diüretikler (2009 AHA KY kılavuzu)

İlaçlar	Günlük Başlangıç Dozu	Günlük Maksimum Doz	Etkinin Süresi
Kulp Diüretikler			
Bumetanide	0.5 to 1.0 mg bir veya iki defa	10 mg	4-6 saat
Furosemide	20 to 40 mg bir veya iki defa	600 mg	6-8 saat
Torsemide	10 to 20 mg bir defa	200 mg	12-16 saat
Thiazide Diuretikler			
Chlorothiazide	250 to 500 mg bir veya iki defa	1000 mg	6-12 saat
Chlorthalidone	12.5 to 25 mg bir defa	100 mg	24-72 saat
Hydrochlorothiazide	25 mg bir veya iki defa	200 mg	6-12 saat
Indapamide	2.5 mg bir defa	5 mg	36
Metolazone	2.5 mg bir defa	20 mg	12-24 saat
Potasyum-Kaybettirmeyen Diuretikler*			
Amiloride	5 mg bir defa	20 mg	24 saat
Spironolactone	12.5 to 25 mg bir defa	50 mg	2-3 gün
Triamterene	50 to 75 mg iki defa	200 mg	7-9 saat
Ardışık Nefron Blokajı			
Metolazone	2.5 to 10 mg bir defa, + kulp- diuretiği		
Hydrochlorothiazide	25 to 100 mg bir veya iki defa, + kulp-diüretiği		
Chlorothiazide (IV)	500 to 1000 mg bir defa, + kulp-loop diuretiği		

IV: intravenöz; and mg, milligram.
 *Eplerenone, primer olarak kronik KY'de RAS blokeri olarak da kullanılmıştır.
 Nadiren daha yüksek dozlar yakın izleme kullanılabilir.

TABLO 4. Ağır KY tedavisinde İV diüretikler (2009 AHA KY kılavuzu)

İlaçlar	Başlangıç Dozu	Maksimum Tek Doz
Kulp diüretikler		
Bumetanide	1.0 mg	4-8 mg
Furosemide	40 mg	160-200 mg
Torsemide	10 mg	100-200 mg
Thiazide Diuretikler		
Chlorothiazide	500 mg	1000 mg
Ardışık Nefron Blokajı		
Chlorothiazide	500 to 1000 mg (IV) bir veya iki defa + kulp-diüretiği bir defa; günde birkaç doz	
Metolazone (Zaroxolyn veya Diulo)	2.5 to 5 mg oral, bir veya iki defa günde, kulp-diüretiği ile	
IV İnfüzyonlar		
Bumetanide	1 mg IV yükleme, sonra saatte 0.5-2 mg infüzyon	
Furosemide	40-mg IV yükleme, sonra saatte 10-40 mg infüzyon	
Torsemide	20 mg IV yükleme, sonra saatte 5-20 mg infüzyon	

IV: intravenöz; kg, kilogram; mg, milligrams

- Diüretikler, akut dekompanse KY'de iv. kullanımının ötesinde, hipervolemi ve kronik konjesyonun eşlik ettiği KKY'de ayaktan oral tedavilerde de kullanılmaktadır (**Tablo 3**).
- Bu tedaviler için 2 önemli kural: (1) Kronik KY'nin akut dekompanseasyonda, ACEİ ve Bb tedavisinde olanlarda, bu zemin- ilaçlar ile tedaviye, mutlak kontraindikasyon bulunmuyorsa tolere edilebilen en yüksek dozda devam edilmelidir (en azından dozları yarıya indirilerek). (2) Kronik KY'de ise uzun süreli diüretik tedavi kullanımının zemininde mutlaka "**olmazsa olmaz**" tedaviler yer almalıdır, aksi yanlıştır (**Tablo 3**, **Tablo 4**).
- KKY'de uzun süreli diüretik tedavisinde üç prensip unutulmamalıdır: (i) Diüretik etkin olduğu en düşük dozda kullanılmalı, (ii) diüretikli tedavi kombinasyonunda oluşan (ACEİ, AA ile) yan etkilerde (hipotansiyon, kreatinin yükselmesi) kombinasyonda azaltılması veya kesilmesi düşünülecek ilk ilaç diüretikler olmalı, ACEİ'ler ise en son seçenektir. (iii) Oral diüretik (Furosemid), aç karına tercihan tek doz ve sabah 10'dan önce verilmeli (yutulacak tablet sayısı üçden fazla ise; bir saat ara ile iki defa da alınabilir), ilaç yutulduktan sonra en az bir saat

hastanın yatakta (bacakları uzalı yatmak) kalması sağlanmalı.

- ACEİ veya ARB'ler ise kronik tedavinin "*mihenk taşıdır*", bunlarsız KKY tedavisi eksik ve yanıltıcıdır (**Tablo 2**).

Tavsiyeler: (a) Daha iyi tolere edilebildiklerinden uzun süreli kullanım için özellikle riski yüksek hastalarda (yaşlılar, hipotansif seyredenler ve kreatinin düzeyi sınırda olanlarda) ARB tercih edilebilir. (b) Bu ilaçların hastanede yatarken başlanması uzun dönemde daha güvenli kullanılabilmelerinde avantaj sağlar. (c) Ayaktan takipte şayet doz artırılma gidilecekse, önce akşamki dozu artırılmalı. (d) KKY'de ilaçların farmokinetiği değiştiğinden ilacın normal yarılanma ömrü ne olursa olsun, tercihen günde ikiye bölünmüş dozlarda kullanılması tavsiye edilir (Perindopril, Enalapril, Valsartan gibi). (e) Özellikle Aldosteron antagonistleri (AA) ile kombinasyonun hiperkalemi riski tekli kullanımından daha yüksektir, AA bilinen en düşük dozunda kombin edilmeli (spironolakton günde 12.5 mg) hiperkalemi durumunda önce AA azaltılmalı sonra da gerekirse kesilmeli.

- **ACEİ/ARB tedavisinin Altın öğütleri:** (1) Tekli ve kombinasyonlarda ACEİ'ler kılavuzların önerdiği en yüksek dozlarda kullanılmalı (**Tablo 2**).

(2) KKY tedavisinde seçilecek ilaç, sınıfın herhangi bir üyesi olmamalıdır, kılavuzlarda etkisi kanıtlanmış ajan verilmelidir (**Tablo 1**).

(3) Akut KKY epizodu sırasında veya kombinasyonun yan etkileri gelişmesi durumunda ACEİ/ARB'ler bırakılması düşünülecek en son ilaçlar olmalıdır, çok gerekiyorsa dozları azaltılabilir.

(4) KKY tedavisinde ACEİ'ler ile öncelikli ideal kombinasyon Bb'lerdir, bu sağlanabildiğinde KKY hastasının ideal tedavisi verilmiştir.

- Beta bloker tedavinin, KKY'deki önemi en az ACEİ'ler kadardır, KKY'de ACEİ'ler için yapılan yurtdışı öğütler Bb tedavi için de geçerlidir. Bunlara ilave, Bb tedavisine özgü tavsiyeler: (i) KKY'de ideal

hız veya ventrikül hızı (sinüs veya AF'de ventrikül hızı), rezidüel iskemisi olmayan dekompanse hastalarda 80-100/dk arasında olup, hipotansif hastalarda hız bu aralığın üst sınırı yakın olmalı, (ii) Karvedilol kullanımında, hızlı emilime bağlı hipotansif etkisini azaltmak için ilaç tok karına verilmeli, (iii) AF'de hızlı ventrikül hızını yavaşlatmak için sol kalp boşlukları dilate olan KKY hastalarında digoksin kombin edilebilir, istenilen KH (veya ventrikül) hızına ulaşıncaya bu hastalarda önce Bb dozu azaltılmalı, (iv) akut dekompanseasyon sırasında Bb kesilmemeli, gerekiyorsa dozu yarıya inilebilir, (v) kronik kullanımında beta reseptörlerin artırılarak düzenlenmesi (*upregulation*) sonucu sıklıkla dozunun yükseltilmesi gerekir (özellikle hız ≥ 80 /dk ise veya başlangıca göre değişmemişse), doz artırımı ihmal edilmişse ciddi bir hatadır (!).

- **KKY'de bblerin yerine geçebilecek başka bir tedavi ajanı yoktur.**

® Yorum: Her kronik KKY hastasının ayaktan tedavisi KKY kılavuzlarının önerdiği çizginin ötesinde olabilir, bu durum sanıldığından daha sıktır. Başlıca sebepleri hasta grubunun oldukça heterojen olması ve KKY'ye eşlik eden kardiyak ve non-kardiyak ko-morbid durumların fazlalığı ve çeşitliliğidir. Dolayısı ile KKY'de tedavi stratejisi kesinlikle "*bireyselleştirilmelidir*".

KKY tedavisinde kılavuzların ötesinde bazı tedavi seçeneklerinin kullanımının, genel etkilerinden ziyade sağkalıma KKY'ye özgü herhangi bir faydası yoktur (Statin, Trimetazidin, koenzim Q10, antioksidan vitaminler ve serbest yağ asidi kullanımı gibi). Aksine, polifarmazi'nin yoğunluğunun artması ile olmazsa olmaz tedavilere kompliyans azalabilir. Ancak statinler, KAH'ın sebep olduğu KKY ve sistolik disfonksiyonda, yaşlılarda kardiyovasküler olaylara (akut miyokardiyal iskemisi) bağlı hastane yatışlarını azaltabilir.

Trimetazidin ise, refrakter miyokard iskemisi (revaskülarize edilemeyen) ve SV disfonksiyonu olanlarda (iskemik kardiyomiyopati ve SV disfonksiyonu), KKY ile hastane yatışını azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir.

SU REPLASMANI, ELEKTROLİTLER VE HESAPLAMALAR

- Yoğun diürez sonucunda akut ve kronik dekompanse KY'de görülen en büyük tehlike hipovolemidir; hipovolemi ile atım hacmi daha da düşer, sistemik hipoperfüzyon ve hipotansiyon şiddetlenebilir, bu ikincil olaylar RAAS aktivasyonuna sebep olarak KY'nin seyrini daha da kötüleştirir.

Hipovolemi düzeltilecekse sonraki; adım serbest suyun hesaplanması ve yerine konulmasıdır. Serbest su eksikliği TBW (Total vucut ağırlığı) ve plazma sodyum konsantrasyonuna göre hesaplanır.

$$\text{Şimdiki TBW} \times \text{Şimdiki } P_{Na} = \text{Normal TBW} \times \text{Normal } P_{Na}$$

$$\text{Şimdiki TBW} = \text{Normal TBW} \times (140 / \text{Şimdiki } P_{Na})$$

P_{Na} : Plazma sodyum

TBW: Total vucut ağırlığı

- Normal TBW (litre), yağsız vucut ağırlığının erkeklerde %60'ı, kadınlarda %50'sidir.
- Ancak hipernatremi (>145 mEq/L) ile ilişkili olan serbest su eksikliğinde, TBW normalden yaklaşık %10 daha azdır. Buna göre "normal TBW":
Erkeklerde = $0.5 \times \text{vucut ağırlığı (kg)}$;
Kadınlarda = $0.4 \times \text{vucut ağırlığı (kg)}$ 'dir.

Buna göre:

$$\text{TBW eksiği (L)} = \text{Normal TBW} - \text{Şimdiki TBW}.$$

* **TBW:** Total vucut ağırlığı

Su eksikliğini düzelterek gerekli volum:

$$\text{Volum replasmanı (L)} = \text{TBW eksiği} \times (1/1 - X).$$

- X:** Ressüsite edilecek sıvının sodyum konsantrasyonunun izotonik salininkine (154 mEq/L) oranıdır. Örneğin, şayet su eksikliği 4.5 L ise ve ressüsitasyon sıvısı yarım - normal salin (tam izotonik salinse 154 mEq/L) (yarım izotonik salinde $Na = 75 \text{ mEq/L}$); yerine konulacak volum $4.5 \times (1/05) = 9 \text{ L}$ 'dir (serbest su açığının iki katı).

Plazma Ozmolaritesi

Solusyon içerisindeki solut partiküllerin aktivitesi (konsantrasyonu), solusyon içerisindeki su moleküllerinin aktivitesi (konsantrasyonu) ile ters orantılıdır.

Solusyondaki solut aktivitesine ozmotik aktivite denmekte ve ozmol (osm) olarak yansıtılır. Solusyonun total ozmotik aktivitesi tüm solut partiküllerinin bireysel ozmotik aktivitelerinin toplamıdır. Her ünite volumun "mosm" ozmotik aktivitesi her ünite volumun mEq konsantrasyonuna eşdeğerdir.

Dolayısı ile izotonik salin'in (%0.9 NaCl) ozmotik aktivitesi:

$$\begin{aligned} \%0.9 \text{ NaCl} &= 154 \text{ mEq/L} + 154 \text{ mEq/L NaCl/L} \\ &= 154 \text{ mOsm Na/L} + 154 \text{ mOsm Cl/L} \\ &= 308/\text{L} \end{aligned}$$

Ozmolarite, solusyonun her volumunun (solut + su) ozmotik aktivitesidir ve Osm/kgH₂O olarak yansıtılır. Vucut sıvılarının ozmotik aktivitesi, genellikle su volumu ile bağlantısını yansıtır. Ancak, vucut sıvılarından su volumu solut volumundan fazla değildir, dolayısı ile ozmolarite ile vucut sıvıları arasında çok az fark vardır.

Plazma ozmolaritesi =

$$(2X \text{ Plazma } Na^+) + \text{Glikoz}/18 + \text{BUN}/2.8$$

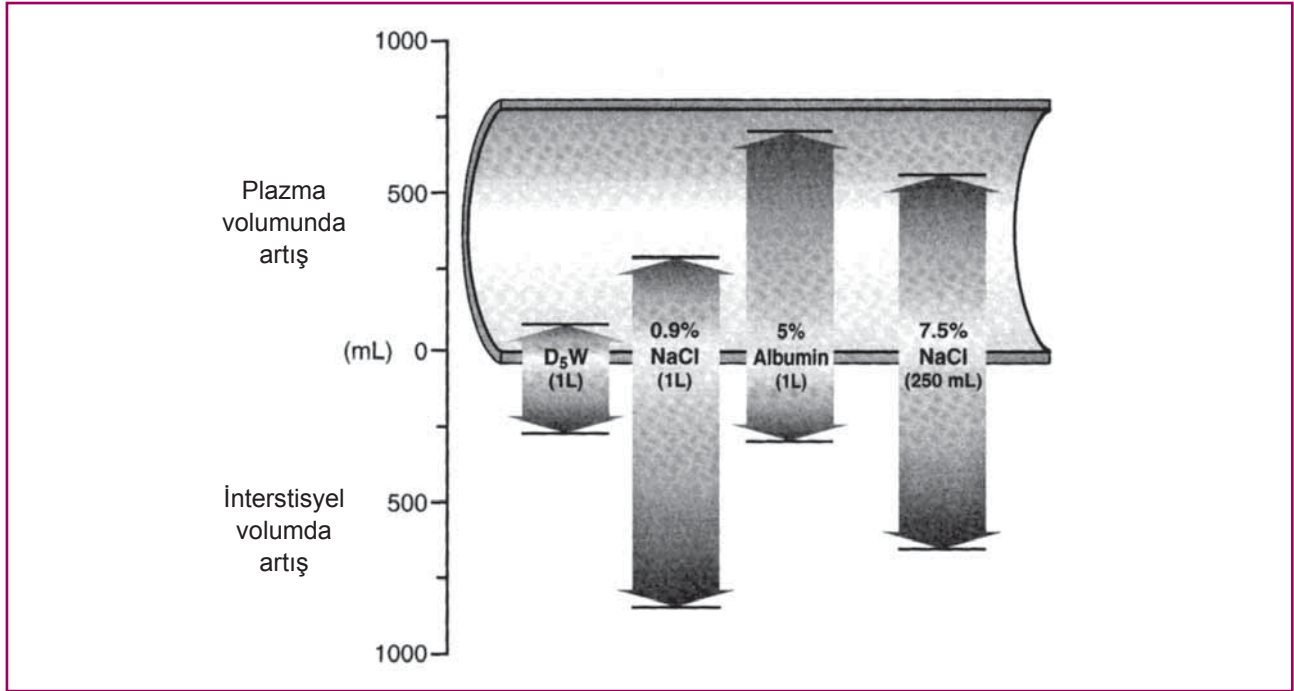
Kolloid ve Kristaloid Ressüsitasyon

Kristaloidler membranlardan geçmeye hazırdır. Kolloidler (yunanca; *zamik* denir) ise geçmez. İntravenöz sıvılar benzer olarak intravasküler'den ekstravasküler (interstisyel) sıvı kompartmanlarına geçişine göre sınıflandırılır. Kolloid sıvılarında bulunan büyük moleküller, vasküler ve interstisyel boşlukları ayıran yarı-geçirgen membranlardan geçmeye hazır değildir.

Kristaloid sıvılar elektrolit solusyonlarıdır, ekstrasellüler boşluk boyunca serbestce diffüze olurlar.

Kristaloid sıvıların ana komponenti inorganik sodyum klorid (NaCl). Sodyum ekstrasellüler sıvıda en yoğun bulunan soluttur. dağılımı aynıdır, çünkü ekstrasellüler sıvının %75-80 kadarı interstisyel boşlukta bulunur, total vucut sodyumunun benzer oranı interstisyel sıvıdadır. İV verilen sodyum da aynı dağılımı izler, infüze edilen sodyum klorid volumunun %75-80'i interstisyel boşluğa dağılır.

Anlamı: Kristaloid sıvılar ile volum ressüsitasyonunun ağırlıklı etkisi plazma volumundan ziyade interstisyel volumu genişletir.



ŞEKİL 5. Plazma ve interstisyel sıvı volumuna seçilmiş kristalloid ve kolloidlerin etkileri. İnfüze edilen her sıvının volumu parantez içinde gösterilmiştir (Crit Care Clin 1993;9:313).

Volum etkileri: Kristalloid sıvı resüsitasyonun plazma ve interstisyel sıvı volumuna etkileri **Şekil 5'**de gösterilmiştir.

- %0.9 bir litre sodyum klorid infüzyonu (izotonik saline) plazma volumuna 275 mL ve interstisyel volumuna 825 mL ekler (total volum genişlemesi: 1, 100 mL). Bu intrasellüler boşluktan ekstrasellüler boşluğu sıvı kaymasının sonucudur, %0.9 sodyum klorid ekstrasellüler sıvıya (plazma) göre hafifçe daha hipertondiktir (**Tablo 5**).

HİPONATREMİ

Serum sodyum düzeyinin <135 mEq/L olmasıdır. Hiponatremik hastaların mortalitesi sodyum düzeyi normal olanların 2 katıdır.

Psödohiponatremi (yalancı hiponatremi): Plazma volumunun %93'ü sudur ve sodyum plazmanın bu aköz (sulu) fazı ile sınırlandırılmıştır. Sodyumun plazma konsantrasyonunu ölçen geleneksel metod (*flame fotometri*) örneğin tamamını kullanır (aköz ve nonaköz

TABLO 5. Plazma ve Kristalloid infüzyon sıvılarının içeriklerinin mukayesesi

Sıvı	Na	Cl	K	Ca	Mg	Tamponlar	pH	Ozmolarite (mOsm/L)
Plazma	140	103	4	5	2	Bicarb (25)	7.4	290
%0.9 NaCl	154	154	—	—	—	—	5.7	308
%7.5 NaCl ^a	1,283	1,283	—	—	—	—	5.7	2,567
Laktatlı Ringer	130	109	4	3	—	Laktat (28)	6.4	273
Normosol	140	98	5	—	3	Asetat (27) Glukonat (23)	7.4	295
Plasma-Lyte								
Isolyte ^b								

^aStapczynski JS et. al. Emerg Med Rep 1994;15:245.

^bIsolyte ayrıca fosfat da ihtiva eder (1 mEq/L).

TABLO 6. Hiponatremi ve hiponatremide total sodyum ve vücut suundaki değişiklikler

Durum	Ekstrasellüler volüm	Total vücut Sodyum	Serbest/Su
Hipernatremi	Düşmüş	↓	↓↓
	Normal	–	↓
	Artmış	↑↑	↑
Hiponatremi	Düşmüş	↓↓	↓
	Normal	–	↑
	Artmış	↑	↑↑

plazma fazları), dolayısı ile plazmanın sodyum konsantrasyonu gerçek sodyum konsantrasyonundan daha azdır. Plazma volumunun %93'ü sudur, böylece ölçülen ve doğru olan plazma sodyum düzeyi farkı normal kişilerde önemsizdir.

Plazma lipidleri ve proteinlerinin aşırı yükselmesi plazmanın aköz fazının volumunu artırabilir. Bu durumda, ölçülen plazma sodyum konsantrasyonu doğru sodyum konsantrasyonundan anlamlı olarak daha düşük bulunabilir (*psödohiponatremi*).

Hipotonik Hiponatremi:

Serbest suyun ekstrasellüler sıvıdaki sodyuma göre rölatif olarak artmasıdır (Bölüm-2.1). Ekstrasellüler sıvının volumunun artması gerekmez (Tablo 6). Ekstrasellüler sıvı volumunu (ESV) hiponatremili hastalarda normal,

düşük veya yüksek olabilir. Hiponatremiye tanısal yaklaşım ESV'nin değerlendirilmesi ile başlamalı (Şekil 6).

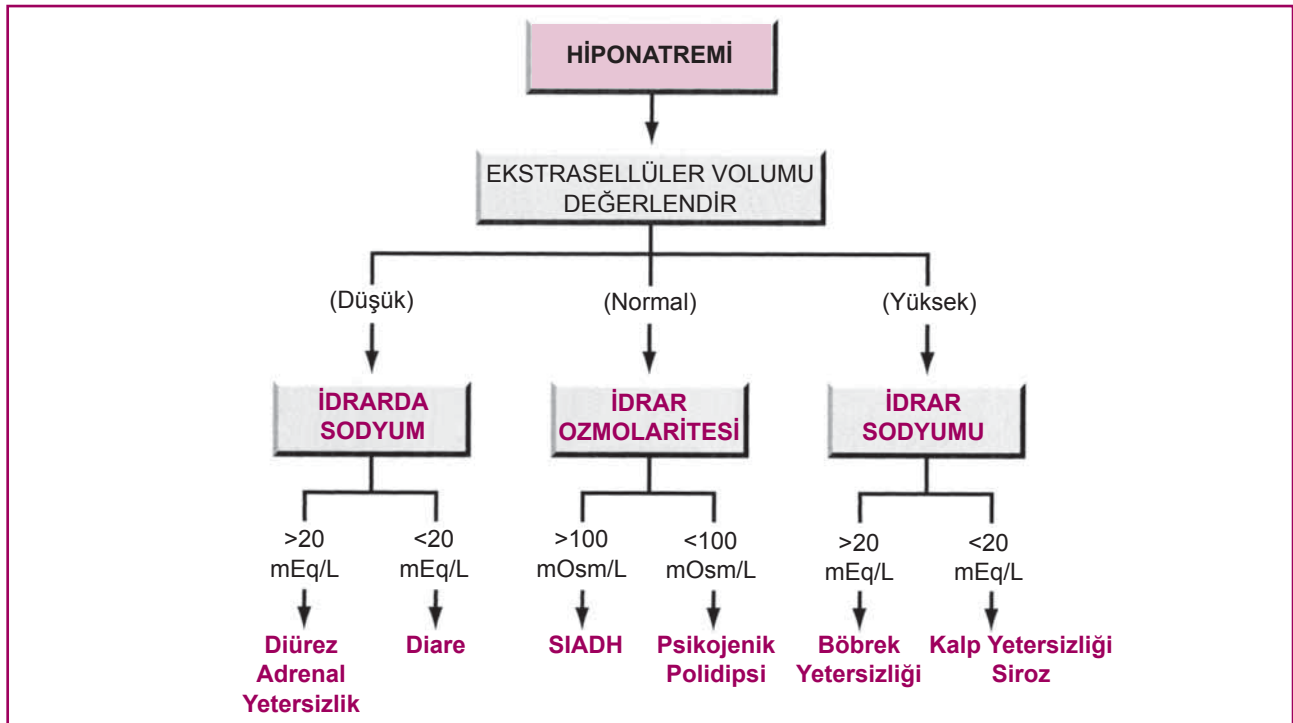
Hipovolemik Hiponatremi:

Bu durum sıvı kaybı ile birlikte kaybedilen sıvıya göre hipotonik sıvı replasmanı kullanımında görülür (diürezin musluk suyu içerek replasmanı). Sonucu ESV ve ekstrasellüler sodyum konsantrasyonunun ikisinin de düşmesi. Gelişigüzel idrar örneğinde sodyum konsantrasyonu bazen sodyumun renal veya nonrenal kaybını belirler.

- Renal sodyum kaybında idrarda sodyum >20 mEq/L, ekstrarenal sodyum kaybında ise <10 mEq/L'dir.
- Renal sodyum kaybı yüksek doz diüretik kullanımında, böbrek üstü bezi yetersizliğinde ve serebral tuz-harcayan (*salt-wasting*) sendromda, oysa ekstrarenal sodyum kaybı diyare, inatçı kusmalarda olur.

İzovolemik Hiponatremi:

Serbest suyun hafif artışı ile karakterizedir, fakat klinikte saptanacak kadar fazla değildir (erişkinde bulunabilen periferik ödem yapılabilmesi için gerekli ortalama fazla su miktarı 5L'dir). Bu durumda major bozukluk uygunsuz ADH salınımı (SIADH) ve akut su intoksikasyonu düşünülmeli (psikojenik polidipsi). İdrar sodyum ve ozmolaritesi bu iki bozukluğun artedilmesine yardımcı olabilir.



ŞEKİL 6. Hiponatremiye tanısal yaklaşım. (Marinho PL. ICU Book. Lipincott Williams Wilkins. 2007. p. 606)

- Uygunsuz ADH (SIADH): idrarda sodyum >20 mEq/L, idrar ozmolaritesi >100 mOsm/kg H_2O . Su intoksikasyonunda ise: sırası ile <10 mEq/L ve <100 mOsm/kg.

Uygunsuz konsantre idrar ile uygunsuz (nonozmotik) ADH salımında, (idrarda ozmolaritesi >100 mOsm/kg H_2O) Hipotonik plazmada düşünülmelidir (plazma ozmolaritesi <290 mOsm/kg H_2O). Bu durum stresli hastalarda görülür (yakında cerrahiye gidenlerde, ya da tümör ve infeksiyonlarda). Bu durum SIADH olarak bilinmektedir, ağır hiponatremi eşlik edebilir (plazma sodyum <129 mEq/L).

Hipervolemik Hiponatremi:

Hipervolemik hiponatremi sodyum ve su fazlalığı-nı gösterir. Su fazlalığı sodyum fazlalığını aşmıştır.

İdrar sodyum düzeyi problemin ayrılmasında bazen yardımcı olabilir:

- Kalp yetersizliğinde: < 20 mEq/L, Böbrek yetersizliğinde: >20 mEq/L, Karaciğer yetersizliği: <20 mEq/L.
- İdrar sodyumu diüretik kullananlarda yanıltıcı olabilir. Klinik tablo teşhise genellikle yardımcıdır.

Hiponatremik Ensefalopati

Hiponatreminin en korkulan komplikasyonudur, yaşamı-tehdit eden metabolik ensefalopatidir; serebral ödem, artmış intrakraniyal basınç ve ataklar nöbetler ile karakterizedir, erişkin solunum distressi sendromu (ARDS) birlikte olabilir, ağır olgular solunum durması-na kadar ilerleyebilir.

- Hiponatreminin dikkatsizce düzeltilmesi demiyeline lezyonlar, hipofiz hasarı ve okulomotor sinir felci ile karakterize ensefalopati ile de ilişkili olabilir.
- Bu durum sodyum konsantrasyonunun hızlı düzeltilmesi ile görülür. Primer patoloji; santral pontinde miyelinoliz spesifik demiyeline bozukluktur hızla düzeltilen hiponatremi için spesifiktir.

Tedavi Stratejisi

Nörolojik semptomların bulunup, bulunması ile ESV (ekstrasellüler volem) durumu belirlenmeli. Semptomatik hiponatreminin asemptomatik hiponatremiye göre daha ağırsız düzeltilmesi gerekir.

- Ancak demiyeline ensefalopati riskini azaltmak için plazma sodyum artışı saatte 0.5 mEq/L'den fazla olmamalı ve en son plazma sodyum konsantrasyonu 130 mEq/L'yi aşmamalı.

ESV'ye Göre Genel Stratejiler

- **Düşük ESV:** Semptomatiklerde, hipertonic saline ($\%3$ NaCl) infüzyonu. Asemptomatik hastalarda izotonik saline.
- **Normal ESV:** Semptomatik hastalarda hipertonic saline infüzyonu ile Furosemid diürezisi. Asemptomatik hastalarda izotonik saline ile Furosemid.

- **Yüksek ESV:** Asemptomatiklerde Furosemid diürezisi. Semptomatiklerde dikkatle hipertonic saline ile Furosemid.

Sodyum Replasmanı:

Replasman tedavisi için hipertonic veya izotonik saline gerekir. Replasman tedavisini yönlendirmek için sodyum eksikliğinin aşağıdaki gibi hesaplanması gerekir (replasman tedavisinde kullanılan son-noktası: plazma sodyumu 130 mEq/L):

$$\text{Sodyum açığı (mEq)} = \text{Normal TVA} \times (130 - \text{şimdiki } P_{Na})$$

TVA: Toplam vücut ağırlığı

P_{Na} : Plazma sodyum konsantrasyonu

- Normal TVA (litre olarak) Yağsız vücut ağırlığının (kg) erkekte $\%60$ 'dır (kadında $\%50$).
- $\%3$ sodyum klorid litrede 513 mEq sodyum ihtiva eder. İzotonik saline ise litrede 254 mEq sodyum ihtiva eder.

Sodyum ve Tuz Eşdeğerleri

- Konjesyonlu kronik KY hastasında hafif (1 gr/gün), hafif orta ($1-2$ gr/gün) tuz kısıtlaması tavsiye edilmektedir. Semptomatik KY'de, sıvı retansiyonunu önlemek için sodyum kısıtlamasını önerilmektedir. Aşırı tuz kısıtlanması engellenmelidir. Hasta yiyeceklerin tuz içeriği ve ölçütler konusunda bilgilendirilmelidir (**Tablo 7**).
- Özellikle hiponatremide ağır semptomlu KY'de hastalarda sıvı kısıtlanması ($1.5-2$ L/gün) düşünülmelidir. Hafif-orta semptomları olan tüm hastalara sıvı kısıtlaması klinik faydalı görünmemektedir.

HİPERPOTASEMİ

Hiperpotasemi, serum potasyum konsantrasyonunun 5.0 mmol/L'nin üzerinde olmasıdır.

Serum potasyum konsantrasyonu yüksek hastada önce psödo-hiperpotasemi araştırılmalıdır. Kan örneği alınırken ön-kola turnikenin aşırı derecede sıkı uygulandığı hastalarda ya da damarın veya iğnenin ince ol-

TABLO 7. Tuz, NaCl ve sodyum ve eşdeğerleri

Tuz	Sodyum Klorid	Sodyum
1/4 çay kaşığı	1550 mg	600 mg
1/2 çay kaşığı	3100 mg	1200 mg
3/4 çay kaşığı	4650 mg	1800 mg
1 çay kaşığı	6100 mg	2400 mg

Journal of Cardiac Failure 2006; 12:e12

masına bağlı güçlkle kan örneği alındığında eritrositlerin hemolize olması ile serum potasyum konsantrasyonu yüksek bulunabilir. Şüphelenildiğinde kan örneği tekrarlanıp yeniden çalışılmalıdır.

Hiperpotasemi Nedenleri

(1) Hücre dışına aşırı potasyum çıkışı, hücre içinden kana aşırı potasyum geçişine bağlı hiperpotasemi. Örneğin: Metabolik asidoz, İnsülin eksikliği, hücre yıkımının artması, Beta-bloker kullanımı.

- Metabolik asidozda kan pH'sının düşüşünü önlemek için hidrojen hücre içine girerken, hücre potasyumu da kana geçer.
- İnsülin potasyumun hücre içine girişini kolaylaştırır, kontrolsüz diyabette insülinin etkisinin ortadan kalkması sonucu hiperpotasemi gelişebilir. Bu hastalarda kanda potasyum yüksekliğine rağmen, idrarla kayba bağlı olarak toplam vucut potasyumu düşmüştür.
- Bb'ler hücreiçine potasyum girişini azaltırlar.

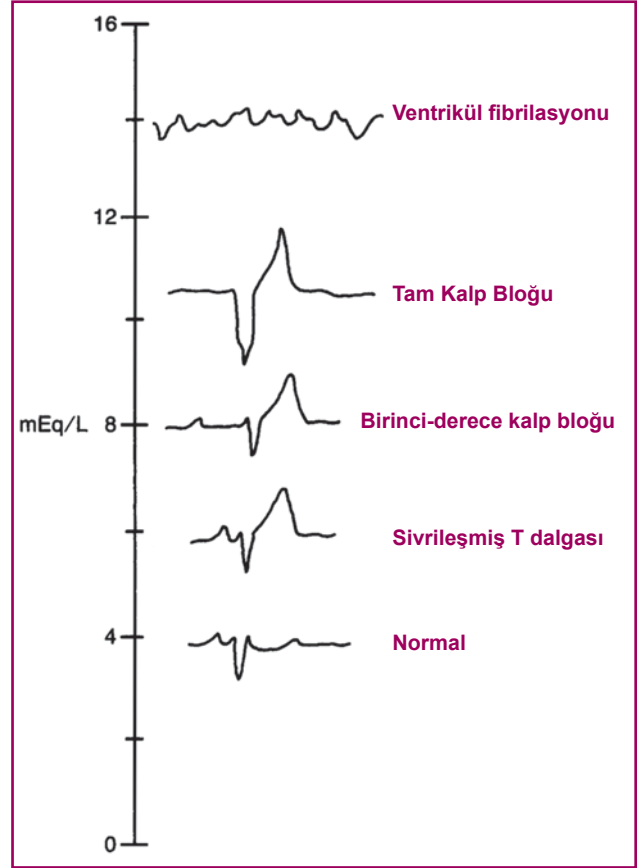
(2) Vucuttaki potasyum miktarının artmasına bağlı hiperpotasemi. Vucutta potasyum miktarının hemen her zaman sebebi böbrek ile atılımının azalmasıdır. Böbrek fonksiyonları belirgin azaldığında ($GFR < 10-20$ ml/dk), aşırı potasyum alımına bağlı hiperpotasemi görülebilir. Ayrıca böbrek fonksiyonları azalmış hastada, idrarda potasyum atılımını azaltan faktörler ile hiperpotasemi gelişebilir, hiperpotasemiye sebep olan ilaçlar: ACE inhibitörleri, potasyum-tutucu diüretik kullanımı, Heparin, dijital, ARB'ler, NSAİ'ler, potasyum Pensilin.

Klinik Bulguları

EKG değişiklikleri: V_2 ve V_3 'de, T-dalga sivrileşmesi, PR uzaması ve QRS genişlemesi), aritmiler, EKG değişiklikleri potasyum 6 mEq/L'ye ulaşınca başlar ve 8. 0 mEq/L'ye ulaştığında her zaman anormaldir (Şekil 7).

Hiperkaleminin EKG Manifestasyonları

Potasyum Konsantrasyonu	EKG Anormallikleri
Hafif yükselme: 5.5-6.5 mEq/L	Uzun, simetrik, sivrilmiş T dalgaları
Orta derece yükselme: 6.5-8.0 mEq/L	P dalga amplitüdü azalmış PR aralığı uzamış QRS kompleksleri genişlemiş Sivrilmiş T dalgaları
Ciddi derecede yükselme >8.0mEq/L	P dalgaları kaybolmuş İnatraventriküler, fasiküler, dal blokları. QRS dalgaları genişlemiş sinüs dalgasına doğru ilerler. Ventriküler fibrilasyon asistli



ŞEKİL 7. Plazma potasyum konsantrasyonu ve EKG manifestasyonları. (Marinho PL. ICU Book. Lipincott Williams Wilkins. 2007. p. 619)

- Ağır hiperpotasemide ventrikül fibrilasyonu ve kalp durması gelişebilir. Başlıca semptomlar; halsizlik, parestezi ve paralizidir.

Tedavi

Hiperpotasemide ağırsif yaklaşım önemlidir. Hiperpotaseminin spesifik EKG bulguları serum düzeyi ile paralellik gösterse dahi, ciddi EKG bulguları olmadan da kalp durması gelişebilir.

- Dolayısı ile serum potasyum düzeyi >5 mmol/L olanlarda ilk olarak yapılması gereken tedavi Kalsiyum glukonattır.
- **Pratik uygulama:** 10 mL %10'luk kalsiyum glukonat intravenöz verilir, böylece kardiyomiyositlerin depolarizasyon eşiği yükselir. Potasyum düşürücü etkisi yoktur, sadece hiperpotaseminin ciddi kardiyak etkilerinden korur. Bu nedenle potasyum düşürücü tedavi tüm olgulara eklenmelidir.

Acil tedavide hücre içine potasyum girişini artıran sağlayan tedaviler kullanılır. En sık kullanılan insülin ve glikoz infüzyonudur.

- 4-5 gr dekstroza 1 ünite kristalize insülin olacak şekide infüzyon yapılır. Örneğin: 500 ml %20 dekstroz içine 20 ünite kristalize insülin.

Hiperpotaseminin kesin tedavisi vucuttan potasyumun kesin olarak uzaklaştırılmasıdır.

- Kronik ve hafif hiperpotasermide furosemid gibi Kulp-diüretikleri ile potasyumun idrarda atılımı sağlanabilir. Hiperpotasemisi olan hastalarda çoğunlukla böbrek yetersizliği de olduğundan kulp-diüretiklerinin etkisi azdır.
- Potasyum atılımını artıran diğer tedaviler, potasyum bağlayıcı reçine Polistiren sulfonattır. Gastrointestinal sistemde sodyum ve potasyumun yer değiştirmesini sağlayarak potasyumun barsaktan atılımına yol açar. Genellikle 1 gram sodyum polistiren sulfonat yaklaşık 0.5-1.0 mmol potasyumu uzaklaştırırken, 2-3 mmol sodyumun alınmasına neden olur. Oral veya rektal yolla uygulanabilir. Bu tedavi ile potasyumun uzaklaştırılması yavaştır, tam etkinin gerçekleşmesi için 4 saate ihtiyaç vardır. Oral verildiğinde konstipasyonu önlemek için %20'lik sorbitol şeklinde uygulanır.
- İleri derecede böbrek yetersizliği var ve hiperpotasemi ciddi ise diyalize başvurulabilir.

Yoğun Bakımda: Hiperkalemi Akut Tedavi

- **EKG değişiklikleri veya serum K >7 mEq/L:** Kalsiyum glukonat (%10): iv. 3 dakikada 10 mL; 5 dakika içinde tekrarlanabilir.
Sadece 20-30 dakikada cevap verir. Kalsiyumdan sonra bikarbonat vermeyin.
- **EKG değişiklikleri ve dolaşım bozukluğu:** Kalsiyum klorid (%10): iv. 3 dakikada 10 mL.
Kalsiyum klorid, kalsiyum glukonata göre 3 defa daha fazla kalsiyum ihtiva eder.
- **AV blok kalsiyum tedavisine refrakter:** (1) 10U kristalize insülin, 500 mL %20 dekstroz ile 1 saatte. (2) Transvenöz kalp-pili.
İnsülin-dekstroz tedavisi serum potasyumunu 1-2 saatte 1 mEq/L düşürmelidir.
- **Dijital kardiyotoksitesi:** (1) Magnezyum sülfat 2.0 gr iv. bolus. (2) Gerekirse dijital spesifik antikorlar.
Dijital toksitesinde kalsiyum kullanmayın.
- **Akut fazdan sonra veya EKG değişiklikleri bulunmuyorsa:** Kayexalate: Oral doz 30 gr, 50 mL%20 sorbitolde, oral doz lavman yerine tercih edilmeli.

HİPOPOTASEMİ

Hücre içinde en fazla miktarda bulunan katyondur, konsantrasyonu 150 mmol/L (mmol/L=mEq/L) civarındadır. Buna karşılık serum potasyum konsantrasyonu 3.5 ile 5.0 mmol/L arasında değişir. Vucutta 2500-4500 mmol olan potasyum miktarının sadece %2'den azı hücre dışı kompartımandadır. Hücre membranındaki $Na^+ - K^+$ ATPaz sayesinde hücre içinde yüksek konsantrasyonda tutulması sağlanır.

Potasyumun hücre içi ve dışı arasındaki konsantrasyon farkı nöromusküler ve kardiyovasküler hücrelerin uyarılabilmesi için gereklidir.

Hipopotasemi serum potasyum konsantrasyonunun 3.5 mmol/L altında olmasıdır. Diüretik kullanan hastalarda sık karşılaşılır. Potasyum konsantrasyonu düşük olan hastada öncelikle psödo-hipopotasemi araştırılmalı. Aşırı lokositoz durumunda hastadan alınan kan bir saatten uzun bir süre boyunca oda ısısında bırakılacak olursa, serumdaki potasyum miktarı artmış lokositlerin içine geçer. Bu durum metabolik aktif lokositlerin görüldüğü akut lösemilerde sıktır. Yalancı hipopotasemide plazma kan hücrelerinden hızla ayrılmalıdır. Kan uzun süre bekleyecekse soğukta (4°C) saklanmalıdır.

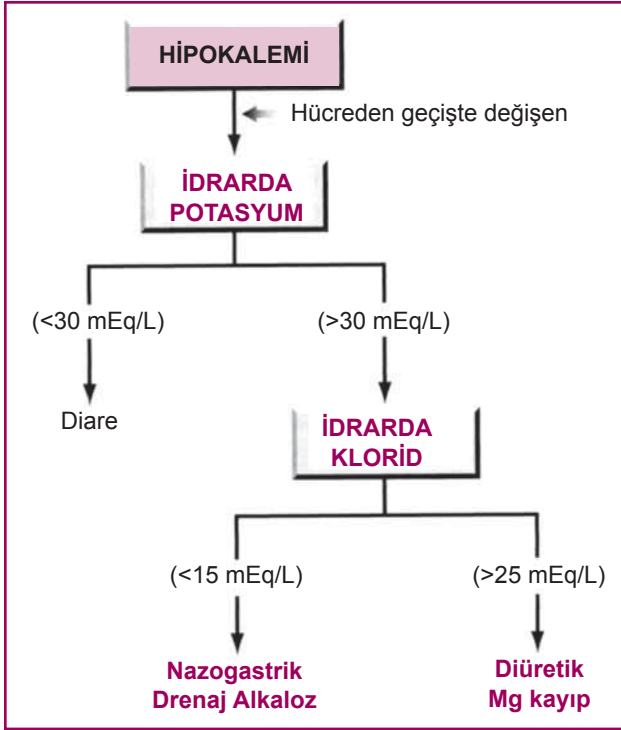
Sebepleri

(1) Hücre içine aşırı potasyum girişine bağlı mhipopotasemi: Alkalemi (metabolik respiratuar alkaloz), insülin fazlalığı, beta adrenerjik aktivite artışı.

(2) Vucuttaki potasyumun azalmasına bağlı hipopotasemi:

- Gastrointestinal yolla potasyum kaybı.
- Metabolik asidozla renal kayıp.
- Normal kan pH'sı ile potasyum kaybı: Magnezyum eksikliği, sisplatine bağlı, akut tubuler nekrozun poliürik fazı, postobstrüktif diürez.
- Metabolik alkalozla birlikte renal potasyum kaybı: Diüretik kullanımı, gastrointestinal yoldan sıvı kayıpları. Bu durumlarda idrarda potasyum atılımı 20 mmol'un üzerindedir. Kusma ve gastrik drenaj ile üst gastrointestinal sistem sıvılarının kaybedildiği durumlarda hipovolemiye bağlı RAAS aktivasyonu ile distal tubulustan potasyum sekresyonunun artması sonucunda hipopotasemi gelişir.

Potasyum kaybı renal veya ekstrarenal potasyum kaybı sonucundadır. Potasyum kaybının yerini tanımlanması için idrarda potasyum ve klorid konsantrasyonlarının birlikte tayin edilmesi kullanılır (**Şekil 8**).



ŞEKİL 8. Hipopotasemiye tanısal yaklaşım. (Marinho PL. ICU Book. Lipincott Williams Wilkins. 2007. p. 614)

Klinik Bulgular

Kalp ve sinir sistemi gibi uyarılabilen hücrelerin bulunduğu dokularda belirgindir. Ön planda kardiyak ve nöromusküler bulgularla karşılaşılır.

Tipik EKG değişiklikleri, atriyal ve ventriküler aritmiler ile karşılaşılabilir.

EKG: T dalga amplitüdünde azalma, U dalgalarında belirginleşme (>1 mm), QT uzaması, yassılaşıp ve ters dönmüş T dalgaları, bunların hiçbirisi hipopotasemi için spesifik değildir. SV hipertrofisinde U ve T dalga değişiklikleri görülebilir, QT uzaması ise hipomagnezemi ve hipokalsemiye görülebilir.

İskemik kalp hastalığında ciddi atriyal aritmiler. Dijital alanlarda dijital intoksikasyonunu kolaylaştırır.

- Tekbaşına hipopotasemi ciddi ventriküler aritmiler meydana getirmez. Sıklıkla hipopotasemi aritmi oluşumunu artıran diğer durumlar ile birlikte (magnezyum kaybı, dijital, miyokardiyal iskemi gibi).

Başlıca semptomları; <2.5 mEq/L serum potasyum konsantrasyonunda bitkinlik eşlik eder; kas güçsüzlüğü, kolay yorulma, kramplarla karıştırılabilen kas ağrıları.

Hipopotasemide vazopressinin distal tubuluslarda adenil siklazı uyarma yeteneği bozulur, nefrojenik diabetes insipidus ortaya çıkar. Buna bağlı gelişen konsantrasyon eksikliği sonucunda poliüri ortaya çıkar. Ayrıca hipopotasemi, RAS aktivasyonu ile anjiyotensin-II oluşumunu uyarır. Artan a-II'nin susama merkezini uyarması ile artan su alımı poliüriye katkı sağlar.

TABLO 8. Hipokalemiye Serum Potasyum Düzeyine göre Potasyum Eksikliği*

Serum Potasyum (mEq/L)	Potasyum Eksikliği	
	mEq	%Total Vücut K
3.0	175	5
2.5	350	10
2.0	470	15
1.5	700	20
1.0	875	25

*:70 kg erişkinde hesaplanmış total vücut potasyum içeriği 50mEq/Kg'dır.

Tedavi

Tedavinin amacı: Serum potasyum düzeyini ve toplam vücut potasyum miktarını normale getirmektir. Vücut potasyum açığını net olarak belirlemek zordur (**Tablo 8**).

- Kabaca, serum potasyum düzeyinin 4.0 mEq/L'den 3.0 mEq/L'ye düşmesi, 200-400 mEq civarında potasyum kaybının olduğunu düşündürür. Bu kayba ek olarak 200-400 mEq civarında potasyum kaybı ile serum potasyum düzeyi 2.0 mEq/L'ye iner. Bu tahminler potasyumun hücre içinde ve dışında dağılımının normal olduğu hallerde geçerlidir. Örneğin asidozda(diabetik ketoasidoz), hücre içindeki potasyum hücre dışına yöneleceğinden, vücut potasyum miktarı azalmış olsa bile, serum potasyum konsantrasyonu hafif derecede azalmış, normal veya hatta artmış bile bulunabilir.

Potasyum replasmanı oral veya parenteral yapılabilir, günde 80 mEq vermek mümkündür (piyasadaki tabletlerin potasyum içeriği 40 mEq'dır).

Oral alamayanlar ve hayati tehlikesi olan durumlarda parenteral kullanım:

- İnfüzyon şeklinde verilmeli, direk iv. bolus verilmemelidir, ölüme yol açabilir.
- İnfüzyon sırasında potasyum konsantrasyonu 40 mEq/L'yi, saatte verilen miktar ise 20 mEq'yi geçmemelidir.
- Potasyumun konduğu infüzyon sıvıları olarak dekstro solusyonları yerine izotonik sodyum tercih edilmelidir.

HİPOMAGNEZEMİDE TEDAVİ PROTOKOLLERİ

- Normal böbrek fonksiyonları bulunanlarda önerilmektedir.
- Diüretik almakta olan Kronik KY hastalarında ciddi hipokalemi gelişmesi durumunda buna hipomagnezeminin de eşlik ettiği düşünülmelidir (!).

I. Hafif, Asemptomatik Hipomagnesemi:

Magnezyum eksikliği 1-2 mEq/kg olarak kabul edilmektedir. İnfüze edilen Magnezyumun %50'si idrar ile kaybedilmektedir, bundan dolayı gerekli olan total magnezyum ihtiyacı magnezyum eksikliğinin 2-katıdır.

İlk 24 saatte 1 mEq/kg ve sonraki 3-5 gün 0.5 mEq/kg/günde.

Şayet serum magnezyum düzeyi >1 mEq/L ise tedavi oral magnezyum kullanılabilir.

II. Orta derece hipomagnezemi:

Serum magnezyum düzeyi <1 mEq/L ise veya hipomagnezemiye diğer elektrolit bozuklukları da eşlik ediyorsa;

- 500 mL izotonik seruma + 6 gr $MgSO_4$ (48 mEq Mg)/3 saatte-infüze edilir ve bunu takiben; $\Rightarrow$
- 250-500 mL izotonik seruma + 5 gr $MgSO_4$ (40 mEq Mg)/sonraki 6 saatte infüze edilir.
- Sonraki 5 günde; 5 gr $MgSO_4$ devamlı infüzyon olarak/12 saatte verilir.

III. Fatal Hipomagnesemi:

Bu durumda hipomagnezemi ciddi kardiyak aritmilere ve jeneralize epileptik kasılmalara sebep olmaktadır, bu durumda yaklaşım;

- 2 gr $MgSO_4$ (6 mEq Mg)/2 dakika'da İV-infüzyon.
 - Sonraki 6 saatte; 250-500 mL izotonik serum + 5 gr $MgSO_4$ (40 mEq Mg).
 - Sonraki 5 günde 5 gr $MgSO_4$ /her 12 saatte devamlı infüzyon olarak verilir.
- Serum Magnezyum düzeyi magnezyum bolustan sonra başlangıçta yükselmekte ve 15 dakikada düşmeye başlamaktadır. Önemli olan; bolus dozundan sonra Magnezyum infüzyonunun devam etmesidir. Serum Mg düzeyi 1-2 gün sonra normalleşmektedir, vücuttaki Mg depolarının dolması için birkaç güne ihtiyaç vardır.

*Hipomagnezemi'de önemli notlar:

Hipomagnesemi uzun-dönem diüretik kullananlarda görülmektedir. Sıklıkla hipopotasemi ile birlikte. Serum magnezyum düzeyi magnezyum eksikliğini kesin olarak göstermemektedir.

- Serum magnezyumunun <1.4 mEq/L ölçülmesi anlamlı magnezyum kaybını işaret etmektedir ve klinik olarak anlamlı kardiyak aritmileri meydana getirmekte olup düzeltilmesi antiaritmik tedavide etkilidir. Serum Magnezyum düzeyi >2.0 mg/L tutulmalıdır (tedavi ile bazal değerinin %50 fazlası)
- AMİ erken dönemde malign ventriküler aritmileri olan olgularda ve özellikle hipopotasemisi olan olgularda kan Mg düzeyi istenmelidir.
- "Torsade de Pointes" tipi polimorf ventrikül taşikardilerinin öncelikli tedavisidir
- AMİ akut fazla (ilk 24 saat) kan Mg düzeyi 2 mEq/L'nin üzerinde tutulmalıdır.

DÜŞÜK KALP DEBİSİNİN SAPTANMASI

Spontan solunumu tolere edemeyen düşük kalp debisini saptayan ve invazif pulmoner arter kateteri gerektirmeyen iki metod vardır:

- O_2 ekstraksiyonu (SaO_2-SvO_2). Düşük kalp debisinde sistemik kapillerlerde O_2 ekstraksiyonu artar, bu durum (SaO_2-SvO_2) ile saptanabilir. SaO_2 (arteriyel oksijen saturasyonu) pulse-oksimetri ile kolayca ölçülebilir. SvO_2 (venöz oksijen saturasyonu) ise CVP ile vena kava superiyordan (mixed venöz ve santral venöz O_2 saturasyonu da denmekte) ölçülebilir.
- Arteriyel Tidal-sonu PCO_2 gradiyenti ($PaCO_2 - PETCO_2$): Arteriyel ve tidal-sonu PCO_2 sağlıklı kişilerde eşittir. Kalp debisinin düşmesi arteriyel PCO_2 'ye göre tidal-sonu PCO_2 'yi rölatif düşürebilir. Bu ($PaCO_2 - PETCO_2$) farkının artışı ile yansır.

MEKANİK VENTİLASYONDAN SPONTAN SOLUNUMA GEÇİLMESİ İÇİN GEREKLİ KRİTER VE ÖLÇÜLER

Ventilatördeki hastanın cihazdan ayrılıp kendi spontan solunuma terk edilmesine karar vermek için başlıca kural hastanın uyanık ve şuurunun açık olmasıdır (Bölüm 2.2). Ventilator öncesi dekompanse olan hastanın ise kompanse edilmesi gerekir (özellikle akciğer konjesyonunun temizlenmiş ve idrar çıkışı sağlanmış).

Bu aşamada kesinlikle hızlı davranılmamalıdır, aşağıdaki solunum, kardiyovasküler ve mental kriterler ve **Tablo 9**'daki ölçüler sağlanmalıdır.

Solunum Kriterleri

- $FiO_2 \leq 40-50$ ve PEEP $\leq 5-8$ cm H_2O 'da: $PaCO_2 \geq 60$ mmHg.
- $PaCO_2$ normal veya bazal (permisiv hiperkapni hariç).
- Hasta soluma eforunu başlatabiliyor.

TABLO 9. Spontan soluma denemesini tolere eden hastaların tanınmasında kullanılan ölçüler

Ölçümler	Erişkinde Referans Aralığı	Başarılı Spontan Soluma Eşiği
Tidal volum (VT)	5-7 mL/kg	4- 6 mL/kg
Solunum hızı (RR)	10-18 bpm	30- 38 bpm
Total ventilasyon	5-6 L/dk	10- 15 L/dk
RR/VT oranı	40-50/L	60-105/L
Maksimum inspiratuar basınç (PIMAX)	-90-120 cm H_2O	-15-30 cm H_2O

Marinho PL. The ICU Book. Lippincott Williams & Wilkins. 2007, p 512.

Kardiyovasküler Kriter

- Miyokardiyal iskemi kanıtı yok.
- Kalp hızı ≤ 140 /dk.
- Kan basıncı normal veya Vazopressör almıyor veya minimum Vazopressör destekle (Dopamin < 5 mcg/kg/dk).

Mental Durum

- Hasta uyandırılabilir veya Glasgow koma skoru ≥ 13 .
- Düzeltilebilen komorbid durumların bulunması
- Afebril hasta.
- Anlamlı elektrolit anormalliği yok.

KY'NİN TEŞHİS VE KLİNİK DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN SINIFLANDIRMALAR

AHA/ACC-2005 KY Tanımlanması

1. KY'nin semptomları (dinlenim ve egzersizde)
Ve
2. Kardiyak disfonksiyonun (sistolik ve/veya diyastolik) objektif kanıtları (tercihen ekokardiyografide).
Ve
3. KY'ye yönlendirilen tedaviye yanıt.
*** Tüm olgularda kriter 1 ve 2 olmalıdır.**

NYHA (New York Heart Association) Sınıflaması

Hastanın günlük fonksiyonel kapasitesini tayin etmede kullanılır ve hastanın geç prognozu ve KY tedavisinin etkinliği ile uyumunu gösterir.

Sınıf I: Kısıtlama yok: Sıradan fiziksel egzersiz aşırı bitkinlik, dispne, palpasyona sebep olmaz.

Sınıf II: Fiziksel aktivitenin hafif kısıtlanması: Dinlenimde rahat olağan aktivite sonucunda yorgunluk, palpasyonlar, veya dispne.

Sınıf III: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma: Dinlenimde rahat fakat olağan aktiviteden azı sonucunda semptomlar.

Sınıf IV: Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsız olmandan yapamaz: İstirahatte bile KY'nin semptomları bulunur, herhangi bir fiziksel aktivite ile rahatsızlığı artar.

KY'nin Yapısal Anormalliğine Göre AHA/ACC

Evreleri

Klinik ve patolojik bir evrelendirme olup; özellikle hastalığın patolojisinin progresyonunu ve bunun klinik sonuçlarının

progresyonunun tayin edilmesinde kullanılır. KKY'de özellikle uzun süreli kullanımda RAAS blokerlerin etkinliğini doğru olarak gösterir.

Evre A: KY gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir fonksiyonel ve yapısal anormallik yok. Herhangi bir bulgu ya da semptom yok.

Evre B: KY gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.

Evre C: Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı var.

Evre D: Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış KY semptomları var.

AMİ'de KY'nin ağırlık derecesini değerlendiren ve günümüzde KY sendromunun tamamında kullanılan Sınıflamalar:

Killip Sınıflaması

AMİ tedavisinde klinik açıdan dolaşım bozukluğunun şiddetini (pulmoner konjesyon ve sistemik hipoperfüzyon) yatakbaşında fizik muayenede saptamak amacı ile geliştirilmiştir.

Evre I: KY yok. Klinik dekompanseasyon bulguları yok.

Evre II: Kalp yetersizliği. Tanısal kriterler; S3 galo ve pulmoner venöz hipertansiyondur. Akciğerlerin alt yarısında yaş raller ile pulmoner konjesyon.

Evre III: Şiddetli KY. Bütün akciğer alanlarında raller ile belirgin pulmoner ödem.

Evre IV: Kardiyojenik şok. Hipotansiyon, SKB <90 mmHg ve oligüri, siyanoz ve terleme, soğuk, soluk cilt gibi sistemik hipotansiyona bağlı periferik vazokonstriksiyon bulguları vardır.

Forrester Sınıflandırması

AMİ'de hemodinamik durumu Swan Ganz balonlu termodyüzyonlu PAK ile saptamak için tasarlanmıştır.

1. Normal perfüzyon ve PKUB.
2. Yetersiz perfüzyon ve düşük PKUB (**hipovolemi**).
3. Hemen hemen normal perfüzyon ve yüksek PKUB (**pulmoner ödem**).
4. Yetersiz perfüzyon ve yüksek PKUB (**kardiyojenik şok**).

TABLO 10. Seçilmiş Klinik Laboratuvar Testlerinin Referans Aralığı

Madde	Sıvı*	Geleneksel Üniteler	x	k	=	SI Üniteler
Alkaline phosphataz	S	(F)30-100 U/L (M)45-115 U/L		0.016		0.5-1.67 μ kat/L 0.75-1.92 μ kat/L
Ammonyak	P	10-80 μ g/dL		0.587		5-50 μ mol/L
Amylaz	S	0-130 U/L		0.016		0-2.17 μ kat/L
Aspartat aminotransferaz (SGOT)	S	0-35 U/L		0.016		0-0.58 μ kat/L
β -Hydroxybutyrat	S	<1.0 mg/dL		96.05		<100 μ mol/L
Bicarbonat	S	22-26 mEq/L		1		22-26 mmol/L
Bilirubin: Total	S	0.1-1.0 mg/dL		17.1		2-18 μ mol/L
direk	S	$\leq$ 0.2 mg/dL				$\leq$ 4 μ mol/L
Kanda üre nitrogen (BUN)	P, S	8-18 mg/dL		0.367		3.0-6.5 mmol/L
Calcium: Total	S	8.5-10.5 mg/dL		0.26		2.2-2.6 mmol/L
ionize	P	2.2-2.3 mEq/L		0.49		1.10-1.15 mmol/L
Klor	P, S	95-105 mEq/L		1		95-105 mmol/L
	CSF	120-130 mEq/L				120-130 mmol/L
	U	10-200 mEq/L				10-200 mmol/L
Kreatinin	S	0.6-1.5 mg/dL		0.09		0.05-0.13 mmol/L
	U	15-25 mg/kg/24 hr		0.009		0.13-0.22 mmol/kg/24 h
Siyanid: Nontoksik	WB	<5 μ g/dL		3.8		<19 μ mol/L
Letal		>30 μ g/dL				>114 μ mol/L
Fibrinojen	P	150-350 mg/dL		0.01		1.5-3.5 g/L
Fibrin parçalama ürünleri	S	<10 μ g/mL		1		<10 mg/L
Glikoz (açlık)	P	70-100 mg/dL		0.06		3.9-6.1 mmol/L
	CSF	50-80 mg/dL				2.8-4.4 mmol/L
Laktat: Dinlenme	P	<2.0 mEq/L		1		<2 mmol/L
Egzersiz		<4.0 mEq/L				<4 mmol/L
Laktat dehydrogenaz (LDH)	S	50-150 U/L		0.017		0.82-2.66 μ kat/L
Magnezyum	P, S	1.88-3.0 mg/dL 1.5-2.4 mEq/L		0.41 0.5		0.8-1.2 mmol/L 0.8-1.2 mmol/L
Ozmolarite	S	280-296 mOsm/kg		1		280-96 mmol/kg
Fosfat	S	2.5-5.0 mg		0.32		0.80-1.60 mmol/L
Potasyum	P, S	3.5-5.0 mEq/L		1		3.5-5.0 mmol/L
Total protein	P, S	6.0-8.0 g/dL		10		60-80 g/L
	CSF	<40 mg/dL		0.01		<0.40 g/L
	U	<150 mg/24 hr		0.01		<1.5 g/24 hr
Sodyum	P, S	135-147 mEq/L		1		135-147 mmol/L
Thyroxine: Total	S	4-11 μ g/dL		12.9		51-142 nmol/L
Serbest		0.8-2.8 ng/dL				10-36 pmol/L
Triiodothyronine (T ₃)	S	75-220 ng/dL		0.015		12-3.4 nmol/L

*P = Plazma, S = serum, U = idrar, WB = tam kan, CSF = serebrospinal sıvı, RBC = eritrosit.

New England Journal of Medicine SI Unit Conversion Guide. Waltham, MA: Massachusetts Medical Society, 1992'den adapte edilmiştir.

mmol'un mg'ye çevrilmesi: mg=mmol:k

KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMUNUN PARÇALARI

**BÖLÜM
3.1**

Non-Kardiyak Komorbidler, Özel Hasta Gruplarında Kalp Yetersizliği

Prof. Dr. Rasim Enar

**BÖLÜM
3.2**

Solunum, KY’de Akciğer Tutulumu ve Ayırıcı Tanı

Prof. Dr. Rasim Enar

**BÖLÜM
3.3**

Uyku Apnesi Bozukluğu ve Kalp Yetersizliği

Prof. Dr. Rasim Enar

**BÖLÜM
3.4**

Akut Miyokard İnfarktüsü, Pompa Yetersizliği ve Kardiyojenik Şok

Prof. Dr. Rasim Enar

**BÖLÜM
3.5**

Gebelik Kardiyomiyopatisi

Yrd. Doç. Dr. Ali Doğan – Prof. Dr. Ali Ergin

**BÖLÜM
3.6**

Miyokardit: Teşhis ve Tedavi

Prof. Dr. Rasim Enar

**BÖLÜM
3.7**

İlerlemiş Kalp Yetersizliği ve Tedavi Stratejileri

Prof. Dr. Rasim Enar

**BÖLÜM
3.8**

Kronik Kalp Yetersizliğinde Aritmiler

Prof. Dr. Serdar Payzin

BÖLÜM
3.9

Kardiak Kaşeksi

Dr. Gonca Gül Bozkurt – Prof. Dr. Rasim Enar

BÖLÜM
3.10

Kalp Yetersizliğinde Psikolojik Faktörler

Prof. Dr. Kemal Arıkan – Dr. Sinem Zeynep Başer

BÖLÜM
3.11

Kanser Hastalarında Kardiyovasküler Hastalığın Teşhis ve Tedavisi

Prof. Dr. Rasim Enar

BÖLÜM 3.1

Non-Kardiyak Komorbidler, Özel Hasta Gruplarında Kalp Yetersizliği

Prof. Dr. Rasim Enar

Kalp yetersizliği, ABD’de (Amerika Birleşik Devletleri) 5 milyondan fazla insanı etkilemekte, yılda 250,000’den fazla ölümden sorumludur (AHA, *Heart and Stroke Statistics-2004 Update, Texas-AHA, 2003*).

Yaşlılarda ise KY en sık hastaneye yatış sebebidir. Sağlık harcamalarının büyük bölümünü KY açıklamaktadır. Miyokard infarktüsü gibi birçok kardiyovasküler durumun aksine, KY prevalansı ve onun toplum sağlığı üzerindeki etkileri giderek artmaktadır. Bunun yansıttığı eğilim ABD’de KY ile hastaneye yatış oranı 1990-2004’den beri, aynı zaman diliminde Mİ ile yatış %8 azalırken tersine KY ile yatış %33 artmıştır.

GİRİŞ: Birçok kronik kalp yetersizliği hastasının, hem hastalığın etyolojisine katkısı olan hem de onun ilerlemesi ve tedaviye cevabında anahtar rol oynayabilen çeşitli komorbid durumları bulunmaktadır. Bunun tartışmasız sebebi, hastalığın ağırlıklı olarak yaşlılıkta ortaya çıkması ve yaşlılığın harekete geçirdiği önemli komorbid durumlar (olası risk faktörleri; iskemik kalp hastalığı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon gibi) ile ilişkili olmasıdır.

65 yaşındaki hastaların dahil edildiği çalışmalara göre, ortalama KY yaşı 75 yaşı aşabilir, ayrıca yaşa bağlı cinsiyet ile ilgili farklılıklar da gösterebilir. Kontrollü çalışmalarda hastaların %60-70’i erkek bulunmuştur, oysa ki tüm KY topluluğunun sadece %50 ve azı erkek hastalardır.

Yaşlılarda KY’nin semptom ve bulguları daha az spesifiktir. Ancak, bunlar komorbidler ile maskelenmiştir. Bu durum yaşlılarda KY’nin teşhisini güçleştirmektedir. Yaşlı KY’liler ile ilgili bir başka problem, polifarmasi ve sık ilaç yan etkileridir. Bunlara bağlı olarak, komorbidleri bulunan yaşlı kalp yetersizliği hastalarının nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda birçok belirsizlik vardır.

KY hastalarının %65’i komorbidlere bağlı hastaneye yılda en az bir kez yatmaktadır, ilginç olan bu yatışların yarısının potansiyel olarak önlenabilir olmasıdır; daha fazlası hastaların %40’ında ≥ 5 komorbid olmuştur (JACC 2003;42:1226-33). Hastaneye yatış, farklı kronik durumların sayısı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. KY’li yaşlı hastalarda nonkardiyak komorbidler sık olup, bunlar kötü prognoz ile kuvvetle ilişkilidir.

Bu komorbidlerin saptanması, hastanın daha iyi tedavi edilmesini ve geleneksel tedavisini, engelleyebilir, karıştırabilir veya güçleştirebilir. Bununla birlikte, yüksek-riskli KY hastalarının prognozu, komorbid durumlar da dikkate alındığında doğru yaklaşım ile büyük ölçüde düzeltilebilir.

Yukarıdaki çalışmada; ortalama ≥ 65 yaşındaki hastalarda), en sık bulunan 5 nonkardiyak komorbid: Esansiyel hipertansiyon %55, diabetes mellitus %31, KOAH %26, göz hastalıkları %24, hiperkolesterinemi %21 sıklıktadır (JACC 2003;42:1226-33).

Hipertansiyon

Hipertansiyon patogenetik olarak sistolik ve diastolik kalp yetersizliğinin gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, iskemik kalp hastalığının da major risk faktörüdür, hipertansiyon afterloadun neden olduğu hipertrofi ve diastolik fonksiyon bozulması ile direkt olarak kronik kalp yetersizliği gelişimine götürebilir.

Framingham çalışması gibi eski araştırmalarda hipertansiyon kronik kalp yetersizliği hastalarında karakteristik ve en sık bulunan komorbid olarak bildirilmiştir. Yakın geçmişte ise kronik kalp yetersizliğinde komorbid ve alttaki etyolojik faktör olarak hipertansiyona daha az sık rastlanmıştır. SOLVD hastalarında, çalışmaya alınma sırasında, diastolik kan basıncı >90 mm Hg yaklaşık %15 sıklıkta bulunmuştur. Bunun tam ve doğru olarak gerçeği yansıttığını savunmak güçtür;

sistolik kronik kalp yetersizliğinde düşmüş kalp debisine bağlı kan basıncı düşer, oysa KY'nin kronik süreci başlangıcında hipertansiyonun yardımı ile yetersizlik sendromu gelişmiş olabilir, dolayısı ile bu hastalarda hipertansiyonun değeri az anlaşılmış olabilir. Hipertansiyon ayrıca da iskemik kalp hastalığının major risk faktörüdür, ancak kalp yetersizliğine yol açan iskemik katkı, genellikle hipertansiyon yerine primer sebep olarak listelenmiştir, buna karşılık altta yatan hipertansiyon sekonder rolde gösterilmiş olabilir, komorbid olarak kabul edilmemiştir (farkedilmemiştir).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, antihipertansif tedavilerin etkisi ile kronik kalp yetersizliği gelişimi kısıtlanabilir. Bu sonuç, kronik kalp yetersizliğinin başlama ve progresyonunda, önemli komorbid hipertansiyonun major katkısını desteklemektedir.

Epidemioloji: KY'nin en önemli etyolojisi iskemik kalp yetersizliğidir.

İskemik KY gelişen hastaların (angina pectoris veya miyokard infarktüsü) çoğunluğunda geçmişte sıklıkla tedavi edilmemiş hipertansiyon bulunmuştur. Çalışmalarda: (a) Framingham çalışmasında; kalp yetersizliği hastalarında, erkeklerin %39'da kadınların %59'da hipertansiyon saptanmıştır (JAMA 1996;275:1557-62). (b) Danish Diamond çalışmasında; KY'de, erkeklerde %27, kadınlarda ise %22 sıklıkta hipertansiyon bildirilmiştir (Eur Heart J 2004;25:129-35).

Hipertansiyon ile kalp yetersizliğini birbirine bağlayan mekanizmalar:

Arteriyel Hipertansiyon, SV'nin basınç yüklenmesi ve artmış yüke yapısal adaptasyonu ile SV hipertrofi (SVH) gelişiminin en sık sebebidir.

Framingham çalışmasında, EKG'de kesin SVH bulunan hipertansif hastaların, elektrokardiyografik SVH olmayan hipertansiflere göre KY gelişimi riski 10 kat daha fazla saptanmıştır. SVH, SV boşluk volumunun azalması pahasına, paralel sıralanmış sarkomer miyositlerinin hipertrofisine bağlı, duvar kalınlığında artma meydana gelmesidir.

SVH ile ilişkilendirilmesi düşünülen spesifik hipertansif kardiyomiyopati 4 farklı evreye bölünmüştür; (1) diyastolik relaksasyon anormalliğinden (4) düşük EF'li dilate kardiyomiyopatiye. Miyosit kitlesinin apoptozis ile azalması ile birlikte kompanse olmuş hipertrofi KY'ye geçiş yapar. Geleneksel KY, sistolik SV fonksiyonunun azalmasına atfedilmektedir, genellikle yükselmiş SV dolum basıncı ve/veya volumu ile birlikte. Hastaların %20-30'da sistolik fonksiyon normaldir, ve diyastolik SV disfonksiyonu vardır. SV'nin relaksasyon özelliği ve dolumunun bozulması KY'nin klinik manifestasyonlarına neden olabilir (özellikle yaşlılarda hipertansiyon ve iskemik KY'de) diyastolik kalp yetersizliği, sistolik KY'den farklı veya birlikte bulunabilen bir patofizyolojik klinik durumdur.

SV diyastolik disfonksiyonu genellikle, sistolik disfonksiyonun öncesinde bulunmakta, ve bundan dolayı hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyon KY'nin daha sık görülen mekanizmasıdır (Bölüm 1.5).

• SVH ve KY arasındaki ilişkinin açıklaması:

(a) Mikro-dolaşımın değişmesi ile kötü miyokard perfüzyonu sonucunda, kardiyak fonksiyonun bozulması ve kontraktıl proteinlerin kaybolması ile kontraktılitenin azalması.

(b) Bir başka teori, kalpteki basınç yükü artışının, zamanla gelişen SVH ile kısmen kompanse edilmesidir, bunun yetersiz duruma gelmesi, kalp debisinde düşmeye ve ventrikül dilatasyonu ile KY'ye neden olur.

(c) Miyosit hipertrofisini, ventriküler yüklenme durumlarına (basınç veya volem yüklenmesi) karışan Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve Sempatik sistem gibi hormonal ve parakrin faktörler yönetmektedir.

Prognoz: Hipertansiyon, KY gelişiminin en önemli risk faktörüdür.

Açığa çıkmış kalp yetersizliğinde, yükselmiş kan basıncı iskemik kalp hastalığına göre daha düşük mortalite oranı ile birlikte.

Tedavi:

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan birçok ilacın KY ve de SVH'yi dramatik olarak düzelttiği ve gerilettiği gösterilmiştir.

• **Tedavi tavsiyeleri:** Hipertansiyonun (diüretikler, ACE inhibitörleri, A-II reseptör blokerleri, beta blokerler, aldosteron antagonistleri) ile tedavisi sonucunda KY insidensini düşürmüş ve ventrikül hipertrofisini azaltmıştır (JACC 1996;27:1214-8).

Daha ötesi, birçok çalışmada kalsiyum kanal blokerleri (KKB) de hipertansif hastalarda etkili bulunmuş ve SVH'yi de azaltmışlardır. Ancak KKB'lerin KY hastalarında mortalite ve morbiditeye faydalı etkileri gösterilememiştir. Bu sınıf ilaçlar kalp yetersizliğinin geleneksel tedavisine dahil edilmemektedir.

ESC-2008: Kalp Yetersizliği Kılavuzunda KY'li Hastalarda Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

SV disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda:

- Diabetikler ve yüksek risk altında olanlarda kan basıncı hedefi 140/90 mmHg ve ≤130/80 mmHg temel alınarak sistolik ve diastolik kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır.
- Renin Anjiyotensin sistemi antagonistleri (ARB veya ACEİ) tercih edilecek başlıca antihipertansif ilaçlardır.

SVEF'si korunmuş kalp yetersizliği bulunan hastalarda:

- **Agresif tedavi;** genellikle tamamlayıcı etki mekanizmaları olan birkaç ilaçla tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.
- Birinci sıra tedavi seçeneği olarak ACEİ ve/veya ARB'ler üzerinde durulmalıdır.

İskemik Kalp Hastalığı

Kronik kalp yetersizliğinde koroner arter hastalığı özellikle göze çarpan etyolojik faktördür. Hipertansiyon gibi, kronik kalp yetersizliğine götüren iskemik de olası katkısı az bildirilmiştir. Kronik KY çalışmalarına alınan hastaların birçoğunda iske mi bulunabilir, fakat bu komorbiditenin KY çalışmalarında belgelenmesi yüksek düzeyli olmamıştır. Daha önemlisi, aktif iskemisi bulunan hastalar sıklıkla bu çalışmalara alınmamıştır.

Koroner arter hastalığı değişik mekanizmalar ile KY'ye götürebilir. En dramatik olanı; AMİ'ye bağlı yaygın miyokard nekrozunun pompa yetersizliği ile sonuçlanmasıdır. Küçük bir bölgenin nekrozu ise bölgesel kontraktıl disfonksiyon (SV anevrizması) ve kötü yeniden biçimlenme (remodeling) ile non-infarakt bölgelerde miyosit hipertrofisi, apoptozis ve ekstrasellüler matriks depolanmasına yol açabilir (SV remodelingi). İlave olarak, istirahatte normal ventrikül fonksiyonuna rağmen geçici geri-dönüslü geçici iske mi sonucunda epizodik disfonksiyon meydana gelebilir. Bu şekilde, miyokardiyal iskemisi bulunan hastada hiberne miyokardiyum (perfüzyonu azalmış, fonksiyonu baskılanmış muhtemel canlı miyokardiyum) olabilir. Bu tabloda miyokardiyal revaskülarizasyon ile ventrikül fonksiyonu düze lebilir. İskemik kronik kalp yetersizliğinde %50'den fazla hastada, ekokardiyografide 2 veya daha fazla segmentte hibernasyon kanıtları bulunmuştur (**CHRISTMAAS**). Bu hastaların revaskülarizasyonu sonucunda sadece ventrikül fonksiyonu düzeltilmemiş, bunun uzun-dönemde semptomatik ve prognostik faydaları da olmuştur.

Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza katkısı olan birçok patogenetik faktör devam eden kronik KY progresyonuna da etkileyerek sürece karışabilir (renin-angiotensin-aldosteron, sempatik, ve endotelin sistemlerinin aktivasyonu ile).

Bundan dolayı kronik KY'de nöro hormonal antagonistlerin faydalı etkilerinin bir bölümü esasen altta yatan iske miyi düzelmelerinden olabilir.

Örneğin; ACE inhibitörleri koroner endotel fonksiyonunu düzeltmiş, ve kardiyovasküler riski yüksek olanlarda kronik KY gelişimini azaltmıştır (**TREND, HOPE**). Benzer şekilde, ACE inhibitörleri ile SV disfonksiyonu bulunan hastalarda (asemptomatik, semptomatik) iskemik olaylar ve KY ile hastaneye yatış azalmıştır (**SAVE, SOLVD**).

Post-Mİ ventriküler sistolik disfonksiyonu olanlar Beta bloker (Bb) karvedilol'dan fayda sağlamıştır, bununla hem sonraki iskemik olaylar ve hem de iskemik KY ile ilişkili olaylar azalmıştır (**CAPRICORN**).

Diabetes Mellitus

Diabet, kronik KY'li hastalarda önemli ve sıklıkla gözden kaçan ciddi bir komorbiditedir.

Diabetik kişilerin nondiyabetiklere göre kronik KY gelişme riski daha yüksek olup, bu hastaların SV fonksiyonu düzeyine göre semptomları ve mortaliteleri de çok daha kötüdür.

Framingham çalışmasında, diabetik hastalarda, 10 yıllık takipte kronik KY gelişimi erkeklerde 2 kat, kadınlarda ise 5 kat artmıştır. Daha ötesi, koroner arter hastalığı, yaş, kan basıncı, ve kolesterol gibi olası diğer risk faktörleri istatistiksel analizde düzeltildikten sonra bile diyabette kronik KY riski yüksek devam etmiştir.

Toplumsal temelli çalışmalarda, diyabet yaşlılarda kronik KY gelişiminin bağımsız risk faktörü bulunmuştur (**UKPD**).

- Diyabetiklerde yüksek kronik KY prevalansına katkı sağlayan 3 risk faktörü: Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabetik kardiyomiyopati. Diyabetik hastalarda aterosklerotik koroner kalp hastalığının erken (premature) gelişmesi karakteristiktir, bu yaygın olarak asemptomatiktir ve geç bulunmaktadır. Gerçekten, diabetik hastalarda Mİ'yi takiben kronik KY gelişimi 2-3 kat daha fazla olasıdır, özellikle diabetik kadınlarda risk daha yüksektir. Hipertansiyon, kronik KY gelişiminde bir başka risk faktörüdür ve tip-2 diyabetiklerin %71-93'de bulunmuştur.

Diyabetik kardiyomiyopati varlığı büyük damar hastalığından bağımsızdır. Bu kardiyomiyopati iyi anlaşılamamıştır, diyabetiklerde ekokardiyografide asemptomatik diastolik disfonksiyon sık görülen bulgudur. Otonomik ve endotelial disfonksiyonunun ve anormal enerji metabolizmasının diyabetiklerde kronik KY gelişimindeki rolü iyi anlaşılamamıştır.

- Diabet tedavisinde kullanılacak ilaçların seçiminde, komorbidite olarak kronik KY bulunması, göz önüne alınmalıdır. Özellikle Metformin kronik KY bulunmasında kontrindike olabilir, benzer şekilde Tiyazolidinler NYHA sınıf -III-IV hastalarda yasaklanmalı ve daha az ciddi KY hastalarında ise dikkatle kullanılmalıdır.

Bilindiği gibi, yoğun kan şekeri kontrolü diyabetiklerde makrovasküler hastalık olasılığını düşürmüştür (**UKPDS**).

- Glisemi etkisine maruz kalma ve kronik KY gelişme riski arasında devamlı bir ilişkinin varlığı (riskin belli bir glisemik eşiği olmadan) tesbit edilmiştir; he-

mogloblin A1c'de %1 düşme, KY ile hastaneye yatışta %16 azalma ile ilişkilendirilmiştir.

- Glisemi gibi, diyabetiklerde Kan basıncının da sıkı kontrol edilmesi kronik KY riskinde %56 azalma ile birliktedir.
- Diyabetiklerde kronik KY insidensi, sistolik kan basıncı (SKB) ile anlamlı ilişki bulunmuştur: SKB'de 10 mmHg düşüş, kronik KY'de %12 azalma ile birliktedir, riskin dikkat çeken bir eşiği yoktur.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile, yüksek riskli (diyabetikler dahil) hastalarda kronik KY gelişmesi azalmıştır, bu etki aşikar olarak kan basıncından bağımsızdır; diyabetiklerde kalp yetersizliğinin önlenmesi ve tedavisinde renin-anjiyotensin sistemi blokajının önemi büyüktür.

Kronik KY çalışmalarında katılanların %10 ve >%30'da diyabet komorbid olarak bildirilmiştir. Diyabet sadece iskemik kardiyomiyopati hastalarında mortaliteyi artırmıştır, noniskemik kardiyak disfonksiyonda ise mortaliteye etkili değildir (SOLVD). *İyi haber*; özellikle AMİ'den sonra, diyabet ve iskemik kardiyomiyopati tedavi girişimine olumlu cevap verebilir.

Diyabet, geleneksel görüşe göre, özellikle kronik KY'de "Beta bloker kullanımı kontraindikasyonudur". Bununla birlikte, sistolik KY'de zeminde kullanılan ACEİ ve diüretiklere Bb ilave edilmesi, prognozu ve sistolik KY ile hastaneye yatışı düzeltmiştir. Diyabetik kronik KY hastaların tedavisinde, Bb sınıfı ilaçların verilmesi şiddetle düşünülmelidir. NYHA sınıf -II-IV KY hastalarda, Bb tedaviye Valsartan eklenmesi diyabetik grupta dahil mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltmıştır (Val-HeFT).

- Hiporeninemi hipoaldosteronizmin sık olduğu diyabetiklerde, zemindeki ACEİ tedavisine aldosteron antagonisti eklendiğinde hiperkalemi riski yükselir, bunlarda serum potasyumunun yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Epidemiyoloji: Kötü glisemik kontrol KY gelişiminin bağımsız risk faktörü olabilir. KY periferik perfüzyon değişikliği ile de birlikte olabilir. İnsülin duyarlılığının azalması, KY ciddiyetinin progresyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Kötü glisemik kontrol KY gelişiminin bağımsız risk faktörü olabilir. KY periferik perfüzyon değişikliği ile de birlikte olabilir. İnsülin duyarlılığının azalması, KY ciddiyetinin progresyonu (kötüleşmesi) ile ilişkilendirilmiştir.

A. KY Hastalarında Diyabet (DM) Prevalansı:

Genç, erkek ve kadın diyabetiklerde KY gelişme riski sırası ile 2.20 ve 5.37 bulunmuştur. SOLVD çalışmasında: Diyabet sıklığı korunma çalışmasında %15; tedavi

çalışmasında ise 26 bulunmuştur (JAMA 1979;214: 1214-8; Am J Cardiol 1996;77: 1017-20). V-HeFT II KY çalışmasında da benzer olarak DM %26 sıklıkta bulunmuştur (N Engl J Med 1991;325: 303-10).

DM gelişmesi KY çalışmalarından CONSENSUS çalışmasında %23, ATLAS'da %19 bildirilmiştir.

SOLVD kayıtlarında (Registry) KY hastalarının %23'de DM bulunmuştur. EPİCAL (Fransız registry'si) KY'de DM sıklığı %26 saptanmıştır.

B. HbA1C ve Kalp Yetersizliği:

- HbA1c düzeyi ile KY insidensi arasında anlamlı korelasyon bildirilmiştir (Br Med J 2000;321: 405-12).
- HbA1c'de her %1 artış, KY gelişme riskinde %8 yükselme ile ilişkilendirilmiştir (Circulation 2001;103:2668-73).

İskemik veya idiyopatik dilate kardiyomiyopatinin her ikisinde de total vücut insülin rezistansı yaygındır (Metabolism 1991;40:972-7).

(European journal of heart failure 2005;7: 309-316)

Kalp yetersizliği ve diyabeti birbirine bağlayan mekanizmalar:

Çalışmalarda spesifik diyabetik kardiyomiyopatinin varlığı ve ipuçları gösterilmiştir.

(a) Diyabetik kalpte morfolojik değişiklikler bulunmuştur: İntramiyokardiyal mikroanjiyopati, interstisyel fibroz ve miyosit hipertrofisi.

İntramiyokardiyal mikroanjiyopati diyabetik hastalarda bulunan azalmış koroner kan akımını açıklayabilir.

Diyabetik hastaların miyokardında kollajen ve diğer glikasyon son-ürünlerinin biriktiği gösterilmiştir, bunlar miyokardiyal sertliği artırarak anormal diyastolik fonksiyondan sorumludur.

(b) Diyabetik hastalarda kardiyak disfonksiyon gelişiminde metabolik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Diyabetiklerde hiperglisemiye ilave olarak serbest yağ asidi metabolizması da artmakta ve miyokardiyumun glikoz alımı bozulmaktadır.

Artmış yağ asitleri olumsuz negatif birkaç etkiye yol açar; azalmış glukoz oksidasyonu, laktik asit birikimesi, miyokardiyal oksijen tüketiminin artması ve insülin rezistansı gelişmesi.

Metabolik bozukluklar sonucunda (i) intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesine bağlı kontraktile azalır, (ii) ileti bozukluğunu, aritmi gelişimini artırır, ve (iii) anormal miyokardiyal enerji sunumu meydana gelir.

- Sonuç olarak diyabetiklerin kalbinde bulunan morfolojik ve metabolik bozukluklar spesifik diyabetik kardiyomiyopati hipotezini ve diyabetiklerde KY insidansının artışı kısmen desteklemektedir.

- Bunun bir diğer açıklaması; diyabetik hastalar daha fazla hipertansiftir, lipid düzeyleri daha yüksektir, risk faktörleri daha aterojeniktir, obezite daha sık, ayrıca diyabetiklerde koroner arter hastalığı (KAH) daha sık bulunur (SOLVD, Framingham).

KAH farklı mekanizmalar ile diyabete bağlanmıştır; değişmiş trombosit fonksiyonu, artmış fibrinojen düzeyi ve endotele bağımlı vazodilatasyonunun bozulması (endotel disfonksiyonu) gibi.

Prognoz: Diabet KY'de mortalite ve morbiditenin bağımsız öngörenidir.

Tedavi:

Diyabetin etkili tedavisi çok önemlidir. KY gelişimi ile kötü metabolik kontrol arasındaki ilişki gösterildiğinden beri Diyabetik KY'nin prognozunu düzeltmek için, diyabetin metabolik sonuçlarını (azalmış glukoz kullanımı ve artmış serbest yağ asidi metabolizması) hedef alan ağırsif tedavi ilgi çekmiştir.

- Diabetik ve nondiyabetik hastalarda KY tedavisi aynıdır. Beta blokerler ve ACEİ'lerin etkisi benzerdir.
- Renin-anjyotensin-aldosteron ve Sempatik sistemleri ve trombositler kontrindike olmadıkça daha tam bloke edilmelidir.
- Kulp-diüretikler tiyazidlerin yerine tercih edilmeli, çünkü diyabetiklerde metabolik durumu bozabilirler.
- ACEİ'ler ile hipoglisemi bildirildiğinden, hastaların dikkatle izlenmesi önerilmektedir.
- Ağırsif insülin tedavisi, KY hastalarında yapılmalıdır. Fakat AMİ hastalarında sonuçları olumlu olabilir. (*European journal of heart failure* 2005;7: 309-316)

ESC-2008 KY Kılavuzu Tavsiyeleri:

- ACEİ ve ARB'ler, son-organ hasarı ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile sonraki KY gelişme riskini azalttıklarından faydalı olabilirler (Sınıf-IIa tavsiye)
- ESC/EASD kılavuzlarının tavsiyeleri KY'li hastaların çoğunda uygulanabilir. Buna göre;
 - Tüm hastalara yaşam şekli değişiklikleri tavsiye edilmeli;
 - Yükselmiş kan şekeri sıkı glisemik kontrol ile tedavi edilmelidir (Sınıf I tavsiye).
 - Oral antidiyabetik tedavi bireyselleştirilmelidir (Sınıf IIa).
 - Metformin, Tip II DM fazla kilolu, anlamlı renal disfonksiyonu (GFR >30 mL/dk) olmayanlarda düşünülmelidir (Sınıf I tavsiye)

- Tiyazolidinler artmış periferik ödem ve semptomatik KY ile ilişkili bulunmuştur. NYHA Sınıf III-IV hastalarda kontrindikedir. NYHA Sınıf I-II'de dikkatli sıvı retansiyonu takibi ile düşünülebilir (Sınıf IIa).
- Glikoz hedefi sağlanamıyorsa insülin düşünülebilir (Sınıf IIb).
- ACEİ, Bb, ARB'ler ve diüretikler, mortalite ve morbiditeyi etkiledikleri gösterilmiştir. KY'de en az non-DM'deki kadar faydalı (Sınıf IIb).
- DM ve iskemik kardiyomiyopatide revaskülarizasyon olasılığı değerlendirilmeli (Sınıf I). (*EHJ* 2008; 29:2388-42).

Kardiyak Aritmiler

Kronik KY'de birçok faktör sık aritmi gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bunlar; iskemi, infarktüs, elektrofizyolojik anormallikler, miyokardiyal hipertrofi, ve değişik nörohormonal sistemlerin aktivasyonu. Bunlardan başka, elektrolit durumu ve KY'de kullanılan antiaritmik ilaçların proaritmik etkileri (Bölüm 3.8).

Ventriküler aritmiler: Kronik KY hastalarında ventriküler aritmiler, benin asemptomatik ventriküler erken atımlardan fatal ventrikül fibrilasyonuna kadar sıralanmaktadır.

Kronik KY hastalarında tüm ölümlerin yaklaşık yarısından ani ölümün sorumlu olduğu hesaplanmıştır. İlerlemiş kronik KY hastalarının %11'de evvelden geçirilmiş sabık kardiyak arrest ve ventrikül taşikardisi ve ayrıca %3.4'de ise ventrikül fibrilasyonu hikayesi bulunmuştur (*N Engl J Med* 1996;335:1933-1940).

Kronik KY'de tesbit edilmiş aritmilerin tedavisi tartışmalıdır. Ağır, semptomatik ve süregelen ventrikül taşikardisinde amiodaron tercih edilen antiaritmiktir, ancak süregelen olmayan asemptomatik aritmilerde profilaktik olarak kullanılması desteklenmemiştir.

Beta blokerlerin antiaritmik özellikleri ve bunlarla ani ölümün azalması, bu ilaçların letal aritmileri azaltıcı faydasını göstermektedir.

- İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatörlerin (İCD), ani ölüm riski yüksek hastalarda faydası kanıtlanmıştır (Bölüm 1.7).
- Bu hastalar: Ventrikül fonksiyonu bozulmuş (düşük SVEF: <%35); hayatı-tehdit eden ventriküler aritmileri saptanmış, veya ani ölümden kurtulanlardır. Post-Mİ >1 ayda SVEF ≤%35 ve holter izleminde ≥10/saat ventriküler ekstrasistol görülenler (*MADIT II*, *N Engl J Med* 2002;346:877-883). Bundan öte, amiodaron NYHA sınıf -II-III sistolik kronik KY hastalarında mortaliteyi azaltmada İCD'ye göre daha az etkili bulunmuştur (bakınız Bölüm 1.7 ve 3.8).

Atriyal fibrilasyon: Kronik KY'de atriyal fibrilasyon (AF) sık görülen komorbidite. Tüm hastaların yaklaşık

1/3'de bulunmuştur. AF kronik KY gelişimine katkısı olan birçok etyolojik faktörlerin sonucundadır. AF'nin kendisi de KY'nin gelişimine neden olabilir (çok nadir); özellikle digoksinle birlikte kullanılan Bb'ler ile ventrikül cevabı yeterli kontrol edilememiştir.

- Kronik KY ve AF'de sinüs ritmini yeniden sağlamanın ventrikül cevabının kontrol edilmesinden daha üstün olduğunu gösteren kanıtlar yoktur; elektriki kardiyoversiyon ve amidaron herikiside tekbaşına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Diğer antiaritmiklerin, negatif inotropik ve proaritmik etkilerinden dolayı kullanılmaları kısıtlıdır (bakınız Bölüm 3.8).

ESC-2008 KY Kılavuzunda: KY ve Atriyal Fibrilasyon Bulunan Hastaların Tedavisi

Genel Tavsiyeler

- Tetikleyici faktörler ve eşlik eden hastalıklar saptanmalıdır.
- KY tedavisi optimum düzeye çıkarılmalıdır.

Ritmin Kontrol Altına Alınması

- Yeni başlayan AF'de, uygun farmakolojik önlemler ile ventrikül hızı kontrol altına alnamayan, miyokard iskemisi, semptomatik hipotansiyon veya pulmoner konjesyon semptomlarının eşlik ettiği hastalarda (hızlı ventrikül yanıtı AF'de, hemodinamik ve iskemik anstabil hastalarda) derhal elektrikselsel kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

Hız Denetimi

- Tek başına ya da Bb'ler ile kombinasyon halinde digoksin tavsiye edilir.

Mikrotromboembolinin Önlenmesi

- Kontrindikasyon yok ise antitrombotik tedavi tavsiye edilir.
- Optimum yaklaşımında risk katmanlandırması temel alınmalıdır:

İnme riskinin enyüksek olduğu hastalarda (daha önce geçirilmiş inme, geçici iskemik atak ya da sistemik emboli) oral antikoagulan tedavisi ve vitamin K antagonisti tavsiye edilir.

Tromboembolizm

Kronik KY'de kanıtlar, tromboembolizm riskinin arttığını göstermektedir.

Sebepleri: Yetersizlikli ventriküldeki akinetik segmentler, özellikle Mİ geçirmişlerde sık trombus bulunması ve AF gelişimine artmış eğilim.

Azalmış ventrikül fonksiyonu ile inme (esasen tromboembolik) insidensinin arttığı gösterilmiştir (SOLVD).

ESC-2008 KY Kılavuzu Tavsiyeleri:

- Görüntüleme ile kardiyak trombus saptanan ya da sistemik emboli kanıtı olan hastalarda oral antikoagulasyon önerilmektedir.
- AF hastalarında tromboembolileri azaltmada antikoagulanlar etkilidir.
- Antitrombotik tedavi, kontrindike olmadıkça tromboembolizmi önlemek için tüm hastalara önerilmektedir (*Sınıf IIa*).

Solunum Bozuklukları ve Uyku-Apnesi

Kronik KY ile birlikteki solunum hastalığı arasındaki etkileşim önemlidir (bakınız Bölüm 3.3). KY'li birçok hastada semptomların üst üste binmesinden dolayı yanlış olarak havayolu obstrüksiyonu olarak teşhis edilmektedir. Havayolu obstrüksiyonu bulunan kronik KY'de, Bb'lerin kontrindike olduğu düşünülmektedir. Halbuki, sistolik KY'de bu ilaçların tartışılmaz faydalarından dolayı, pratikte sabitleşmiş veya geriye-dönüşü kısıtlanmış (obstrüktif) havayolu bulunan hastalarda bu ilaçlar iyi tolere edilebilir (rölatif kontrindikasyon). Beta-1 Bb'lerin karvedilol gibi nonselektiflere göre avantajlı olduğu gösterilememiştir.

Uyku-apnesi kronik KY'de hem sebep hem de sonuçtur. Santral uyku-apnesi ile Cheyne-Stokes solunumu, kronik KY hastalarının %40'ını etkilemiştir.

Obstrüktif uyku-apnesi ayrıca, sıklıkla hastalık progresyonunada katkı sağlayabilir. Bu hastalarda CPAP ile kısa dönemde otonomik disfonksiyon düzelmiş, SVEF ise yükselmiştir.

Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık

Epidemiyoloji: KY'de KOAH prevalansı: Medicare çalışmasında hastaların %26'sında KOAH vardı (*JACC* 2003;42:1226-33).

Danish Diamond çalışmasında KOAH %22 sıklıkta bulunmuştur (*Eur Heart J* 2004;25: 129-435).

KOAH bulunması kalp yetersizliğinin tedavisini zorlaştırmaktadır.

Ayrıca da ağır KY hastalarında restriktif kaynaklı havayolu obstrüksiyonu ve solunum adalelerinin güçsüzlüğüne bağlı solunum anormallikleri sıklıkla vardır (bakınız Bölüm 3.2). Bunlar hastada dispnenin gelişimine katkıda bulunurlar. Buradan da anlaşılacağı gibi, restriktif ve de obstrüktif pulmoner anormallikler KY'nin erken evresinde (asemptomatik veya NYHA sınıf-I-II KY gibi) rölatif olarak sık bulunmaktadır.

Kalp yetersizliği ve KOAH'ı birbirine bağlayan mekanizmalar:

KY hastalarının yaklaşık %20'sinde KOAH'ta bulun-

maktadır, bu iki etyoloji arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (Bölüm 3.2).

- Akut KY'de reversibl obstrüktif defekt tanımlanmıştır. Kronik KY hastalarında ise azalmış karbon dioksit diffüzyon kapasitesi ile restriktif defekt tipiktir. Bunlarda restriktif patern için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür: **(a)** Kardiyomegali ye, alveolar ve interstisyel sıvıya bağlı azalmış akciğer volumu, **(b)** interstisyel fibroz gelişimi, akciğer kompliyansının değişmesi ve **(c)** solunum adalelerinin güçsüzlüğü.

KOAH ve KY'nin benzer semptomları vardır, örneğin; adale değişimlerine bağlı düşük egzersiz toleransı ve dispne. Obstrüktif veya restriktif patolojilerin herikisinde de pulmoner fonksiyon azaldığı halde, bunlar birbirinden tamamen farklı durumlardır.

Tedavi:

KY'nin geleneksel tedavisinde, beta reseptör tedavi "köşetaşı"dır. Fakat, astmalı ve KOAH'lı hastalarda bu ilaçlar kontrindike olduğundan, özellikle yaşlılarda kullanılmaları rölatif olarak kısıtlanmaktadır.

- Beta-1 selektifliği oldukça yüksek Bisoprololun kullanılabilirliği gösterilmiştir (*Ann Intern Med* 2002;137: 715-22). Karvedilolun (nonselektif) KOAH'lı KY hastalarında araştırılan etki ve tolere edilebilirliği havayolunu anlamlı olarak etkilememiş ve iyi tolere edilmiştir (*J Heart Lung Transplant* 2002;21:1290-5). Ancak astma ve KY'li hastaların değerlendirildiği aynı çalışmada hava-akımında belirgin kısıtla ma gelişmiştir (bronkokonstriksiyon ve "wheezing" semptomu).
- Sonuçta, Bb tedavi KOAH'lı KY hastalarında (tercihen astma ve aktif bronş obstrüksiyonu olmayanlarda) kullanılabilir.
- **Tavsiye:** Şayet Bb kullanılacaksa, Bisoprolol önerilmektedir (*European journal of Heart Failure* 2005; 7: 309-16).

Kavrama (Algılama) Disfonksiyonu ve Demans

Kavrama disfonksiyonu ve kalp yetersizliği birlikteliği ile tartışmasız kanıtlar vardır. Kronik KY ile birlikte olan düşük kalp debisi, daha sonra serebrovasküler hastalığa bağlı serebrumunun dolaşımı sınırda olan hastaların, serebral ve serebrumunda kan akımını tehlikeye atar (perfüzyon talebin altına düşürür).

Ayrıca, vasküler ve serebrovasküler hastalıklarda ki benzer etyoloji ve patofizyolojiler kronik KY'nin de geniş anlamda mekanizmasıdır, serebral multiinfarktlar demans gelişimine önemli katkıda bulunurlar.

Hiperlipidemi

Kronik KY hastası klasik algılamaya göre, düşük kolesterol düzeyi ile birlikte kaşektiktir. Kronik KY hastalarının anlamlı bir bölümünde ise hiperlipidemi birliktedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada girişte (randomizasyon sırasında) KY hastalarının %26'sı hiperlipidemik bulunmuştur (*JACC* 2002;39:1567-1573).

Bununla birlikte statin tedavisi klinik olarak koroner arter progresyonununa faydalı olabilir (öner). Bunun anlamı, iskemik etyolojili kronik KY'de uzun dönemde statin faydalıdır. Bir çalışmada, simvastatin Mİ sonrasında kronik KY gelişme riskini ve KY gelişenlerde mortaliteyi azaltmıştır (4S çalışması). Statinlerin pleiotropik etkileri ile ilgili (antiapoptotik, endotelial progenitör hücre stimülasyonu ve vasküler endotelial growth-faktör uyarıcı etkileri, inflamatuvar sitokinlerin antagonezmi, antifibrotik etkileri), miyokardiyal fonksiyonun iyileşmesine; koroner arter hastalığına etkilerinden ve plazma kolesterol değişikliğinden bağımsız direk katkıda bulunabilir.

SV remodelinginde bazı çalışmalarda statin tedavisi ile sistolik ventrikül fonksiyonunda düzelme görülmüştür.

HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Yaşlılara KAH'a bağlı sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan semptomatik kronik KY hastalarında kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatışı azaltmak için statin tedavisi düşünülebilir.

Semptomatik kronik KY ve KAH'a bağlı sistolik disfonksiyonu olan yaşlı hastalarda hastane yatışlarını azaltmak için statin tedavisi düşünülebilir (*ESC 2008: Sınıf IIb indikasyon*).

Kalp yetersizliğinde plasebo ile Statinin mukayese edildiği randomize çalışmaların metaanalizinde: 10 çalışmadaki (3 rosuvastatin, 1 simvastatin ve 6 atorvastatin ile) >10,000 hasta 3-47 ay takip edilmiştir.

Sonuçta, KY hastalarında statinler; güvenli bulunmuştur, toplam mortaliteyi etkilememiş fakat SVEF'yi artırmıştır (%4.2), KY'nin kötüleşmesi ile hastaneye yatışı anlamlı azaltmıştır. Ancak, Atorvastatin ile randomize edilen çalışmalarda ise toplam mortalitenin atorvastatin ile anlamlı azaldığı saptanmıştır (*Am J Cardiol* 2009;104: 1708-1716).

Kronik Anemi

Anemi kronik KY'de sıktır (ortalama hemoglobin 12 g/dL). Kronik KY'de anemi olasılığı hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir.

Hafif anemi bulunan kronik KY hastalarına eritropoetin ve İV demir verilmesi hastaların klinik durumu ve ventrikül fonksiyonunda düzelme meydana getirmiştir.

Epidemiyoloji: Anemi, KY hastalarında bulunan ve prognostik önemi olan sık bir komorbidite. Prevalansı, %15-50 ve ağır KY'de %80 sıklıkla bulunmuştur. Prevalansının farklı çalışmalarda değişiklik göstermesi, anemi için kabul edilen hemoglobin sınır düzeyinin farklı olmasındandır.

- Sıklıkla kabul edilen tanım <12 g/dL, veya daha doğrusu; erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL'dir.

Anemi, ağır KY'de mortalite ve morbiditeyi artırır, bundan dolayı etkili olarak tedavi edilmesi çok önemlidir.

Anemi ve KY'yi birbirine bağlayan mekanizmalar: Aneminin KY gelişimine sebep olduğu bilinmektedir.

KY hastasında niçin aneminin birkaç mekanizması vardır:

(1) Azalmış demir alımı; kötü beslenme ve malabsorbsiyon veya ağır menstruasyon ve devam eden aspirin veya warfarin kullanımdan kan kaybı.

(2) KY'de sıklıkla görülen azalmış plazma volumu, hermodilüsyona bağlı olarak hemoglobin değerini düşürebilir. Norohormonal aktivasyon (Renin –anjiyotensin sistemi) ve Vazopressin sodyum retansiyonu ile hermodilüsyona yol açar.

(3) KY hastalarında renal fonksiyonlarda düşme sıklıkla görülmektedir (vazokonstriksiyon sonucunda bozulmuş renal perfüzyon). Bu hastalarda anemi, böbrekten eritropoetin oluşumunun bozulması sonucudur.

(4) Kalp yetersizliği inflamatuvar bir durumdur, sonucunda dolaşımda sitokinler ve özellikle tümör nekroz alfa ve interlökin-6 düzeyi yükselmiştir. Yüksek sitokin düzeyi ile anemi gelişimi arasında yakın ilişki vardır, muhtemelen kemik iliği depresyonu ile, böbrekten eritropoetin üretimi ve kemik iliğinde EPO'ya eritropoetik cevap, ve son olarak retiküloendotelial sistemde demir salımı ve kullanımı engellenir.

- ACE inhibitörleri, kronik KY tedavilerinin en önemli komponentlerinden birisidir, böbrek ve de kemik iliğinde eritropoetin üretimini baskılayarak anemiye yol açtığı gösterilmiştir.
- KY'de yükselmiş lazma eritropoetini, KY mortalite ve morbiditesinin, hemoglobin düzeylerinden bağımsız prognostik değeridir.

Anemiye düzeltmek:

KY'de gelişen aneminin kan transfüzyonları ile düzeltilmesinin klinik düzelleme anlamında faydalı etkileri gösterilmiştir. Daha önemlisi aneminin düzeltilmesi hastaların prognozunun düzelmesi için önemlidir. Anemi, hemodiyaliz tedavisine giden hastalarda, renal yetersizliğe bağlı eritropoetin üretiminin bozulması sonucunda çok sıktır. Nefrologlar yıllardan beri anemi insan eritropoetini vererek tedavi etmiş, bunun ardından kalpte yük-boşaltıcı faydalı etkileri de gelmiştir.

Subkutan eritropoetin ile intravenöz demir kombinasyon tedavisinin kardiyak ve renal fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (NYHA fonksiyonel sınıfı, morbidite özellikle hastaneye yatışta büyük azalma). KY ve anemide, kombine tedavi ile eritropoetin ihtiyacı azalmıştır.

- Şayet demir eksikliği düzeltilmezse, eritropoetin rezistansına yol açabilir. Dolayısı ile daha yüksek eritropoetin dozları gerekir, bunun sonucunda yan etkileri gelişebilir; hipertansiyon ve yüksek tromboz oluşma riski gibi.

- **KY'de önerilen anemi tedavileri** (European journal of Heart failure 2005;7: 309-16):

- (a) Kan transfüzyonunun klinik düzelleme olarak faydalı etkileri gösterilmiştir.
- (b) Eritropoetin verilmesinin kalbin yükünü boşaltıcı (unloading) etkisi anlamında faydalı etkileri vardır.
- (c) Eritropoetin ile birlikte İV demir verilmesi, kardiyak ve renal fonksiyonları düzeltmiştir.

ESC-2008 KY Kılavuzu Tavsiyeleri:

- Aneminin düzeltilmesi KY'de rutin tedavi olarak kabul edilmemiştir. KY'nin kronik hastalık anemisinde basit kan transfüzyonu önerilmemektedir.
- Olası tedavilerden, eritropoetin uyarıcı ajanların kullanımı (genellikle demir ile birlikte), eritrosit üretimini artıran kanıtlanmamış seçenektir.

Renal Yetersizlik

Normal fizyolojik koşullarda kardiyovasküler ve renal fonksiyonlar arasındaki yakın ilişki hastalık durumunda daha belirgin duruma gelir, kalp hastalığına sekonder olarak renal disfonksiyon gelişebilir. Primer renal hastalıkta; hızlanmış aterosklerotik koroner arter hastalığı ile birlikte hipertansiyon ve sıvı retansiyonu sonucunda KY gelişme riski yüksektir.

Buna karşılık, intrensek böbrek hastalığı kanıtı olmasına rağmen birçok kalp yetersizliği hastasında sıklıkla böbrek disfonksiyonunun belirtileri vardır.

Kronik KY'de gözlenen azalmış glomerüler filtrasyon hızının sebebi; düşmüş kalp debisi ile azalmış renal perfüzyon ve sodyum ve su retansiyonuna eşlik eden intrarenal vazokonstriksiyondur. Renal fonksiyon ve kalp debisi arasındaki bu çarpıcı ilişkiden dolayı, renal disfonksiyon KY'de NYHA sınıfına göre, sadece daha kötü prognostik bir marker olmayıp, ayrıca da KY komplikasyonlarının (mortalite, kardiyak morbidite) daha güçlü bir öngörenidir.

Renin–anjiyotensin sistemi sadece kronik KY tedavisinin “köşe-taşı” olmayıp, diyabetik ve nondiyabetik böbrek hastalığının da “böbrek-koruyucu” tedavisidir. Bununla birlikte, düşük kalp debisi tablosunda anjiyotensin –II'ye bağımlı vazokonstriksiyon gelişir.

ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile tedavi sıklıkla serum kreatininin artmasına neden olmaktadır (klinik olarak genellikle önemsiz).

Artrit ve Gut

Kronik KY hastaları genellikle yaşlıdırlar, bundan dolayı yaşlılıkla ilgili çeşitli durumlar hastalığa sıklıkla eşlik edebilir.

Bu durumlardan bir tanesi artritir, bunlarda anti-artritik tedavi KY durumunu etkileyebilir. Sıklıkla kullanılan NSAİİ ve selektif SOX-2 inhibitörlerinin ikisinde kronik KY'de anlamlı olumsuz etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Bu ajanlar ile gelişen sodyum ve su retansiyonu KY tablosundaki hastanın volum durumunu kısmen etkileyebilir (vazodilatör prostoglandinler PGE_2 , PGI_2 aktivasyonu ile). SOX-2'ler protrombotik olabilir ve özellikle iskemik etyolojili kronik KY hastalarını açıkca olumsuz etkilerler (AMİ, postMİ KY ve hipertansiyon sıklığı artmış).

TNF (tömür nekroz faktörü) blokajı yapan ilaçlar, romatoid artrit ve otoimmün durumlarda kullanılmaktadır. KY progresyonuna katkısından dolayı bu sitokinin blokajı (TNF reseptör füzyon proteini; intercept ve monoklonal antikor; infliximab) ile kronik KY'nin olası tedavisinde faydalı bulunmamıştır.

Gut KY'li hastalarda sık bulunan komorbidite (Kul-diüretikleri kullanımı ve renal disfonksiyon sonucunda gelişir). KY hastalarında, plazma ürat düzeyi yükselir ve bu düzeyin kötü prognostik anlamı vardır. Buna karşılık xantin oksidaz inhibisyonu tedavisinin KY hastalarının klinik prognozuna faydası gösterilememiştir.

- KY tedavisinde kullanılan birçok ilaç plazma ürat düzeyini yükseltir, örneğin diüretikler.
KY'de gutun tedavisi NSAİİ'ler ve SOX-2 kontrindikasyonundan dolayı komplekstir. KY hastalarında bu komplikasyonunun tedavisinde, steroidlerin kullanımı da yasaklanmıştır.
- Bu durumda akut tedavide Kolşisin tercih edilen tedavi seçeneğidir, kronik tedavide ise atakların önlenmesi için Allopurinol tavsiye edilmektedir.

Malin Hastalık

Kanser kemoterapisi, özellikle antrasilin deriveleri, toplam antrasilin dozuna bağlı olarak KKY gelişmesine neden olmaktadır (bakınız Bölüm 3.11). Bu ajanlar ile agresif kemoterapi için, SV sistolik fonksiyonunda bozulma rölatif kontrindikasyondur. Alkilleyici ajanlar da (siklofosfamid, ifosfamid, cisplatin, carmustine, busulfan, chlormethane ve mitomycine gibi), kardiyotoksitite ile ilişkilendirilmiştir.

Trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü-2'ye (HER2; human growth factor receptor-2) karşı yönlendirilmiş antikorlardır, metastatik meme kanserinde yaşam beklentisini artırır. Hastaların küçük bir bölümünde, bilinmeyen mekanizmalar ile SVEF'sinde düşmeye sebep olabilir. Bu yan etkinin insidensi paclitaxel veya antrasilinler ile birlikte verildiğinde artmaktadır. Bunun, antrasilin derivelerinin kardiyotoksitelerinden farkı toplanmış doza bağımlı değildir ve tedavi kesildikten sonra sıklıkla düzelmektedir.

® Nonkardiyak komorbidler KY hastalarında sıkır, bu durumların önceden tanınıp, KY tedavisi planlanır ve seçilirken düşünülüp, göz önünde tutulması önemlidir.

KY ve birliktaki nonkardiyak komorbid durum ve hastalıkların, doğru ve uygun tedavi edilmesi, KY'de kullanılan tedavi stratejisinin verimini, faydalı etkilerini artırarak, sonuçta da hastaların prognozunu daha fazla düzeltmektedir.

YAŞLI KALP VE YAŞLILARDA KALP YETERSİZLİĞİ

Yaşlanma ile ilişkili Kardiyovasküler Değişiklikler

Kardiyovasküler sistemdeki yaşla ilişkili değişiklikler vücudun herhangi bir yerindeki yaşla ilişkili değişikliklere paraleldir. Ancak, yaşla ilişkili tek veya bir grup organın (beyin, akciğerler veya böbrekler gibi) değişiklikleri ağırlıkta bulunabilir, diğer organlar ise etkilenmemiş kalırlar veya öyle görünürler.

Yaşla ilişkili kardiyovasküler sistem değişiklikleri spesifik sayılabilir (**Tablo 1, Tablo 2**).

Öncelikle, yaşlı kalplerde artmış konnektif doku matriksine paralel olarak miyosit hipertrofisi dikkat çeker. Hücresel düzeyde total miyosit sayısı azalır, kalanlar da hipertrofiye olurlar. 30 ve 90 yaşları arasında kalbin ağırlığı 1.5 gr/yıl artar, sebebi hipertrofi ve kon-

TABLO 1. Kardiyak anatomide yaşla ilişkili olan değişiklikler

Miyokardiyum:

Kalbin ağırlığı, SV kitlesi, duvar kalınlığının artması.
Miyosit büyüklüğünün artışı, sayısının azalması.
Fibrozis ile daha az şişebilen kollajen şeklinin depolanması.

Boşluklar:

SV kavite büyüklüğünün artması, uzun aksın kısalması.
Aorta dilatasyonu ve sağa-doğru kayması.
Sol atriyum dilatasyonu, senil septum.

Kapaklar:

Kapak yaprakcıkları ve anulusta kalsifik ve yağlı dejenerasyon.

Koroner arterler:

Ateroskleroz.
Dilatasyon, tortuozite, ve Mönkeberg kalsifik aterosklerozu.

İleti sistemi:

Atriyoventriküler düğüm ve sol ön fasikülde fibrozis.
Özelleşmiş hücre ve fibrillerin kaybı.

TABLO 2. Kardiyovasküler fizyolojide yaş ile ilişkili değişiklikler**Büyük ve orta büyüklükteki arterlerde artmış vasküler impedans:**

Nabız dalga hızı ve nabız basıncı artmış.
Sistolik kan basıncı yükselir.
Bozulmuş endotel fonksiyonu.

Azalmış miyokardiyal relaksasyon:

Diyastolik disfonksiyon gelişimi.
Artmış diyastolik volum ile zirve EF idame ettirilir.
Dinlenimde kalbin debisi ve atım hacmi korunmuştur.
Elektriki ileti ve kalp hızının uyarıya cevabı bozulmuştur.
PR, QRS ve QT uzamıştır.
Zirve egzersiz kalp hızı düşmüştür.
Beta agonist sensitivitesi düşmüştür.
Kemoreseptörler ve baroreseptörlerin reaktivitesi azalmıştır.

Egzersiz sırasında Kardiyovasküler performans bozulmuştur:

Periferik kas kitlesi azalmış, yağ dokusu artmış.
Azalmış solunum kapasitesi.
Azalmış maksimum VO₂ rezervi.

Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. sayfa 561-81

nektif doku depolanmasıdır. Yaşlanmakla, septal hipertrofi ile ventrikül boşluklarının çapı azalır, sebebi artmış ventriküler septal kalınlık ve azalmış taban-apeks çaplarıdır.

- Yaşlanmanın “*sigmoid septumu*”; yaşlı kalbin bir başka morfolojik değişikliğidir, sonucunda ventriküler kavite büyüklüğü ve enerji depolarının elde edilebilirliği, intrasellüler kalsiyum fonksiyonları dahil azalır. Sigmoid septum, hemodinamik olarak anlamıdır; kıvrılmış septum asimetrik hipertrofik kardiyomiyopatiyi taklit edebilir. Yaşlılarda çıkan aorta da sağa doğru yer değiştirir (Tablo 1).

Reseptör yoğunluğu ile bağlanmasında değişiklikler, ve postreseptör mekanizmalar yaşla miyokardiyal hücrelerin beta-adrenerjik uyarılara cevabını azaltır. Reseptör gerektiren katekolamin ve dijital cevapları azalır, ancak miyofibrillerin kalsiyuma direk temasının cevabı değişmez. Kalsiyum regülasyonunun değişmiş paterni sonucunda eksitasyondan sonra güç oluşturabilmesi için daha uzun süre geçmesine neden olur. Bu durum geç sistol sırasında kanın ejeksiyonunun devam etmesini sağlayamaz; bu, artmış vasküler sertlik açısından faydalı bir adaptasyondur ve nabız dalgalarına erken yansıtılır.

- Yaşlı hastaların katekolamin düzeyleri daha yüksektir ve stresle daha büyük katekolamin salımı olur, buna karşılık yaşlıların kronotropik ve inotropik cevapları azalmıştır (Tablo 2).

Dinlenimde korunmuş sistolik fonksiyonun aksine, diyastolik fonksiyon bozulmuştur. Konnektif doku matriksi gerilebilen kollajen dokunun yerini almıştır, bu yaşlı kalbinin oldukça artmış sertliğine sebep olur. Sonucu: Frank-Starling mekanizmasına adapte olabilmesi için daha büyük dolum basınçları gerekir. Progressif hücrel düzensizlik, miyosit asenkronisi ve anormal kalsiyum fonksiyonu, diyastol sırasında kompliyans ve dolum parametrelerini daha fazla etkiler. Kardiyak adale fonksiyonun en en gürülebilen değişikliği uzun relaksasyon süresidir. Ekokardiyografik Doppler çalışmaları uzamış relaksasyonu ve yavaşlamış erken diyastolik dolumu kanıtlar. Ancak, sitol-sonu volumları artmış geç sistolik dolum (kanıt ekokardiyografide dopplerde şiddetlenmiş A dalgası ve mitral kapaktan geçen E: A oranı) ile sürdürülür. Yaşlı kalbinde diastolik fonksiyon eşlik eden yapısal değişiklikler ile kötüleşebilir (mitral veya aort kapak hastalığı, hipertansiyon, atriyal aritmiler, senil amiloidoz), hemodinamik durum daha fazla değişir.

- Yapısal değişikliğe rağmen, kalbin sistolik fonksiyonu dinlenimde esasen normal kalır.

Arteriyel sistemde yaşla ilgili değişiklikler, 30’lu yaşlarda başlar ve orta-yaşlar boyunca hızlanır. Artmış kollajen depolanması ve zayıflamış vasküler elastin sonucunda elastikliği, şişebilirliği ve dilatasyon kabiliyetleri değişir. Bu değişiklikler özellikle intimadadır, ateroskleroz sırasında görülenlere benzemektedir. Vasküler medyada ise, düz kas hücrelerinde progressif büyüme ve de elastik lamellada lipit ve kalsiyum depolanması vardır. Santral arterlerin sertleşmesi sonucunda nabız dalga hızı yükselmiş ve sistolik arteriyel basınç artmıştır. Bununla birlikte, azalmış elastikliği sonucu öne-doğru arteriyel perfüzyona, azalmış arteriyel geri-tepme (recoil) katkıda bulunur. Arteriyel şişebilirliğin azalması ile, arteriyel segmentte nabızın gidiş hızı (nabız dalga hızı) artar.

Santral kompliyans arterler boyunca, öne-doğru kardiyak ejeksiyon dalgası gidişi (yolculuğu), öne-doğru direnç ile karşılaşınca kadar devam eder.

Nabız dalgası o zaman yansıtılır (yansıma dalgası), öne-doğru devam eden kardiyak ejeksiyon ile toplamda, sistolik basıncı yükselir.

Daha az kompliyant (esnek) damarlarda yansıma dalgasının geriye dönüşü daha erkendir, sistolik basınca daha büyük katkıda bulunur.

Siklik vasküler yorgunluk ve elastaz aktivitesi sonucunda vasküler elastin azalır ve parçalanır. Bu nedenle vasküler remodeling başlar ve sonucunda aorta ve major arterlerde uzama ve dilatasyon meydana gelir (Tortuöz dejenerasyon). Eşlik eden bozulmuş endotel fonksiyonu, kalan hücrelerden prostasiklin teşekkülünün azalmasına sebep olur. Yaşla, endotelium apoptozise gider, hü-

re şekli ve büyüklüğü progressif olarak bozulur, çok-çekirdekli dev hücreler artar. Bundan dolayı asetilkolin gibi agonistlere endotelial cevap bozulur. Eşlik eden hipertansiyon, hiperkolesterinemi ve aterosklerozun arteriyel sonuçlarından, yaşlanmanın bozulmuş endotelial fonksiyonunu ayırmak güçtür.

İleti sisteminin yaşla ilişkili değişiklikleri, kollajen ve yağ dokusu depolanması sonucundandır. Yağ birikmesi sino-atriyal düğüm çevresindedir. Bu değişiklikler, kısmen veya tam olarak sinüs düğümünün atriyum damar sisteminden ayrılmasına neden olabilir. 75 yaşında, sinüs düğümünde pacemaker hücreleri sayısında belirgin azalma başlar. Genç erişkinlerdeki hücre sayısının %10'undan azı kalır. Atriyovenriküler düğüm ile sol ve sağ dalların dalcıklarında kalsifikasyon da olur.

Yaşlı hastalarda EKG'de hafifçe artmış, PR intervali QRS süresi de uzamış, dal blokları ve azalmış T-dalga amplitüdü olabilir.

Maksimum öngürülen kalp hızı, oktogeneryanlarda 50 yaşına göre 30/dk daha düşüktür, yaşlı kişiler beta adrenerjik uyarılmaya daha az yanıt verir. RR intervali değişkenliğinin 40 ve 70 yaşları arasında %38 düştüğü gösterilmiştir (**Framingham** çalışması). Bu bulgu, yaşlanma ile, otonomik tonusun kardiyak fonksiyona daha az katkıda bulunduğunu yansıtmaktadır. Değişmiş otonomik düzenlemenin kanıtları; baş-kaldırma testinde (head-up tilt teti) azalmış kalp hızı değişkenliği, ve bozulmuş barorefleksi.

50 ve 80 yaş arasında atriyal fibrilasyon prevalansının arttığı (<%0.5-%8.8) bildirilmiştir (**Framingham**). Holter monitorizasyonda, sağlıklı >60 yaşındaki kişilerin %33'de kısa supraventriküler taşikardi nöbetleri meydana geldiği görülmüştür, ayrıca atriyal ve ventriküler erken atımlarda anlam verilemeyen artmada saptanmıştır.

Yaşlılarda Klinik Farmakoloji

Yaşlı hastaların tedavisinde farmako-tedavi çok önemli girişimdir. Yaşla ilişkili değişmiş farmakokinetik (hastada ilaç ne yapıyor) ve farmakodinamiklerin (hastaya ilaç ne yapıyor) dikkate alınması önemlidir.

- Farmakokinetiklerin anahtar komponentleri; yaşlanma sürecinden etkilenen ilaçların dağılım, metabolizma ve atılımıdır. İlacın gastrointestinal sistemden emilimi, antiasid ve antikolinergikler sık olarak kullanılmadıkça etkilenmiş görünmemektedir.

İlacı emiliminden sonra, yaşla ilişkili değişiklikler ilacın tutulumunu etkileyebilir. Öncelikle karaciğer, oksidatif ve sentetik ilaç metabolizmasının major bölümüdür, yaşlanma ile karaciğer morfolojisi de değişikliklere uğrar. Ultrason'da, 50 yaşından sonra karaciğer kitlesinde progressif azalma gösterilmiştir. Bölgesel karaciğer kan akımı 25 yaşına göre 65 yaşında rölatif %45 azalır.

TABLO 3. Modifiye edilmiş kreatinin klirensi hesaplanması

Cockroft ve Gault formülü

Kreatinin klirensi (mL/dk) = (140-yaş) X
Ağırlık (kg) X 1.22/s-kreat (micmol/L)

Değerler kadınlarda %15 azaltılacaktır.

s-kreat: serum kreatinin micmol/L.

Nefron 1976;16: 31-41

Karaciğer enzimlerinde de önemli değişiklikler meydana gelebilir (özellikle sitokrom P-450 sistemi). Muhtemelen bu değişiklikler ilaçların (yaşam boyunca en fazla %25) azalmış karaciğer metabolizmasından sorumludur.

- 20 ve 70 yaşları arasında, GFR %40 düşmüştür, buna azalmış renal kan akımı ve böbrek kitlesi sebep olur. Yaşlılarda renal fonksiyonu, kan üre ve kreatinin düzeyleri ile değerlendirmek önemli bir yanıştır. Çünkü kan üre nitrojeni, sindirilen proteini ve adaleler tarafından meydana getirilen serum kreatinini yansıtır, kötü beslenmiş yaşlılarda adale kitlesinin azalması sık değildir, buna bağlı olarak BUN ve kreatinin düzeyleri normal bulunabilir. Hesaplanmış kreatinin klirensi, total vücut kitlesinin azalmış adale kitlesi bölümünü hesaba katmadığından, klinik pratikte en iyi değerdir (**Tablo 3**).
- Birçok standart kardiyovasküler ilaç (düşük molekül ağırlıklı heparinler GP 2B/3A-inhibitörleri, digoksin, diüretikler, ACEİ, atenolol ve klonidin) renal klirensten etkilenmektedir, renal fonksiyona göre doz düzeltilmesi tavsiye edilmektedir.
- Böbrek atılan ilaç verilen yaşlı hastalarda "**Cockroft-Gault**" formülüne göre renal fonksiyon hesaplanmalıdır.

Yaşla ilişkili ilaç dağılımına vücut karışımı ve plazma proteinleri ile değişikliklerin minor etkileri vardır. Vücudun yağ dokusu artışı sonucundada yağda-çözünür ilaçların dağılımı daha yaygın ve yarılanma ömürleri daha uzundur.

Total vücut suyunun azalması ve azalmış vücut hacmi, suda-çözünür ilaçların, daha yüksek serum konsantrasyonlarına yol açar.

Yaşla azalmış serum albümini, ilaç dağılımını çok az etkiler. Birçok ilaç ölçüm metodu total ilaç miktarını ölçmektedir. Farmakolojik olarak aktif, ilaçların albumine bağlanmamış konsantrasyonu da olduğundan, hipoalbuminemik hastalarda, hipoalbuminemi sonucunda azalmış albumine bağlı ilaç konsantrasyonun ötesinde gerçekten ilaç düzeyi yüksek olabilir.

Yaşlılarda İlaç Kullanımı

İlaçlar yaşlı hastaların fonksiyon ve yaşam kalitelerini düzeltir. Ters reaksiyonlar ve etkileşimler için devamlı

TABLO 4. Yaşla ilişkili farmakolojik değişiklikler**Genel düşünceler:**

Çoklu ilaç kullanımı (ilaç etkileşimi sık).
Hafıza problemleri ve konfüzyon (uygun kullanım eksikliği).

Farmakokinetikler (Biyoyararlık):

Azalmış ilaç absorpsiyonu (genellikle çok önemli değil).
Azalmış mukozal emilim yüzeyi (küçük barsak).
Azalmış splanik kan akımı.
Azalmış gastrik boşalma zamanı ve gastrointestinal hareketler.
Değişmiş volum dağılımı (Lipid-çözümlü ilaçlar).
Daha az adale kitlesi ve artmış vucut yağı.
Azalmış total vucut suyu.
Azalmış ilaç metabolizması (biyotransformasyon).
Daha az karaciğer kitlesi ve azalmış kan akımı.
Azalmış hücrel enzim aktivitesi (primer olarak oksidasyonu etkiler).
Azalmış ilaç temizlenmesi (major faktör).
Düşmüş GFR ve tübüler sekresyon.
Değişmiş protein bağlanması.
Yükselmiş alfa-asit glikoprotein düzeyi (inflamasyon, hastalıktan dolayı).
Azalmış karaciğer albümin sentezi ve serum protein düzeyleri.

Farmakodinamikler (Değişmiş ilaç duyarlılığı):

Reseptör değişiklikleri.
Azalmış beta-1 adrenerjik cevap.
Azalmış baroreseptör aktivite.

Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. sayfa 561-81

olarak dikkatli olunmalıdır. Azalmış metabolizması ve yavaşlamış temizlenmesi ilaç komplikasyonlarına eğilimi artırmaktadır (**Tablo 4**). Farmakodinamiklerde yaşla ilişkili değişiklikler de tedavi etkilerini ve toksisiteyi ayırca etkileyebilir.

İlaçlar yaşlılarda yaşam kalitesini düzeltebilir, ancak yan etkilerine ve karşılıklı etkileşimlere karşı sürekli uyanık olunmalıdır. Azalmış metabolizma ve yavaşlamış eliminasyon, ilaç komplikasyonlarını yükseltebilir (**Tablo 4**). Farmakodinamiklerde yaşla ilişkili değişiklikler ilacın tedavi edici etkisi ve toksisitesini daha fazla etkiler. Kardiyovasküler hasta yaşlılarda ilaç kullanımı ilaç etkileşimi ile komplike olabilir. Bunların değişmiş dağılımı ve eliminasyonu, azalmış refleks ve son-organ cevapları ile etkileşime maruz kalmalarından dolayı özellikle çoklu ilaç kullanımında dozlarının düşürülmesi mantıklı ve tavsiye edilebilir. Hastalığın manifestasyonlarından ilaç yan etkilerinin ayırt edilmesi bazen problemli olabilir (baş dönmesi, değişmiş bilinç durumu, kabızlık, düşme gibi). Farmakolojik prensipler ve tedavinin etkilerinin anlaşılması, bilinmesi ilaç hataları riskini en aza indirir ve hastanın tedaviye kompliyansını düzeltir.

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği prevalansı 50 yaşından sonra, yaklaşık her 10 yılda iki katına çıkar.

Birleşmiş milletler 2000 yılında gelişmiş ülkelerde nüfusun %22'sinin 60 yaşından yaşlı olduğunu bildirmiştir. Bu sayı 2020'de %30'a yükselecektir. Dünya genelinde toplumun yaklaşık %10 kadarının yaşı 60 yaş veya üzerindedir. Bu oranın gelecek 50 yılda ikiye katlanması beklenmektedir. Bu sürede yaşlı popülasyonun kendisinin daha da yaşlanacağı unutulmamalıdır.

Kalp yetersizliği anlamlı derecede azalmış yaşam kalitesi ve yüksek mortalite ve morbidite ile birliktedir. Yaşlılarda hastaneye yatışın en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde total sağlık bütçesinin %2-3'ü kalp yetersizliğine harcanmaktadır; sağlık harcamalarının en büyük kaynaklarından biri kalp yetersizliğidir. Bundan dolayı yaşlılarda kalp yetersizliği alanına, insani ve ekonomik perspektiften akut olarak bakılması gereklidir.

Epidemioloji

Framingham çalışmasında, kalp yetersizliği insidensi, 65-94 yaşındakilerde; erkeklerde 1000'de 11, kadınlarda ise 1000'de 9 bildirilmiştir. Bu insidens 65 yaşın altındaki kişilerin insidensinin yaklaşık 4 katıdır (*Br Heart J* 1994;72/suppl:3-9).

Swedish çalışmasında, kalp yetersizliği insidensi 75-79 yaş grubunda 1000'de 11.5 bildirilmiştir, bu değer 54-55 yaş grubunun 5 katıdır (*J Intern Med* 2001;249: 253-61).

Bir başka çalışmada ise, KY hastalarının %88'i 65 yaş veya üzerinde ve yaklaşık yarısı ise 80 yaşından daha yaşlı bulunmuştur (*Olmsted country, Minnesota: Mayo Clin Proc* 1997;72: 453-60).

Framingham çalışmasının 34 yıllık takibinde KY prevalansı 80'li yaşlardaki kişilerde %10 olup, 50'li yaşlara göre 10 kat daha yüksektir. Bunun dışında benzer çalışmalarda; erkeklerde, 67 yaşında 50 yaşına göre 5 kat artıp %13'e yükseldiği bulunmuştur, 25-74 yaşındaki kişilerde KY ile SV sistolik disfonksiyonu kombinasyonunun prevalansı 65-74 yaşlarda 45-54 yaşlarına göre iki katına yükselmiştir (erkeklerde %3.2, kadınlarda %3.6). **Roterdam** çalışmasında, KY prevalansı 55-64 yaşlarda %1'den 75-84 yaşlarda %13'e yükselmektedir. Benzer şekilde "**Heart of England**" çalışmasında, KY prevalansı 45-54 yaşlarda %2.3, 85 veya üzeri yaşlardaki kişilerde %3.1 bulunmuştur.

- **Özetle:** KY prevalansı 65 yaş ve sonrasında katlanarak yükselmektedir, bu sonuçlar KY'nin bir "**yaşlılık hastalığı**" olduğu gerçeğini yansıtmaktadır (*Swedberg K, Willenheimer R. Taling Heart Failure Therapy. Martin Dunitz publ. 2003. s. 15-31*).

Etyoloji

Olguların yaklaşık yarısından fazlasında kalp yetersizliğinden koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon sorumludur.

dur, bazı çalışmalarda KY olayının yarısından fazlasında sebep sadece koroner arter hastalığı bildirilmiştir. Bununla bağlantılı olarak, yaşlılık miyokard infarktüsü sonrası KY gelişiminin bağımsız öngörenidir, yaşlılarda ayrıca diyabet de kalp yetersizliği gelişimine predispozisyon (önceden hazırlayıcı) teşkil etmektedir. Diyabet ile birlikte, KY gelişme riskinin, 3-4 yılda %30 arttığı gösterilmiştir.

Patofizyoloji

KKY sendromunun farklı sebeplere rağmen iyi bilinen semptom ve bulguları vardır.

Kalbin vücudun metabolik ihtiyacı ve oksijenizasyon için, dinlenimde normal intrakardiyak basınçlara rağmen yeterli miktarda oksijen (oksijenlenmiş kan) sunamaması tüm patofizyolojiyi birleştiren en iyi tariftir. Bu sendrom sistolik veya diyastolik miyokardiyal disfonksiyon, anormal dolum durumları, valvular hastalık, aritmiler veya hipertansiyon (tümü yaşlılarda sık görülen durumlar) sonucunda gelişir. Nadiren, konstriktif perikardit gibi restriktif süreç de sorumlu olabilir.

Yaşlılarda KKY etyolojisi çok-faktörlüdür ve <%10 ve >%55 gibi geniş bir SVEF aralığında pulmoner ödem görülebilir. Daha da ötesi bireysel olarak her hastada konjesyon olmayabilir, dolayısı ile "kalp yetersizliği" adı, "konjestif kalp yetersizliğine" göre daha belirleyici ve uygundur.

Presipite eden sebeplerden ilgisiz, kardiyovasküler sistemde yaşla ilgili değişiklikler KKY gelişimine katkıda bulunur ve hastalığın teşhis ve tedavisini güçleştirir. Bu özellikle sistolik fonksiyonu korunmuş yaşlı KKY hastalarında doğrudur.

Öncelikle, amiloid depolanması diyastolik disfonksiyonu kötüleştirir.

Diyastolik disfonksiyon ve koroner kalp hastalığı ile genellikle birlikte olup, miyokardiyal iskemi diyastolik disfonksiyonu kötüleştirerek, SV dolum basıncı ve pulmoner venöz basınçta birdenbire dramatik yükselmeye sebep olabilir. Atriyal fibrilasyon da esasen SV dolum basıncını yükseltebilir, sonuçta pulmoner konjesyon ve kalp yetersizliği meydana gelebilir. Düşük SV dolum basıncının sürdürülmesine atriyal kontraksiyonun katkısı diyastolik disfonksiyonda daha önemlidir.

Kronik KY'nin dekompanse olmasında geçici yükselmiş kan basıncı önemlidir. Hastane öncesi dönemde 200 mmHg'ya kadar ulaşabilen sistolik kan basıncı düşük EF ve hatta pulmoner ödem tablosunda akut diyastolik disfonksiyona sebep olduğu bildirilmiştir.

KKY dekompanseasyonunda, hastaların %30'da iskemiye ima eden miyokardiyal hasar markerleri yükselmiştir, miyokardiyal iskemi akut dekompanseasyon fizyopatolojisine katkıda bulunabilir.

Klinik Tablosu ve Teşhis

Yaşlılarda, diğer kardiyovasküler sendromlar gibi kalp yetersizliği teşhisi de karıştırılabilir. Genellikle yaşlılar-

da KY semptomları dispne, öksürük paroksizmal nokturnal dispne, ve ortopne bulunabilir, fakat diğer semptomlarda ağırlıkta olabilir. Teşhisi karıştıran nonspesifik semptomlar; yorgunluk, kuvvetsizlik, anoreksi, hafif ve göze çarpmayan santral sinir sistemi fonksiyonunun kötüleşmesi onun manifestasyonları olabilir (somnolans, konfüzyon veya oryantasyon bozukluğu).

KY teşhisinde objektif veriler önemli ve çoğu zaman gereklidir, çünkü yaşlılarda kalp yetersizliği patofizyolojisi komplekstir, yanıltıcı olma olasılığı yüksektir. EKG ve göğüs radyografisi (Tele radyografi) her zaman faydalıdır, ekokardiyografi ise en değerli görüntüleme tekniğidir, çünkü sistolik ve diyastolik fonksiyonun herikisini de belirler. Ayrıca, ekokardiyogram valvular anormallikleri kesin olarak tanımlayabilir ve yaşlılarda seyrek bulunan amiloid infiltrasyon gibi anormallikler için ipuçları verebilir. Ek olarak, Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ve çok-detektörlü (çok kesitli) kompüterize tomografik (MD-CT) tarama koroner arter hastalığını daha az invazif olarak belirleyebilir (ancak şiddetli koroner kalsifikasyon bulunanlarda tanısal değeri düşer). Kardiyak MRI, doku özelliklerini değerlendirebilir ve kalp yetersizliğinin birkaç farklı etyolojisinin ayırt edilmesine yardımcı olabilir (demir yüklenmesi, hemosideroz ve amiloid, veya iskemik etyolojiler gibi).

Yaşlı hastalarda kalp yetersizliğinin teşhis zorluklarından dolayı, nörohormonal markerlerin teşhis ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılmaları ilgi çekmiştir. Bunların en önemlisi BNP olup, AHA/ACC kılavuzlarında, hastalarda açıklanamayan dispne teşhisi BNP ve NT-ProBNP'ye önemli bir rol verilmiştir. Buna rağmen yaşlılarda BNP'nin önemi tartışmalıdır (Bakınız Bölüm 1.2, 2.1). Mevcut analizler yaşla ve bozulmuş renal fonksiyon ile değişebilir. Oysa ki 500 pg/dL düzeyi, <55 yaş için açıkça anormaldir, ancak yaşlılar için normal olabilir (BNP düzeyi X 4 = proBNP düzeyi).

- **Kalp yetersizliğini öngören Pro-BNP düzeyini yaşlılarda belirlemek için yeni yapılan bir çalışmada: "Pro-BNP düzeyi, <55 yaş için; NÜS (normalin üst sınırı) X2, >65 yaş için ise; NÜS X 4" anlamlı düzey bildirilmiştir.**

Mortalite ve Morbidite

KKY'li yaşlı hastalarda prognoz değişkendir (1 yılda mortalite <%10->%50). Mortalite kalp yetersizliğinin sebebi, hasta yaşı, atriyal fibrilasyonun varlığı ve komorbidlerin bulunmasına bağlıdır. **Olmstead County, Minnesota** çalışmasında, 2001'de son 20 yılda kalp yetersizliğinin yaşam beklentisi (sağkalım) düzelmesine rağmen, insidensi düşmemiştir. 1999 ve 2002 yılları arasında AMİ ve yaşlı popülasyonun bakımındaki düzelmeden dolayı, KKY'den mutlak ölüm sayısı %35.3 yükselmiştir. İlave olarak, yaşam beklentisindeki bu düzelme kadınlar ve yaşlılar ile sınırlı kalmıştır (JAMA 2004;292:344-350).

Primer diyastolik disfonksiyonlu hastaların prognozu, sistolik disfonksiyon veya herikisinin bulunduğu hastalara göre daha iyi olma eğilimindedir. Kadın cinsiyet ve diyabetiklerin prognozu en kötüdür. İleri yaşlı hastalar, mortalite oranları yüksek olduğundan, tedavilerin çoğundan en fazla faydalanma eğilimindedirler. Fakat, mortalite ve morbidite tedavinin faydasına rağmen ileri yaşlılarda yüksek seyretmektedir. **Optimize Registry**'de, akut dekompanse kalp yetersizliğinde 2 önemli nokta gösterilmiştir: (1) Yaşlı hastalar, daha gençlere göre kanıta dayalı tedavileri (beta-blokerler, ACEİ ve spironolakton gibi) daha az almıştır. (2) Bunların kısa dönem mortaliteleri yaşı temel alan tedavi faktörlerinden bağımsız belirgin yükselmiştir (yaşlılığın mortaliteye bağımsız etkisi, değiştirilemeyen faktör).

Yaşlılarda birlikte bulunan komorbidler de kısa dönem mortalite riskini yükseltir.

Kalp yetersizliği sadece yüksek mortalite ile değil yüksek morbidite ile de ilişkilidir. 1979 ve 2002 yılları arasında kalp yetersizliği teşhisi ile hastane çıkışları %150 artmıştır. Hastane mortalite oranı %3-4 ve 3 ayda mortalite %10 ve 3 ayda yeniden hastaneye yatış riski %20-%30 bildirilmiştir (*Rev Cardiovasc Med* 2003; 4/suppl 17: s21-S30).

Tedavi

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ): SVEF'si < %40-45 sistolik disfonksiyonlu hastalarda tedavinin birinci-sırasındaki ilaçlar ACEİ'lerdir.

Genel olarak, tedaviye başlandıktan sonra hasta tolere edebildiği kadar dozu yukarıya doğru titre edilmelidir (hedef dozlar çalışmalarda gösterildiği gibidir, bakınız Bölüm 1.2).

- Sadece semptomatik düzelme dikkate alınarak titre edilmemmelidir.

SV sistolik disfonksiyonuna bağlı orta-ağır derecede kalp yetersizliği olan hastalarda ACEİ'lerin morbidite, mortalite ve hastaneye yatışı anlamlı azalttığı gösterilmiştir.

- ACE inhibitörleri, ilk önce verilmelidir, fakat volem yüklenmesi veya sıvı retansiyonu bulguları bulunan hastalarda diüretikler ile birlikte verilebilir.

Kalp yetersizliği ile ilgili çalışmalarda hastaların ortalama yaşı klinik pratikte bulunandan daha küçüktür (ortalama 60-64 yaş, sadece **CONSENSUS** çalışmasında 70-71 yaş). Klinik pratikte görülen KY hastalarının en fazla %78'nin yaşı 65 yaş veya üzerindedir.

Miyokard infarktüsünden sonra Kalp yetersizliği veya SV disfonksiyonu hastalarında (**SOLVD** -korunma çalışması); yaşa göre risk katmanlandırılmasında (<55 yaş, 55-64 yaşlar, 65-74 yaşlar, >75 yaş) tedavinin (Enalapril) faydasında heterojenite bulunamamıştır (kombine edilmiş sonuçlar: Ölüm, veya miyokard infarktüsü ve ölüm, veya KY ile yeniden yatış).

ACEİ'lerin faydası SVEF'si çok düşük olanlarda daha fazladır. EF'si rölatif olarak korunmuş (daha az düşük EF) hastalarda bile ACEİ'lerin faydası görülmüştür.

® **Sonuç:** ACEİ'ler yaşlı KY'li hastalara, SVEF'si hafif-orta derecede bozulmuş olsa dahi verilmelidir.

Yaşlanma sadece kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlarda yaygın değişikliğe sebep olmayıp ayrıca diğer organ fonksiyonlarında da değişikliklere yol açmaktadır. Yaşın artışı ile GFR'de düşmektedir. ACEİ'ler ile tedavi edilen yaşlı KY hastalarında en önemli konu (yan etki) ACEİ'lere bağlı renal fonksiyonun bozulmasıdır.

Anlamlı reno-vasküler hastalık (>%50'darlık yapan renal arter stenozu), yaşlı hastaların 1/3'de bulunmuştur. Bunun anlamı: Yüksek-riskli yaşlı KY hastaları, renal arter stenozunu saptamak için renal arter anjiyografi indikasyonu için taranmalıdır. Renal arter hastalığı bulunanların çok azında bilateral hastalık bulunmuştur. Unilateral hastalığı bulunan yaşlı hastalar ACE inhibitörlerini iyi tolere ederler. Ancak günümüzde, yaşlı KY hastalarına ACEİ başlamadan önce renal arter stenozu için tarama yapılması konusunda fikirbirliği yoktur.

Akut renal yetersizliğin öncesinde, serum kreatinin konsantrasyonunda yükselme gelir. Özellikle yaşlılarda kronik KY'de, ACEİ tedavisi başlanması ile veya kronik ACEİ tedavisi sırasında renal fonksiyon akut olarak bozulabilir.

® ACE inhibitörlerinin kullanımı sırasında, ACEİ dozu ve serum kreatinin düzeyi, aylar ve yıllardan beri stabil seyrederken bile akut renal yetersizliğin gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

KY hastalarında renal fonksiyon değişikliği sıklığı (serum kreatininin bazale göre ≥ 0.5 mg/dl yükselmesi), KY hastalarında enalapril ile %16, plasebo ile ise %12 bulunmuştur (**SOLVD**). Azalmış renal fonksiyon yaş, diüretik tedavi ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir, oysa Bb tedavi ve yüksek SVEF'si reno-protektiftir.

Renal hipoperfüzyona yol açan birçok faktör, ACEİ tedavisi kullanan birçok yaşlı KY hastasında akut renal yetersizliğe sebep olabilir.

- Bu faktörlerin en önemlisi: Sistemik hipotansiyon; KY'de veya angina gibi durumların eşlik ettiği hastalarda sıklıkla ACEİ'lere kombine edilen ilaçlardan dolayı hipotansiyon sık gelişir (diüretikler, Bb, vazodilatörler, ARB'ler gibi). Bazı kalp yetersizliği hastalarında yoğun diüretik kullanımına bağlı olası volem kaybı sonucunda ACEİ verilmesi ile akut böbrek yetersizliği riskinin 10 kat arttığı bildirilmiştir. Diğer risk faktörleri; bilateral renal arter stenozu, dominant veya tek böbreğin stenozu, küçük preglo-merüler damarların aterosklerotik hastalığı ve hipertansiyona bağlı afferent arteriolar daralma.

Yaşlı hastalar dikkatle izlenirse ACEİ'lere bağlı akut böbrek yetersizliği erken teşhis edilebilir. Serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri KY hastasına ACEİ başlamadan önce başlandıktan en az bir hafta sonra değerlendirilmelidir. Şayet inatçı oligüri veya hipotansiyon gelişirse kreatinine daha erken bakılmalıdır.

- Kreatinin, serum düzeyi < 200 micmol/l; (<2 mg/dl) değerinde iken, %30'dan fazla yükselmesi durumunda ACEİ dozu düzeltilmelidir. Şayet kreatinin değeri artmaya devam ediyorsa, ilaçlar böbrek fonksiyonu ileri tetkik edilene kadar durdurulmalıdır.
- ACEİ tedavisine bağlı böbrek yetersizliği komplikasyonu hemen her zaman reversibildir. Klinik deneyimlerin ışığında bu durumda ACEİ tedavisinin kesilmesi, veya en azından dozunun azaltılması yeterlidir.

Bu önlemlere ilave, ACEİ'ler ile etkileşen ilaçların kesilmesi, destekleyici sıvı ve elektrolit tedavisi ve nadiren (oligürik, hiperpotasemik veya akut böbrek yetersizliğinde) geçici diyaliz bu tedavinin dayanaklarıdır.

Volum kaybı ve renal hipoperfüzyonun altında yatan sebepler tanımlanmalı ve düzeltilmelidir. Bunlar başarılmışsa, sistemik hemodinamik durum ve renal fonksiyon düzeltdikten sonra ACEİ'ler yeniden başlanabilir.

Kronik böbrek yetersizliği bulunuyorsa, renal atılanlar yerine kısmen hepatik yolla atılan ACEİ'lerin seçilmesi avantaj sağlayabilir. Bunlar böbrek disfonksiyonunda daha az birikir (Fosinopril, benazepril gibi).

Kılavuzlarda, ACE inhibitörlerinin klinik çalışmalarda kullanıldığı dozlarda verilmesi önerilmektedir (Bölüm 1 2, 2.2'de). ACEİ'ler kalp yetersizlikli yaşlı hastalarda sık verilmemekte, veya klinik çalışmalarda etkilerinin kanıtlandığı dozlarda kullanılmazlar.

Kalp yetersizliği hastasında, hasta tolere edilebilen tek doz olmadıkça, ACEİ çok düşük dozda idame ettirilmemelidir (ATLAS), mümkünse tolere edilebilen en yüksek doza çıkılmalıdır.

- **Sonuçta**, ACEİ'ler, sistolik fonksiyonun azaldığı yaşlılarda bile kalp yetersizliği tedavisinde indikedir. Yaşlılarda ACE inhibitörü tedavisine bağlı daha fazla böbrek yetersizliği gelişebilir. Bundan dolayı tedaviye başlarken düzenli olarak kreatinin kontrolü yapılmalıdır, yakın takip ile yan etkiler önlenmeli, birlikte gereksiz diüretik ve vazodilatör kullanımına dikkat edilmeli, bunların dozları klinik duruma göre sık düzeltilmelidir. Yaşlılarda tedaviye başlandığında, dozu kılavuzlarda önerilen doza doğru yavaşça artırılmalıdır.

Anjiyotensin tip-1 reseptör blokerleri (ARB):

ARB'ler, ACEİ'lerin indike olduğu fakat tolere edilemediği hastalarda alternatif tedavi olarak tavsiye edilmektedir (ACEİ'lerin öksürük anjiyoödem gibi spesifik yan etkilerine bağlı intoleransta).

ACE inhibitörleri anjiyotensin -II üretimini bloke etmektedir, ARB'ler ise anjiyotensin -II'nin tip-1 reseptörlerini bloke ederler. Anjiyotensin -II'nin kalp yetersizliğindeki zararlı etkileri bu reseptörün uyarılması ile meydana gelmektedir (Bölüm 1.2).

ARB Losartan ile ACEİ kaptoprilin, SV sistolik disfonksiyonu ve konjestif KY'li yaşlılarda (65 veya daha yaşlı) etkinlik ve güvenliğinin mukayese edildiği ça-

lışmada (ELİTE I); Losartan ile daha az hasta yan etkilerden dolayı tedaviyi kesmiştir, bu bulgu yaşlı KY hastalarının ARB'leri ACEİ'lere göre daha iyi tolere edebildiğini ima etmiştir. Bununla birlikte, ölüm ve/veya hastaneye yatış Losartan ile %32 daha az olmuştur, esas sonuç Losartan ile ölüm daha az sayıdadır.

Yukarıdaki hasta grubunda Losartan'ın artmış etkinliğini kanıtlamak için biraz daha az yaşlı (60 veya daha yaşlı) ve 4'ünden birinin daha önce ACEİ tedavisi görmüş hastalarda yapılan çalışmada (ELİTE II); Losartan'ın Kaptoprilden daha üstün olduğu (KY'de yaşam beklentisinin artırdığı kanıtlanamamış, fakat Losartan'ın kaptoprile göre anlamlı olarak daha iyi tolere edilebildiği ispatlanmıştır.

ACEİ veya ARB'lerin kullanılmasına rağmen, anjiyotensin -II'nin etkileri tam olarak bloke edilememektedir. Hipotez; renin-anjiyotensin sisteminin daha tam bloke edilmesi ile KY sonuçlarının daha fazla düzeltebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla, 65 veya daha yaşlı hastaların dahil edildiği çalışmada ACEİ, Bb ve digoksin ile yapılan geleneksel tedaviye Valsartan veya plasebo eklenmiştir (N Engl J Med 2001;345:1667-75); toplam mortalite heriki grupta benzer, ancak birleştirilmiş sonlanma noktası (mortalite ve morbidite), valsartanla plaseboya göre daha az bulunmuştur. Bu etki <65 yaşındakiler ile 65 veya daha yaşlılarda benzerdir. Valsartan ile tedavi sonucunda NYHA sınıfı, SVEF, KY semptom ve bulguları, ve yaşam kalitesi de plaseboya göre anlamlı düzelmiştir. İlginç olarak temelde ACEİ veya Bb'den birini almakta olan hastalarda, valsartan daha iyi etki göstermiştir, fakat heriki tip ilacı birlikte alanlarda artmış yan etkiler dikkat çekmiştir. ACEİ de alan hasta altgrubunda mortalite anlamlı düşmüştür (kombine RAS blokajı). KY mortalite çalışmalarına göre, günümüzde KY tedavisi için sadece Losartan ve valsartan değerlendirilmiştir. ARB'lerin hepsi de ortak etki mekanizmasını paylaşmaktadır: Anjiyotensin tip-1 reseptörlerinin blokajı; bunların reseptör-bağlanma kinetikleri, farmakokinetikleri farklıdır. Bu özelliklerinin mortalite faydasına yansımaları belirsizdir. Günümüzde yaşlılarda da önerilen; ARB'ler ACEİ'leri tolere edemeyen hastalara verilmelidir.

ESC-2008 KY Kılavuzu Tavsiyeleri:

- Renal fonksiyonun bozulması, yaşlılığın doğal bir sonucudur. Bundan dolayı, ACEİ, ARB'ler, spironolakton ve digoksin dozlarının düzenlenmesi gerekebilir.

Beta Blokerler (Bb): SV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY'de Bb'ler yaygın olarak araştırılmıştır, stabil ve bozulmuş SV sistolik fonksiyonu bulunan hastalarda, kontrindike veya daha önce tolere edilemediği gösterilmedikçe kullanılması tavsiye edilmektedir.

Beta-1 selektif (Bisoprolol, metoprolol) ve nonselektif vazodilatör etkili Bb'lerin (karvedilol), kalp yetersizliği mortalite ve morbiditesini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Bisoprololun mortaliteye etkisi, 22-80 yaşındaki (ortalama yaş 61) NYHA sınıf -III, -IV KY'de, diüretik ve ACEİ (intoleransında yerine başka vazodilatör) tedavilerini de alan hastalarda Bisoprolol'un etkisi araştırılmış; plaseboya kıyasla primer sonlanma noktası toplam mortaliteyi %34 azaltmış, morbiditeyi de anlamlı düşürmüştür (**CIBIS II**). 70 yaş veya üzerindeki yüksek riskli hastalarda da bisoprolol mortaliteyi benzer şekilde düşürmüştür; sekonder sonlanma noktası (toplam hastane yatışları, kardiyovasküler mortalite ve hastane yatışlarından ibaret toplanmış sonlanma noktası ve erken tedavinin devamlı kesilmesi) daha genç hastalara göre anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte yaşlı hastalarda, gençlerdekinin tersine plaseboya kıyasla bisoprolol tedavisinin devamlı ve erken kesilmesi daha sık olmuştur.

NYHA sınıf II - IV ve bozulmuş SV sistolik fonksiyonu olan KY hastalarının alındığı Metoprolol CR/XL çalışmasında, bir yıllık takipte primer sonlanma noktası (her sebepten mortalite), metoprolol ile plaseboya göre %11'den %7'ye inmiş, metoprolol ile KY tedavisi (<60, 60-69 ve ≥70 yaş gruplarına dağılan hastalar arasında bile) iyi tolere edilmiş ve etkili bulunmuştur; metoprololun pozitif etkisi, daha yukarı yaş gruplarında, orta ve daha küçük yaşlarla kıyaslandığında benzer olmuştur (**MÉRIT-HF**).

Metoprolol ve bisoprololun aksine, karvedilol non-selektif beta-1 ve beta-2 reseptör, ayrıca alfa-1 reseptör blokeridir, antioksidan özellikleri de bulunmaktadır. Karvedilolun, kalp yetersizliği tedavisinde, SV sistolik disfonksiyonuna bağlı mortalite ve hastaneye yatışa etkisi kanıtlanmıştır. <65 veya ≥65 yaş gruplarında, mortalite ve birleştirilmiş ölüm veya hastane yatış riski azalması benzer bulunmuştur. Yaşlı hastalarda bile karvedilol ile tedavi iyi tolere edilmiştir.

- Sonuçta günümüzde inanılan Bb tedavinin başlama fazında dahi yan etkilerinin meydana gelişi rölatif olarak nadir görülmektedir. Bununla birlikte en sık görülen yan etkiler; yorgunluk, hipotansiyon ve aynı zamanda bradikardidir.

Özellikle yaşlı KY hastalarına Bb'lerin düşük dozlarla başlanması ve doz yükseltilirken dikkatle izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Yaşlı KY Tedavisinde HFSA-2006 Tavsiyeleri ve Yorumu

Genç hastalardaki gibi, özellikle >80 yaşındaki hastaların bile dispne ve yorgunluk semptomları bulunduğu, bunların KY olarak değerlendirilmesi, tavsiye edilmektedir.

- SV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY'de, tüm yaşlı hastalara standart tedavi Bb ve ACEİ tavsiye edilmiştir.

- Kontraindikasyonların olmamasında, bu ajanlar ileri yaşlılarda da (>80 yaş) tavsiye edilmiştir.
- Tüm hastalarda, özellikle yaşlılarda volem durumuna, semptomatik serebrovasküler hastalık ihtimali ve postural hipotansiyon bulunmasına ACEİ ve Bb tedavisi sırasında çok dikkat edilmelidir (*Journal of Cardiac Failure* 2006;12:11-35).

Diüretikler: Dekompanse KY tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar kulp-diüretikleridir, sıvı retansiyonu veya volem yüklenmesi belirtileri bulunan hastalarda önerilmektedir. Klinik perspektifte, diüretikler KY tedavisinde semptomların azalmasında diğer tedavilere göre daha üstün görünmektedir. Oral veya IV, her türlü kullanım şeklinde diüretikler yükselmiş pulmoner basıncı anlamlı düşürmüştür.

Diüretikler, KY'de sıvı retansiyonunu kontrol edebilen ve mevcut tek ilaçlardır. ACE inhibitörleri lehine diüretik tedaviden kaçınmak, boşuna bir girişimdir. Bununla birlikte, diüretikler renin salınımını uyarır, daha sonra ise uzun süre engellenemeyen zararlara sebep olabilen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederler. Bundan dolayı şayet SV sistolik disfonksiyonu bulunuyorsa diüretiklerin ACEİ ve Bb'ler ile birlikte verilmesi tavsiye edilmektedir.

- Yaşlı hastalarda, kulp-diüretiği ile infüzyonun intravenöz bolus dozlar şeklinde uygulamaya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Furosemid ve Torasemidin karşılaştırmasında, KY ile yeniden yatışın önlenmesi ve semptomlar, yaşam beklentisinin düzelmesinde Torasemidin daha etkili olabileceği gösterilmiştir.

- Yaşlı hastalarda gençlere göre, bozulmuş renal fonksiyona bağlı diüretik rezistansı daha yüksek olasılıkla gelişebilir. Bu durumdan, düşük-doz diüretik kombinasyonları ile yapılan segmenter ardışık nefron blokajı ile kaçınılabilir (proksimal tubulus, Henle kulpu, distal tubulus ve toplayıcı kanallarda sodyum reabsorbsiyonunun eşzamanlı bloke edilmesi; düşük dozlarda "Ardışık-etkili"; kulp, tiyazid, AA diüretiği, ozmotik-diüretikler ile).

Yaşlılar dahil tüm hastalarda görülen diüretik tedavisinin kötü, olumsuz reaksiyonları; hipokalemi ve hipomagnezemi için hastaların serum elektrolitleri yakından izlenmelidir. Yaşlı hastalar özellikle hipotansiyon ve azotemi gibi diğer yan etkilere duyarlıdır.

KY hastalarında yaşlılar ve gençlerde, diüretik tedavisinin prognoza etkisi herikisinde de net olarak bilinmemektedir, buna rağmen diüretikler ACEİ ve Bb'ler ilaçlar ile yaşam beklentisini araştırılan tüm çalışmalarda primer tedavi ile birlikte kullanılmıştır.

Spironolakton, potasyum-tutucu diüretik olup etkisini aldosteron reseptörlerini bloke ederek göstermektedir (bakınız Bölüm 1.2).

Bilindiği gibi, aldosteronun KY patofizyolojisinde önemli olumsuz etkileri vardır; sodyum retansiyonuna, magnezyum ve potasyum kaybına neden olmakta; sempatik aktivasyon ve parasempatik inhibisyon ile miyokardiyal ve vasküler fibroza yol açmakta; baroreseptör disfonksiyonu, vasküler hasarı artırır ve arteriyel kompliyansı bozar.

ACEİ'ler renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu ile aldosteron teşekkülünü tam olarak suprese edemez. Dolayısı ile ACEİ, diüretik ve digoksin tedavisine spironolakton eklenmesi orta-ağır KY ve SV sistolik disfonksiyonunda, medyan 67 yaşındaki hastalarda yaşam beklentisini düzeltmiş ve kötüleşen KY ile hastaneye yatışı azaltmıştır. Spironolaktonun <76 yaş ve ≥67 yaşlardaki hastalarda etkisi benzer bulunmuştur (*N Engl J Med* 1999;341: 709-11).

Bu çalışmada spironolakton tedavisinin az sayıda yan etkisi olmuştur (hiperkalemi, kreatinin artışı, ağırlı jinekoma, dispeptik şikayetler gibi).

KY'de spironolakton tedavisinin bildirilen yan etkilerine özellikle yaşlılarda dikkat edilmesi gerekir. ACEİ ile spironolakton tedavilerinin kombine edilmesi sonucunda gelişen hiperkalemi yaşamı tehdit edebilir, herikisinin kombinasyonu düşük dozlarda olmalı ve tedbirli kullanılmalıdır, elektrolitler yakından izlenirse bu komplikasyon önlenabilir.

Digoksin: 18. yüzyıldan beri KY tedavisinin merkezinde rol oynamaktaydı, bununla birlikte KY tedavisinde faydası ve riskleri özellikle yaşlılarda tartışmalıdır. Bu ilaçların etkileri, miyositlerin kalsiyum aktivatörünü (kalsiyum iyonu) elde edebilmesini artırarak, bunun sonucunda pozitif inotropik etki oluşmaktadır (bakınız Bölüm 1.2). Digoksin en sık yazılan kardiyak glikozittir.

Digoksinin normal renal fonksiyonu olanlardaki temizlenme yarı-ömrü 36-48 saattir, bunun sonucunda vucut depolarından günde 1/3'ü kaybedilir. Digoksinin renal atılımı GFR ile orantılıdır. Daha önce digoksin verilmemiş hastalarda, yükleme dozu yapılmadan, normal renal fonksiyonu olanlarda, sabit durumlu plato konsantrasyonu 7-10 günde (4-5 yarılanma-ömrü sonra) gelişir.

- Yaşlı kalp hastalarında renal fonksiyon sıklıkla bozulmuştur. Bu hastalarda, günlük idame dozu ile sabit plato-durumuna ulaşana kadar geçen önceki süre orantılı olarak uzamıştır. Daha da ötesi, kronik renal yetersizlikte digoksinin volem dağılımının sabit-durumu azalmıştır. Bundan dolayı digoksinin yükleme ve de idame dozları azaltılmalıdır.

Kalp yetersizliğinde birlikte supraventriküler aritmiler olmadıkça nadiren yükleme dozunda digoksin verilir.

Digoksinin tavsiye edilen tedavi dozu aralığı 0.5 ve 1.5 ng/ml'dir (plazma digoksin düzeyi). Dar tedavi

aralığından dolayı, yaşlılarda toksisite riski yükselmiştir. Digoksin toksisite riski, diüretik etkileşimine bağlı daha fazla artar. Volem kaybı ve elektrolit bozukluğu ile düşmüş GFR sonuçta digoksin toksisite riskini artırabilir. Digoksin ile tedavi edilen ve hastaneye yatırılan KY hastalarının %4'ünde digoksin toksisitesi belirtileri tesbit edilmiştir, bunların yarısı önlenabilir bulunmuştur. Ayrıca, digoksinin bulunan faydalı klinik etkilerinin (KY'nin kötüleşmesi gibi) serum digoksin konsantrasyonu ile ilgisi yoktur, digoksin tedavisi KY'de mortaliteyi de artırmıştır.

Sinüs ritmindeki kronik KY hastalarında (**DIG** çalışması); diüretik ve ACEİ tedavisine digoksin ilave edilmesinin, mortalite ve hastaneye yatışa etkisi değerlendirilmiştir (esas çalışmada EF≤ %45), hastaların ortalama yaşı 64, %32'si 70 veya daha yaşlı idi.

- DİG çalışmasının temel bulgusu; digoksinin mortaliteye görülebilir bir etkisi olmamıştır. KY'nin toplanmış sonlanma noktası ölüm veya hastaneye yatış digoksin alanlarda %24 azalmıştır. Artan yaşla; ölüm, KY ile hastaneye yatış ve KY'den ölüm yaşla birlikte progressif olarak artmıştır (<50, 50-59, 60-69, 70-79 ve ≥ 80 yaş gruplarında mortalite giderek yükselmiştir).
- Bu sonuçlara göre digoksin her yaşta KY ile hastaneye yatış riskini azaltmıştır. İlaçın kesilme sıklığı da yaşla birlikte artmıştır; bu bulgu yaş ile toksisite arasındaki etkileşimi dengelemiştir. Bununla birlikte, özellikle diüretik ve ACEİ tedavisi ile birleştirilmiş digoksin tedavisinin yaşlı KY hastalarında bazı faydaları bulunmaktadır. Digoksin SV disfonksiyonu bulunan kronik KY hastalarında tavsiye edilmektedir. (Bakınız, Bölüm 1.2).

® Yaşlılarda Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisinde, Dikkate Alınması Gereken Önemli Pratik Noktalar:

- Sistolik disfonksiyon yaşlı hastalarda, gençlerdeki gibi tedavi edilir.
- Yaşlılarda komorbidler farmakolojik tedavide hesaba katılmalıdır.
- ACEİ ve Bb'ler, KY'li yaşlılarda da tedavinin köşetaşıdır.
- ACEİ intoleransı, özellikle yaşlılarda tedavinin başlangıcında düşünülen daha yüksektir, ARB'ler inhibitörler yerine kabul edilen alternatif tedavidir.
- Yaşlılarda Bb'lerin KKY'de güvenilirliği ve faydası gösterilmiş ve kanıtlanmıştır. KKY'de, yaşla ilgisi olmadan (≥70 yaş) Bb (Nebivolol) verilmelidir, SV sistolik fonksiyonu korunmuş olan yaşlılarda da Bb tedavi etkilidir (**SENIOR**). Mortaliteyi yaşlı olmayan hastalara benzer şekilde azaltmıştır (*Metaanaliz. Am J Cardiol* 2005;95: 896-8).

- Diüretikler, konjestif semptomların kontrolunda Köşe-taşıdır.
- Dijital preparatlarının sistolik ve diyastolik KY'de değeri sınırlıdır (*N Engl J Med* 1997;336:525-533). Ancak refrakter semptomlar bulunan yaşlılarda, dikkatle doze edilerek halen kullanılmaktadır. Atriyal fibrilasyonun ventrikül hızını kontrol edilmesinde faydalıdır (yaşla ilişkili AV nodal disfonksiyon, yaşlılarda ventrikül cevabını kısıtlayabilir). Dijital düzeyinin 1.0 ng/ml altında olması, özellikle NYHA sınıf -III hastalarda, yaşam beklentisini düzeltmiş ve hastane yatışını azaltmıştır (**DIG**).
- Biventriküler kalp-pili ve İCD tedavisi, uygun hastalarda sınıf-Ia indikasyondur (rezidüel yaşam beklentisine göre veya yaşam kalitesini kısıtlayan komorbidleri olmayan hastalara uygulanması veya bunlar için saklanması mantıklıdır).

Yaşlılarda Diyastolik Kalp Yetersizliği Tedavisi Prensipleri

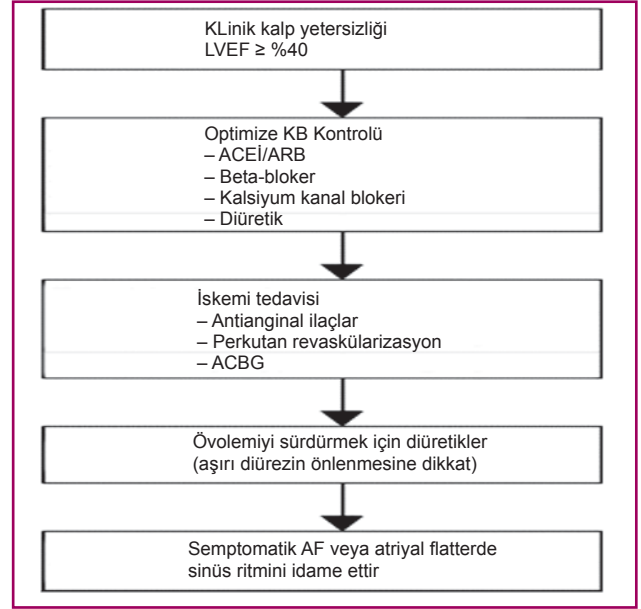
Yaşlılarda diyastolik disfonksiyon sanıldığından daha sıktır. Miyokardiyumun doğal yaşlanmasının histopatolojik özelliği, yaşlılarda sık bulunan iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon sıklığı bunu kolaylaştıran başlıca faktörlerdir. Semptomları sistolik disfonksiyona benzer (bakınız Bölüm 1.5).

Tedavi: Pulmoner konjesyon diüretikler ile azalır (**Şekil 1**). Diyastolik basınç-volum ilişkisini gösteren dikleşmiş eğride; dolaşan kan volumunun hafif azalmasında bile SV basıncı belirgin olarak düşer, bunun sonuçları; hipotansiyon, bitkinlik ve azalmış renal perfüzyondur.

- Bunun anlamı; düşük SV volumuna bağlı hastanın volum durumu ile atım hacmi arasındaki oldukça dar etkinlik aralığı olmasıdır; volum kritik düzeyin üzerinde artınca sol kalp yetersizliği oluşur, ancak kritik düzeyin altına düşerse düşük debi sendromu gelişebilir.
- Diyastolik disfonksiyonda kardiyak performansın optimal volum dışındaki diğer önemli parametreleri; diyastol süresi, afterload ve sistemik dirençtir (hipertansiyon).

Dolayısıyla, diüretik kullanımı için, tedavinin dozu ve süresi ilgili hastaya göre bireyselleştirilmiş karar verilmesi önemlidir (hastanın kliniğine göre biçimlendirilmiş diüretik tedavi).

- ACEİ tedavisi yaşlı diyastolik KY'de iyi tolere edilememiş; KY sıklığı ve mortalitesini anlamlı azaltmamıştır. ARB'ler ile tedavi de sistolik fonksiyonu korunmuş hastalarda (SVEF<40%), ACEİ'lere benzer sonuçlar (KKY ile hastaneye yatış veya kardiyovas-



ŞEKİL 1. Sol ventrikül fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliğinde tedavi prensipleri. (KB: Kan basıncı, ACBG: Aorto-koroner bypass cerrahisi) *The American Journal of Medicine* 2005; 118: 342-348.

küler ölüm anlamlı azalmamış) vermiştir (**CHARM-Preserve, PEP-HF**).

- Korunmuş veya hafif bozulmuş sistolik fonksiyonda Bb tedavi ile klinik fayda eğilimi bildirilmiştir (**SENIOR**).
- Bozulmuş SV dolumu ile diyastolik disfonksiyon, Bb ve KKB (kalsiyum kanal blokeri) kullanımı ile düzelebilir (bu ilaçlar kompliyansı artırarak ve AV iletiyi yavaşlatarak diyastolik dolum siresi ve kompliyansa olumlu katkıda bulunurlar). ACEİ'ler ise nonhemodinamik etkilerinden dolayı diyastolik disfonksiyonda faydalı olabilir; diyastolik kalp hastalığında kollajen depolanmasını azaltarak, çoğu yaşlı hastada diyastolik disfonksiyonla birlikte sıklıkla sistolik element de bulunur.

KAYNAKLAR

1. 2009 Focused update incorporated into the AHA/ACC 2005 Guidelines for the Diagnosis and treatment of Heart failure in Adults. *JACC* 2009;53: e54
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008;29: 2388-242
3. Willenheimer R, Svedberg K. Tailoring Heart Failure Therapy. *Martin Dunitz Publ.* 2003. p. 15-31
4. Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine* Williams & Wilkins. 2007. p.561-581
5. Abraham WT, Krum H. Heart Failure. A practical approach totreatment. McGraw Hill Medical. 2007, p.225-241.
6. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart Failure. Updates. *Martin Dunitz.* 2003, p.35-59.

DIYABETES MELLİTUS VE KALP YETERSİZLİĞİ

Giriş: Diyabetes Mellitus (DM) ve KY sıklıkla birliktedir. Diabet ve obesite prevalansının artmasına bağlı (ABD ve Gelişmiş ülkelerdeki gibi), KY'li DM popülasyonunda artma beklenmektedir.

Epidemioloji

Diyabet ve kalp yetersizliği arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki tesbit edilmiştir. İlk verilerde, diyabet ve KY olay riski arasındaki ilişki birlikteki KAH veya hipertansiyon farklılıklarından bağımsız bulunmuştur (*Am J Cardiol* 1974;34:29-34). Diyabetik popülasyonda KY olgularının sıklığı kadınlarda %12 ve erkeklerde %6 bildirilmiştir (**Framingham**).

Ortalama 5.5 yıl takip edilen yaşlı hastalarda, diyabet KY gelişiminin anlamlı en yüksek bağımsız riski bulunmuştur (*CHS: Cardiovascular Health Study*). Bu risk zeminde KAH bulunan ve bulunmayan hastalarda benzerdir, diyabetik popülasyonda KY gelişme oranı; renal disfonksiyon, ekokardiyografik SVH veya SV sistolik disfonksiyona bağlı KY gelişiminden daha yüksektir.

Zeminde KY bulunması veya sonradan KY gelişme insidensi, diyabetiklerde nondiyabetiklere göre 2 kat daha fazladır (*Diabetes Care* 2001;24: 1614-19).

Diyabet ve KY arasında güçlü ve bağımsız ilişki klinik çalışma gruplarında da gösterilmiştir (**ALLHAT**). ≥55 yaşındaki olgularda hipertansiyon ve ≥1 diğer risk faktörü bulunanlarda, diabetin KY ile hastaneye yatışı veya ölüm riskini yaklaşık 2 kat artırdığı bulunmuştur (diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra).

Riskin diyabet ile ilişkisi bağımsız olup, KAH'a eşit derecededir, fakat EKG'deki SVH'den daha büyüktür.

KY hastalarının yüksek prevalansına ilave olarak, DM KY progresyonunun da önemli risk faktörüdür.

Asemptomatik iskemik kardiyomiyopatide, KY semptomlarının gelişmesinde, KY ile hastaneye yatışta veya ölüm ve semptom gelişmesinde, diyabet risk faktörü bulunmuştur (**SOLVD**). Bu ilişki noniskemik kardiyomiyopatide de saptanmıştır.

- Son olarak, diyabet diğer prognostik faktörlerden (komorbidite ve fonksiyonel durum dahil) bağımsız olarak KY mortalitesinin önemli risk faktörü bulunmuştur. Diyabetin spesifik olarak kadınlar veya iskemik kardiyomiyopatide prognostik daha büyük önemi vardır. Bu sonraki ilişki ile bağlantılı olarak, klinik olarak KAH'ı ortaya çıkmamış KY hastalarında diabet daha önemli mortalite öngörenidir (*Am J Med* 2006;119:591-599). Her şeye rağmen diyabet, KY'li hastalarında mortalitenin önemli bağımsız öngöreni

olarak düşünülmelidir (klinik KAH ve semptomatik iskemik kalp hastalığı olsun, olmasın).

- Özetlersek,** Diyabet ve KY, birlikte sık bulunmaktadır. Diyabet KAH, hipertansiyon ve bu ilişkinin diğer olası yandaşlarından (aterosklerotik diğer risk faktörleri) bağımsız KY gelişmesinin önemli risk faktörüdür.
- Sonuçta, diyabet KY progresyonu, prognozu ve yüksek orandaki komplikasyonları ile ilişkilendirilir.

Diyabette Kalp Yetersizliği Mekanizmaları

Yüksek riskli Diyabetli hastalarda KY riskini açıklamak için bilinen ve tahmin edilen mekanizmalar birkaç tane olup bunlar diabetin direk (metabolik) veya indirek (birlikteki komorbidler) etkilerini ihtiva etmektedir.

DM'de Kalp Yetersizliği Mekanizmaları

A. Kalp yetersizliği ile ilişkili durumların yüksek prevalansı.

- Koroner arter hastalığı
- Hipertansiyon
- Obezite

B. Metabolik anormallikler:

- Hiperglisemi
- Dolaşan serbest yağ asitlerinin artışı
- İnsülin rezistansı.

Bunların birçoğu bir kompleks içerisinde birbiri ile ilişkili olup miyokardın diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının herikiside kötü etkilemektedir. Diyabette KAH, hipertansiyon, ve obezite prevalanslarının yüksek olduğu iyi bilinmektedir; bunların hepsi de KY gelişme riskini artırmaktadır.

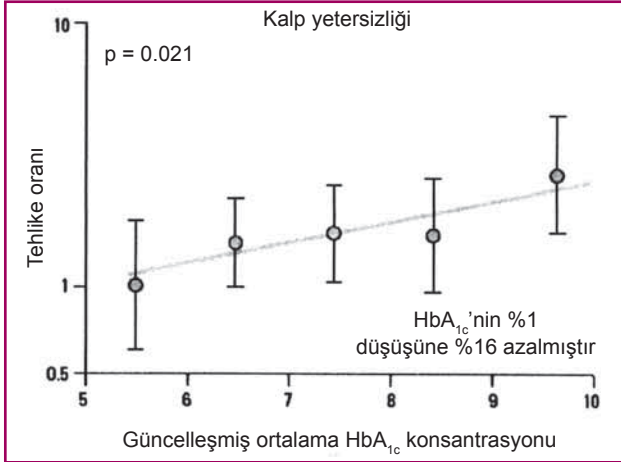
Daha ötesi, diyabetik hastalarda komorbidler daha ciddi olabilir, KY ve komplikasyonları için daha yüksek risk oluşturabilir.

Diyabet ayrıca metabolik anormallikler ile karakterizedir, bunlar hipergliseminin kendisi dahil olası KY mekanizmalarına karışmış olabilir.

Buna bağlı olarak, glikoz kontrolü ile KY olayı arasında açık ilişki gösterilmiştir: (HbA1c)'nin her %1 artışında KY riski %8 yükselmiştir (*Circulation* 2001;03:2668-73).

Ayrıca, diabetli hastalarda yükselmiş açlık glikozu, KY olayı için güçlü öngören bulunmuştur. Açlık glikozunun her 60 mg/dL yükselişinde KY gelişimi KAH olmayanlarda %41, KAH'lılarda ise %27 artmıştır (*JACC* 2004;43: 2236-41).

(**UKPD**)'de, düzeltilmiş KY oranı; HbA1c düzeyi <%6 olanlarda yılda 2.3/100 olgu, HbA1c >%10 olanlarda ise 11.9/100 olgu olup, bu oran aşamalı tırmanmıştır (*BMJ* 2000;21:405-12), (**Şekil 2**).



ŞEKİL 2. HbA_{1c} düzeyine göre kalp yetersizliği insidensi
(UKPDS. BMJ 2000;321: 405-12).

Bununla birlikte, diyabetle birlikte olan metabolik anormalliklerin ciddiyetinin olası öneminin ötesinde, hipergliseminin kendisi de miyokardiyal disfonksiyon sebeplerindendir ve/veya diğer sebeplere eşlik edebilir. Hiperglisemi ve ilişkilendirildiği ileri glikosilasyonun son ürünleri, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna sebep olabilir, bunlar sonra dönüp hücrel disfonksiyon ve ve apoptozise karışır.

Bu ilişkiyi destekleyen veriler; diyabette artmış miyokardiyal sertlik "*aminoguanidine*" ile geriye döndürülmüştür. Bu ajan, ilerlemiş glikosilasyon ile kollajenin son ürünlerinin oluşmasını (yıkımını) inhibe eder, afterload düşürücü bir ajan değildir.

Hiperglisemi ayrıca, bozulmuş mikrovasküler endotel disfonksiyonu ile de ilişkilidir; böylece miyokardiyal gerilmeyi artırır; enerji dinamiklerini değiştirir; miyokardiyal enerji tüketimini daha az etkili olan serbest yağ asidi oksidasyonuna (proinflamatuvar durum) doğru tercihli olarak değiştirir.

Diyabet dolaşımında yükselmiş serbest yağ asidi düzeyleri ile de karakterizedir, bunlar da diyabetteki miyokardiyal disfonksiyonda önemli rol oynayabilir, muhtemelen PPR-alfa (peroxisome-proliferatör-aktif edilmiş reseptör-alfa) reseptörlerinin indüklenmesi ile fazla serbest yağ asitleri sonucunda miyokardiyal lipid birikimi olabilir. Fazla birikmiş miyokardiyal lipidler, seramidler veya diğer mekanizmalar (intraseküler protein aşırı-dışavurumu dahil) ile "*lipotoksiste*"ye neden olabilir.

Son olarak, insülin rezistansının kendisi de KY gelişimine katkısı olabilir. Bu ilişkinin tabiatı iki-yönlüdür. İnsülin rezistanslı hastalar, diyabet gelişmeden önce bile, sıklıkla hipertansif, obez olup, endotelial disfonksiyonu ve proinflamatuvar durum sergilerler. Bu faktörlerin her birisi ventrikül disfonksiyonuna katkı sağlayabilir. Bundan başka, hiperinsülinemi azalmış insülin duyarlılığına cevaptır ve SSS aktivasyonu ile ilişkilidir.

Artmış sempatik aktivasyon sonra dönerek miyokardiyal disfonksiyon gelişimine ve de mevcut KY'ne kötüleşmesine yardımcı olur.

- **Önemli nokta;** KY'li hasta sıklıkla inaktiftir, iskelet adalesinin etkili dolaşımında azalma vardır, ve bu artmış sempatik aktivasyon ile karakterizedir; bu faktörlerin her birisi insülin duyarlılığını kötüleştirir. Böylece, KY ve insülin rezistansı arasındaki ilişki daha kompleks bir duruma gelir.

Çoklu mekanizmalar sonucunda, diyabet kalbin yapısı ve fonksiyonunda KY'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız çeşitli anormalliklere sebep olabilir.

Patolojik kesitlerde, "*Diyabetik kardiyomiyopati*"; miyosit hipertrofisi, interstisyel fibrozis ve küçük damar hastalığı ile karakterizedir. Bu değişikliklerin önemli fonksiyonel sonuçları olduğu görülmüştür. Kan basıncı kontrolüne rağmen, ekokardiyografide anormal miyokardiyal relaksasyonun bulguları bildirilmiştir.

SHS çalışmasında (Strong Heart study), yaş, kan basıncı, SV kitlesi ve sistolik fonksiyondan bağımsız olarak; ekokardiyografide diyabetiklerin SV kitlesi, duvar kalınlığı, ve diastolik disfonksiyon prevalansının arttığı saptanmıştır. Kalbin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerinin bu kanıtı, KAH veya hipertansiyonun etkilerinden ayrı ve farklıdır. Diyabetin metabolik anormalliklerine daha fazla kanıt sağlar ve diyabetin kalp üzerindeki zararlı etkisini sergileyip KY gelişimine zemin hazırlar.

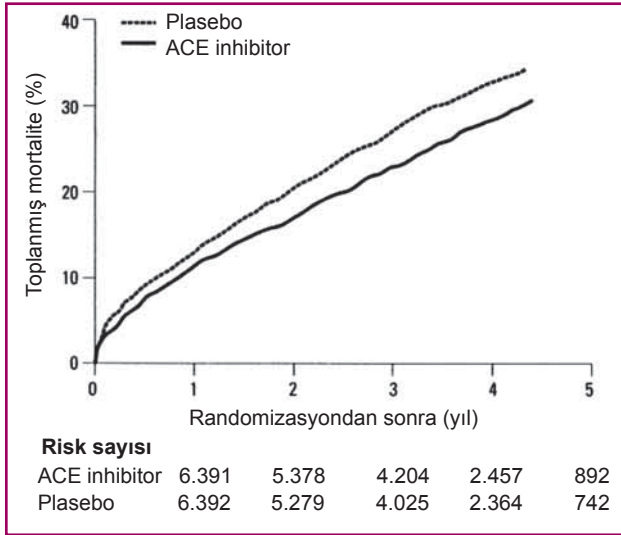
Diyabetik Hastada Kalp Yetersizliği Tedavisi

Klinik kanıtlar ile desteklenen en iyi tedavi; primer olarak: (a) SV sistolik disfonksiyonlu hastalar ile ilgili olup, bir de (b) kronik KY'de aktive edilmiş ve KY progresyonu ve komplikasyonları ile ilişkili nörohormonal sistemin aktivasyonunu (özellikle RAAS) antagonize edenlerdir.

- **AHA/ACC ve HFSA kılavuzlarında,** KY'nin farmakotedisinde nörohormonal blokajın önemi vurgulanmıştır. Bununla birlikte diğer yardımcı-tedaviler de (diüretikler, digoksin gibi) KY hastalarında faydalıdır.

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ): Fonksiyonel sınıfı ve semptomları oldukça değişik olan, sistolik SV disfonksiyonlu (SV-SD) hastalarda ACEİ'ler; yaşamı uzatmış, hastaneye yatış riskini azaltmış ve hastaların sağlık durumunu düzeltmiştir. Bu fayda mekanistik olarak ACE antagonizmi ile Anjiyotensin -II oluşumunun azalması, ve bradikinin birikimine sebep olan Kininaz inhibisyonu sonucundadır. Sonraki mekanizmanın olası faydalı etkilerine ilave olarak bazı hastalarda rahatsız edici öksürüğe neden olabilir.

SV sistolik disfonksiyonunda (SV-SD) ACEİ'lerin faydası büyüktür; SV-SD veya kalp yetersizlikli hasta-



ŞEKİL 3. Uzun süreli randomize çalışmalarda ACEİ veya plasebo ile tedavi edilmiş SV sistolik disfonksiyonunda toplam mortalite (Lancet 2000 ;355: 1575 -81).

ların ACEİ ile ortalama 35 aylık tedavisi ile ölüm riski (mutlak risk azalması: MRA): %3.8 düşmüştür (Şekil 3).

Geçmişte Mİ geçirenlerde reinfarkt (MRA%2.1), KY ile hastaneye yatış (MRA%5.2) ve bu olayların toplamının azalması (MRA%7.2) ACEİ kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (Metaanaliz: Lancet 2000;355: 1575-81). Böylece, SV-SD'li sadece 14 hastanın bile <3 yıl ACEİ ile tedavi edilmesi ciddi komplikasyonları önler.

- ACEİ'lerin faydası tedavinin daha erken evresinde göze çarpar ve 5 yıllık takip boyunca da sürer; bu fayda hastanın yaş, cinsiyet, SVEF'si ve diğer farmako-tedavilerinden bağımsızdır.

Not: Yukarıdaki metaanalize katılan 5 çalışmadaki hastaların %18'i diyabetikti.

SV-SD diyabetik ve nondiyabetik hastalarda, ACEİ'lerin faydalarının karşılaştırıldığı plasebo-kontrollü 6 çalışmanın metaanalizinde (JACC2003;41: 1529-38): Diyabetik ve non-diyabetik hastalarda ACEİ'ler ile ölüm riskinde hemen hemen benzer azalma bulunmuştur.

Toplumsal-temelli Gözlemsel çalışmada; KY ile hastaneye yatırılan yaşlılarda çıkışta ACEİ verilenlerde, diyabetik olsun olmasın, bir yıllık rölâtif ölüm riskinde azalma ACEİ kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (Circulation 2004;110: 724-31).

® Bu nedenlerle, diyabetik SVSD tüm hastalara, sebebi veya semptom ciddiyeti ne olursa olsun, tedavinin kontrindikasyon ve komplikasyonlarının yokluğunda, ACEİ verilmesi düşünülmelidir.

- Gebe veya geçmişte yaşamı-tehdit eden yan etkileri

(anjyooödem veya anürik böbrek yetersizliği) olanlarda ACEİ'ler verilmemelidir. Bu ilaç sınıfı, çok düşük kan basıncı ve hiperkalemi predispozisyonu, bilateral renal arter stenozu veya renal disfonksiyonunda çok dikkatli kullanılmalıdır.

- **Not:** İlerlemiş KY'de, hasta uygun şekilde izlenirse (elektrolit, kreatinin, kan basıncı takibi ile) ACEİ'ler güvenle kullanılabilir. KY ve ağır böbrek yetersizliğinde ACEİ'lerin faydalarının kanıtları gözlemsel çalışmalarda görülmüştür (Circulation 2004;110: 724-31). Spesifik olarak diyabetik hastalarda, birlikte tip-IV renal tübüler asidoz (hiporeninemik hipoaldosteronizm) varsa ACEİ'ler dikkatli kullanılmalıdır.
- Ayrıca, ACEİ'ler ile aynı zamana rastlayan NSAİİ kullanımı efferent glomerüler arteriolar tonusu azaltarak renal yetersizlik ve hiperkalemi riskini artırır.

Anjiyotensin reseptör Blokerleri (ARB): Renin anjiyotensin sistemini bloke eden ACEİ alternatifi ajanlardır. Her iki sınıfın birbirine KY'de üstünlüğünü araştıran çalışmalar ihtilaflı sonuçlar doğurmuştur. Genellikle; (a) ARB'ler ACEİ'lere göre daha iyi tolere edilmişlerdir, (b) ACEİ tedavisine bağlı refrakter öksürük bulunan KY'li diyabetikler dahil, tüm hastalarda ARB'ler önerilmektedir. (c) Yakın zamanda, ACEİ'lere ARB'lerin rutin olarak ilave edilmesi kan basıncı düşürülmesinde faydalı bulunmuştur, bu amaçla KY tedavisinde kullanılması günümüzde önerilmemektedir.

- ARB'ler hafif diyabet ile hiperkalemi, ve özellikle tip-IV renal tübüler asidozda dikkatli kullanılmalıdır.

Beta-Adrenerjik reseptör Blokajı (Bb): ACEİ'ler gibi, SV-SD'li KY hastalarında Bb kullanımı önemlidir ve faydaları klinik kanıtlar ile de desteklenmiştir.

(a) Bb'ler SV-SD'li hastalarda, ACEİ'lere ilave edildiğinde, ölüm ve KY ile hastaneye yatış risklerini azaltmış, semptom durumunu da düzelmiştir. (b) Maksimal medikal tedaviye rağmen semptomlu NYHA sınıf III - IV hastalarda, Karvedilol ölüm riskini %35, ölüm veya sonraki hastane yatışının herikisinin riskini %24 azaltmıştır. Tarihsel görüş; "Bb'lerin diyabetiklerde hipoglisemik cevabı gizledikleridir", bundan dolayı diyabetiklerde bu ilaçlar zararlı kabul edilmiş, fakat bu görüş günümüzde anlamını kaybetmiştir. Gerçekten, klinik çalışmalarda diyabetik, SV-SD ve KY'li hastalar Bb tedaviden önemli faydalar elde etmiştir.

COPERNİCUS çalışmasında, SV-SD'li ağır KY'li hastalarda Karvedilolun mortalite faydası diyabetli altgrupta da anlamlı bulunmuştur (nondiyabetiklerle hemen hemen aynı düzeyde). Diyabetik KY hastalarında diğer Bb'lerin de yaşam beklentisine faydası gösterilmiştir.

(c) SV-SD'li diyabetik KY hastalarında, KY'nin diğer farmako-tedavilerine ilave edilen Bb'ler ile anılanları

mortalite faydası sağlanmıştır ve bu fayda nondiyabetiklerdekinden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (*Metaanaliz: JACC 2003;41:1529-38*).

Bb'lerin beta-1 selektifliği ve diğer adrenerjik reseptör antagonizminin üstünlüğü tartışmalıdır. Karvedilol tedavisi ile hızlı-salınan metoprolol tartarata göre KY ve SV-SD'de daha iyi yaşam beklentisi sağlanmıştır, fakat toplanmış yaşam beklentisi ve hastaneye yatış farklı bulunmamış, hızlı-salınan metoprololun uzamış-salınımlı formüldeki gibi KY'nin klinik sonuçları ve prognozuna faydası saptanamamıştır.

Diyabet ve hipertansiyonlu Renin-anjiyotensin blokajı verilen hastalarda, karvedilol ve kısa etkili metoprololun metabolik etkileri değerlendirilmiştir; metoprolol ile tedavi edilenlerde HbA1c düzeyi çok hafif (%1.15), fakat istatistiksel anlamlı yükselmiştir, karvedilol ile HbA1c düzeyi değişmemiş, insülin duyarlılığı da daha iyi bulunmuştur (referans gösterilen KY çalışması değil).

® Bu verilere göre, (1) diyabet, SV-SD ve stabil KY semptomları bulunan hastalarda (ağır olsa bile), mutlak kontraindikasyonu yokluğunda ACEİ tedavisine Bb ilave edilmesi düşünülmelidir. (2) Bb'ler, hipotansiyon, bradikardi, hastada tedavinin bilinen yan etkilerinin (tercihen belgelenmiş) hikayesi, veya hakiki reaktif havayolu hastalığı varsa yakın gözlem altında verilmelidir.

Ayrıca da, (3) hipoglisemiye eğilimi olan hastalarda (önceden var olan, "hipogliseminin farkında olunamaması" durumunda dikkatli kullanılmalıdır, bu durumda Bb kullanımı; hastalığı çok eski olan, ve tekrarlayan ağır hipoglisemi epizodları (kan şekeri <40 mg/dL) bulunan hastaları tipik olarak etkiler.

(4) Seçilecek tedavi ajanı klinik çalışmalarda faydası kanıtlananlardan olmalıdır (Karvedilol, uzamış-salınımlı Metoprolol süksinat ve Bisoprolol).

Aldosteron antagonistleri (AA): SV-SD ve standart tedaviye rağmen (ACEİ, diüretik ve digoksin) ağır semptomatik KY'de tedaviye plasebo kontrollü 25 mg/gün spironolakton eklenmiştir; sonuçta mortalite anlamlı olarak (mutlak %11) düşmüş ve hastaneye yatış riski ve semptomları da azalmıştır (**RALES**).

Aldosteron blokajının ACEİ ve Bb alan hastalarda çoğalan faydası post-Mİ (AMİ sonrası KY semptomları olan SV-SD'li KY'de, eplerenon çalışması (**EPHESUS**)'da da gösterilmiştir; hastaların %32'si diyabet olup, eplerenon ile her-sebepten mortalite anlamlı düşmüştür (mutlak %2.3), ayrıca kardiyovasküler ölüm riski, hastaneye yatış ve ani ölüm de AA tedavisi ile azalmıştır. Altgrup analizinde, diabetiklerde de semptomlarla ilişkisi olmayan benzer fayda gösterilmiştir.

® Sonuçta, kılavuzlara göre de, (a) Standart tedaviye rağmen (ACEİ ve Bb) ilerlemiş semptomları bulunan SV-SD'li hastalarda, kontraindikasyonları bulunma-

yanlara, takipte böbrek fonksiyonu (serum kreatinin düzeyi) ve serum potasyum düzeyi istenilen sıklıkta ölçülebiliyorsa AA verilebilir. (b) Bu tedavide diyabetiklerde özellikle dikkate alınması gereken npokta, böbrek yetersizliğinin yüksek prevalansıdır, tip -IV renal tübüler asidoz da olabilir; bu durum, özellikle ACEİ tedavisi alanlarda AA ilavesi ile hiperkalemi riskini artırır.

(c) AA'lar hesaplanmış kreatinin klirensi <30 mL/dk veya potasyum düzeyi >5.0 mmol/L olan hastalarda verilmemeli veya potasyum-tutucu diüretikler ile birlikte kullanılmamalıdır.

Korunmuş SV Sistolik Fonksiyonu

KY popülasyonunun önemli bir bölümünde SV sistolik fonksiyonunun korunduğu bilinmektedir, bu hastalar sıklıkla yaşlılar ve kadınlardır (bakınız Bölüm 1.5).

SV-SD'lu KY hastalarının aksine, diyastolik disfonksiyon ve sistolik fonksiyonu korunmuş KY hastalarının tedavi ve yaklaşımına ışık tutacak çalışmaların sayısı oldukça azdır. Anlaşılması zor da olsa, kan basıncı kontrolü ve sıvı yüklenmesi ve konjesyonun semptomlarını kontrol etmek için diüretiklerin kullanılması, kısıtlı ve kontrollü kullanılmak koşulu ile önerilmektedir.

- Bu hastalarda kalbin performansını primer olarak 2 önemli parametre belirler: (1) SV miyokardının relaksasyonun bozulmasına bağlı SV volumu (diyas-tol-başı volum) ve (2) korunmuş veya rölatif olarak iyi sistolik fonksiyondur (SVEF).
- Bu iki parametre SV atım hacmini diyastolik dolum ve diyastol süresine daha duyarlı ve bağımlı duruma getirir.

Dolayısı ile (a) sistemik volumun arttığı durumlar ve volum yüklenmesinde (kontROLSUZ hipertansiyon, tuz diyetine uyumsuzluk ve renal yetersizlikte kontROLSUZ sıvı alımı), (b) diyastolik dolum süresinin kısaldığı durumlar (ventrikül hızı yüksek taşiaritmiler ve atriyal vurunun kaybolması) bu hastalarda kolaylıkla akut dekompanse kalp yetersizliğine yol açar.

Bu parametreleri düzeltecek tedavi ve önlemler hastayı hızla kompanse duruma getirir: Diüretikler (İV kulp-diüretiği), ventrikül hızının düşürülmesi (tercihen iv. Bb), hipertansiyonun kontrolü (iv. Bb ile birlikte kontrollü iv nitrodilatör).

® Diyabette KY Tedavisinin "Olmazsa Olmazları"

- Diyabet kalp yetersizliğinde daha kötü prognoz ile ilişkili olduğundan, kanıta-dayalı ilaç tedavisinin uygulanması zorunludur. SV-SD'li KY hastaları mümkün olduğunca, her zaman, nörohormonal aktivasyonları hedefleyen ilaçlar ile tedavi edilmelidir.
- Bu şekilde diyabetik KY hastaları kontraindike olmadıkça, ACEİ ve Bb'ler tedaviler almalıdır.

- Bu tedavilere rağmen inatçı ağır KY hastalarında, hiperkaleminin dikkatle izlenmesi ile AA tedavisi başlanması da gözden geçirilmelidir.
- ACEİ'leri iyi tolere edemeyenler (öksürük veya alerji) ARB ile tedavi edilmelidir.
- Genel olarak, ilaç dozları faydalarının görülüp kanıtlandığı klinik çalışmalardaki gibi artırılmalıdır.

Kalp Yetersizlikli Hastada Diyabetin Tedavisi

Tip-2 diyabetin farmakolojik tedavisi geçmiş 10 yılda dikkate değer şekilde değişmiştir. Geçmişte tedavi seçenekleri; injekte-edilebilir insülin ve insülin-salgilayıcı sülfanilüreler ile tahdit edilmişti.

Günümüzde, SV disfonksiyonu olan Tip-2 diyabette, 2 en sevilen antihiperглиsemik ilaç sınıfı; Biguanidler (metformin gibi) ve Tiyazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon gibi), günümüzde ilerlemiş KY hastalarında kontrindikelerdir. Diğer özel antihiperглиsemik tedavi seçenekleride düşünülebilir (Tablo 5).

TABLO 5. Antihiperглиsemik ilaçlar ve etki mekanizmaları

Sulfonilüreler:

Beta-hücrelerindeki sülfonilüre resseptörlerine bağlanırlar, insülin salımını uyarırlar. Gliburid, Glipizid, Glimepirid: etkileri uzun sürelidir. Megglinidler, Repaglinidler, Nateglinidler. Kısa etki sürelidir.

Biguanidler:

Metformin. Karaciğerden glikoz üretimini azaltır.

Alfa-Glikozidaz inhibitörleri:

Acarboz, Miglitol. Barsağın karbonhidrat absorpsiyonunu geciktirir.

Tiyazolidinedonlar:

Rosiglitazon, Ppioglitazon. Nükleer reseptör PPAR-gamayı aktive ederler, periferik insülin duyarlılığını artırır; ayrıca karaciğerde glikoz üretimini de azaltırlar.

İncretin modulatorleri:

GLP-1 analogları/mimetikler, Exenatid. GLP-1 reseptörlerini aktive ederler, glikoza bağımlı insülin sekresyonunu artırır; gliagon sekresyonunu azaltırlar ve gastrik boşalımı geciktirirler.

Dipeptidil peptidaz-IV:

Sitagliptin, Vildagliptin. Endojen GLP-1 (ve GIP)'ın parçalanmasını inhibe ederler, böylelikle bu inkrerin etkilerini artırır.

İnsülinler:

Glargine, detemir, NPH, lente, Regular, Lispro, aspart, glulisin, Premixed. İnsülin sunumunu artırır.

GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor.

GIP: Glucose-dependent insulinotropic peptide.

The American Journal of Cardiology 2007;99;suppl:113B-132B

Tip-2 Diyabette Hiperглиsemisinin Patogenezi

- Tip-2 diyabet tedavisinin en büyük hedefi plazma glikoz konsantrasyonunu, hipoglisemi önlenemediği müddet, normale yakın değerlere kadar düşürmektir. Bu yaklaşımın nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların insidensini azalttığı gösterilmiştir.

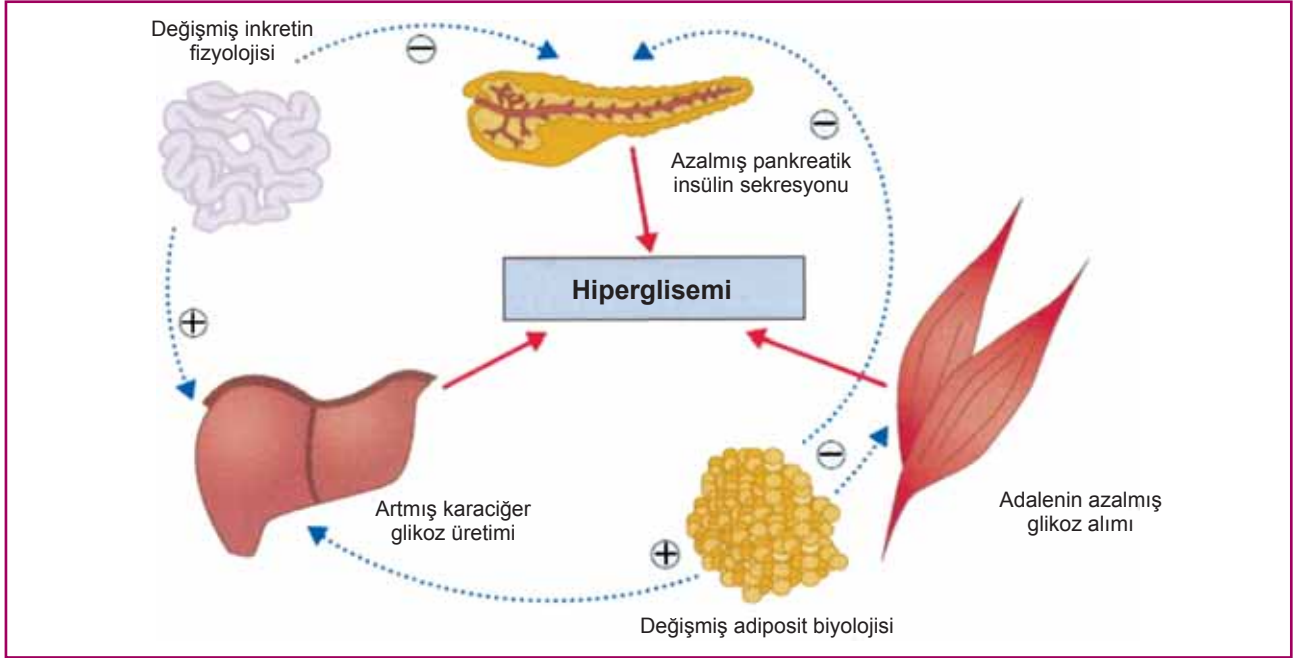
Bununla birlikte, metabolik kontrolün diyabetin makrovasküler sonuçlarını da düzelttiğini işaret eden güçlü indikatörler vardır. HbA1c (normal aralığı %4-%6) glikoz kontrolünün kalitesini değerlendiren standart bir ölçümdür. Hastaların çoğunda HbA1c hedefi: <%6.5-%7'dir. Bu hedefin yakalanması sıklıkla zor olup, birkaç antihiperглиsemik ajanla tedavisini gerektirmektedir. Hangi ilacın, ne zaman kullanılacağı ve avantajlarını anlamak, hastalıkta hiperглиsemisinin patogenezi bilmek ile mümkündür.

Tip-2 diyabette genellikle hiperглиsemi, insülin etkilerine rezistans ve birlikte rölatif insülin eksikliğinin (kombine) etkileri sonucudur. Önceki, insülin rezistansına bağlı, insülinin yönettiği, periferik dokuların (özellikle iskelet adalesi) azalmış glikoz alımı ve ağırlıklı olarak karaciğerde artırılmış endojen glikoz oluşumu ile karakterizedir. Adipozitlerde; insülin rezistansı dolaşımında serbest yağ asidi konsantrasyonunu artıran şiddetlenmiş lipolitik aktivite ile karakterizedir. İnsülin rezistansının kendisi, endokrin pankreasın akut ve kronik kompensasyonundan dolayı glikoz konsantrasyonunda yükselmeye sebep olmaz. (a) Akut olarak, Langerhans adacıklarındaki beta-hücrelerinin insülin debilerini artırır; bu mekanizma bazen dramatik olarak hücrelere glikozun girmesine müsaade edecek kadar yeterli insülin konsantrasyonunu sağlar. (b) Kronik olarak, artmış insülin ihtiyacı sonucunda adacık hipertrrofisi oluşur. Genetik olarak predispoze olan bazı hastalarda, adacık disfonksiyonu gelişebilir; önce insülin sekresyonunun fonksiyonel bozulması ile ortaya çıkar ve sonradan da adacık kitlesi azalır.

Bu nedenle hiperглиsemi, insülin sinyallerine periferik dokuların cevap kabiliyeti ve pankreasın gerçek insülin salgılama kapasitesi arasındaki dengesizlik sonucudur (Şekil 4).

Pankreas, adale ve karaciğer arasındaki karşılıklı etkileşme aşırı derecede kompleks olup, insüline ilave olarak birçok diğer uyarılarda içermektedir. Örneğin, tip-2 diyabetin patofizyolojik ağında daha önce önem verilmeyen adipozitler, şimdi her 3 organın (karaciğer, pankreas, iskelet adalesi) disfonksiyonunda kritik rolde görünmektedir. Yağ hücrelerinde değişik sistemik faktörlerin ("adipositokinler") bozulmuş üretim oranı, insülin etkisi ve sunumun herikisinde de zararlı görünür. Geçmiş 10 yılda bu faktörlerin kritik etkileri meydana çıkarılmıştır; insülin duyarlılığına, hepatik glikoz üretimi, ve beta-hücrelerinin fonksiyonunun bütünlüğü ile ilgili.

Tip-2 diyabetin patofizyolojik görünüşü Şekil 4'de çizilmiştir. Bu hastalıkta toplanan hücresel ve metabo-



ŞEKİL 4. Tip -2 diabetes mellitusta hiperglisemiye katkısı bulunan değişik patofizyolojik defektler arasında kompleks etkileşimler (Am J Cardiol 2007;99,suppl: 113B -132B).

lik olayların güncel anlayışımıza göre ayrıntılı tarifi bu çizimin ötesinde. Yeterli denmesi için birçok eksiklik bu mekanizmaya katılmıştır bunların her biri ≥ 1 spesifik antihiperglisemik ajan ile hedeflenmiştir (**Tablo 5**)

Tip-2 diabetesin patogenezi ile ilgili 2 temel görüş, insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalık ve progresif beta-hücre disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi kapsar.

İnsülin rezistansı, tip-2 diyabet riskinin en erken patofizyolojik lezyonu kabul edilmekte ve hastada Mİ veya inme riskini artıran değişik diğer klinik özellikler ile de ilişkilendirilmiştir (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperkoagülabilite ve anormal endotel disfonksiyonu gibi). İnsülin rezistansı tablosunda, beta-hücrelerinde disfonksiyon bir defa ortaya çıkınca, bu patoloji artık çıkışı olmayan bir süreç gibi görünmektedir. Hastanın prediyabetik durumdan (bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı) açık diyabetik duruma geçişinden sorumludur. Bundan başka, insülin eksikliği zamanla glikoz kontrolünün tipik olarak kötüleşmesi ile de karakterizedir, böylece daha agresif tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır; farmakolojik kombinasyon tedavisi, sıklıkla insülinin verilmesidir.

Hiperglisemi ve KY: KY olayı ile hiperglisemi arasında güçlü ilişki vardır. Hipergliseminin olumsuz sistemik etkileri, ve ventrikül fonksiyonlarına sıkı glikoz kontrolünün bilinen faydaları (özellikle alta yatan iskemik kalp hastalığında). Glikoz kontrolü ile KY arasındaki ilişkiyi gösteren veriler: HbA1c ($>7\%$) ile mortalite arasındaki ters ilişki.

- KY’de ilaç seçimi önemlidir; iki insülin –duyarlılığı–nı artıran ilaçlar kontraindikedir (metformin ve tiyazolidinler).

KY Hastasında Antihiperglisemik Tedavi

KY hastalarında insülin sekretagogları en sık kullanılanlardır (**Tablo 5**). Ancak KAH ile ilişkilendirilmiş bozulmuş ventrikül fonksiyonunda teorik riskinin yanında bu ilaçların iskemik önkoşullanmada (*preconditioning*) olası etkileri de vardır.

Sülfanilüreler ve Meglitinidler beta-hücrelerinde potasyum duyarlı kanallarda ATP’yi bloke ederek etki ederler. İskemik koşullar altında, kardiyomiyositlerde benzer kanallar açılır, böylece enerji ihtiyacı azaltılır (kendini-koruma şekli). Teorik olarak ilaçla potasyum kanallarının kapanması iskemik önkoşullanmayı engeller, miyokardiyal hasarı artırır, bu etki yaşlı hastalarla yapılmış prospektif ve yakın retrospektif çalışmalarda bulunan artmış mortaliteyi açıklayabilir (*Diabetes* 1970;19, suppl:789-830. *Diabetes Care* 2002;25: 2244-8. *Am Heart J* 1999;138: S376-S380).

Bu konudaki en büyük çalışma UKPD’de tip-2 diabetesle sülfanilüreler ile antihiperglisemik tedavide kardiyak mortalitenin arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, bu ilaçların, pankreatik ATP-duyarlı potasyum kanallarının tersine bunların kardiyak affinitelerinin anlamlı azalmasını yansıtmaktadır (özellikle glimepirid ve glipizid). İskemik önkoşullanma ve sekretagog tedavin önemi karşılaştırılarak hiçbir zaman klinik olarak gösterilmemiştir. Ancak, sülfanilürelerin bazı antiaritmik özellik-

leri olduğu bildirilmiştir. Dekompanse KY ile yatırılan hastalarda sülfanilüreler ile diyabet tedavisi ventriküler ektopiyi azaltmıştır.

Glikozidaz inhibitörleri (akarboz), nonsistemik ajandır, güvenlik profili mükemmeldir. Bu ilaçlar spesifik olarak postprandial glikozun düşürülmesinde etkilidir (postprandial gliseminin açlık glikozuna göre, kardiyovasküler riski daha yüksek). Özellikle iskemik kalp hastasında, hedef glikoz değerine ulaşılması için ılımlı tedavi gerektiren durumlarda bu ilaçlar ideal seçimdir.

Diabetik KY'li birçok hasta insülin ile tedavi edilmektedir. Düşük dozlarda İnsülininin, kan glikozuna etkilerine bakmaksızın kardiyak fonksiyona yararlı etkileri olabilir; güçlü antiinflamatuvar ve koroner vazodilatör özellikleri gösterilmiştir. Kardiyak miyositlerin glikoz ve lipid metabolizması üzerinden pozitif kardiyak inotrop etkileri de görebilir. Mİ tablosunda, yoğun insülin tedavisi ile kısa ve uzun-dönem prognozun (mortalite, komplikasyonlar, yaşam beklentisi) düzeldiği gösterilmiştir.

- **Uyarı!:** İnsülin, özellikle yüksek dozlarda, artmış sodyum retansiyonu ile ilişkilendirilmiştir, ağır ventrikül bozukluğunda (geniş Mİ, SV disfonksiyonu, düşük EF) sıvı dengesini kötüleştirebilir.

Bazı çalışmalarda tip-2 diyabette, insülin tedavisinin KY insidensini artırdığı gösterilmiştir. KY ortaya çıkınca, mortalite de belirgin yükselmiştir (*Diabetes Metab Res Rev* 2005;21: 51-7).

- Bununla birlikte, insülin indikasyonu, sıklıkla tip-2 diyabette oral ajanların yetersiz kaldığı hastalara saklanmaktadır, bu grubun tanımı, daha ilerlemiş hastalığı ve çok kötü metabolik kontrolü olan hastalardır; insüline ihtiyacı olan hastalar yüksek-risk grubudur.

Metformin ve KY: Metforminin kardiyovasküler faydaları olduğu iddia edilmiştir (**Tablo 6**). Bu ilaçların bundan dolayı tip-2 diyabet ve KY hastalarına göre uy-

TABLO 7. Metformin kontrindikasyonları

Mutlak kontrindikasyon; -doku anoksisine yatkınlığa yol açan durumlarda, dolaşımdaki laktat düzeyini artırır, pH'yı düşürür.

- **Düşük metformin klirensi**

Renal disfonksiyon (serum kreatinin: ≥ 1.5 mg/dL erkekte; ≥ 1.4 mg/dL kadında)

Radyokontrast kullanılan çalışmalar (görüntüleme tetkikleri)

Yaş >80 yaş (glomerüler filtrasyon hızı normal olmadıkça)

Karaciğer hastalığı

Alkolizm

Hemodinamik bozulma

Dehidratasyon

Hipoksi

Metabolik asidoz

Farmakolojik tedaviye ihtiyacı olan KY hastaları

Am J Cardiol 2007;99, suppl: 113B-132B

gun olduğu ileri sürülmüştür, özellikle metabolik sendromun belirgin özellikleri olanlarda.

Bununla birlikte, biguanidler riskli hastalarda laktik asidoz ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle metformin, klirensinin düştüğü böbrek yetersizliğinde, Metforminle toplam laktik asidoz oranı: 1/300,000 hasta-yıl olarak hesaplanmıştır.

Metformin günümüzde farmakolojik tedavi gerektiren KY'de kontrindikedir. Bunun kaynağı, bu hastaların progressif pompa yetersizliği, aşırı-diürez ve renal kan akımını değiştiren durumlardan dolayı kardiyak dekompanseasyona yatkın olması ile ilgilidir. Gerçekten de, ABD'de metformin tedavisi ile ilişkilendirilmiş laktik asidoz bildirilmiştir, bunların birçoğu KY tablosunda meydana gelmiştir (*N Engl J Med* 1998;338: 265-66).

Metforminin en sık görülen kontrindikasyonu böbrek yetersizliğidir (**Tablo 7**). Bununla birlikte tanımlanmış laktik asidoz olgusu hiç bildirilmemiştir, buna göre akıllarda yükselen soru; KY hastalarında, günümüzde metformine karşı yasaklanma gerçekten doğrulanmış mıdır?

Yakın zamandaki bir başka çalışmada ise, KY gelişmiş ve metformin ile tedavi edilen diyabetiklerde, mortalite non-metformin ajanlarla (primer olarsak sülfanilüre ve/veya insülin) tedavi edilenlere göre daha düşük bulunmuştur, (**Şekil 5**), (*Diabetes Care* 2005;28:2345-51).

Bu çalışmanın araştırmacılarının vardıkları karar: "Metformin KY hastalarında fayda sağlayabilir". Bu bulgu, bunun ötesinde metformin ve sülfanilürelerin kombinasyonu ile tedavide bulunan azalmış mortaliteyi desteklemektedir (geleneksel olarak daha uzun süreli tedavi ve vasküler komplikasyonların ağırlıkta olduğu gruplarda).

TABLO 6. Metforminin kardiyovasküler faydaları

Zayıflatma

Hiperinsülinemiyi azaltır

Trigliseridler ve LDL kolesterolu düşürür

Serbest yağ asitlerini düşürür

Vasküler reaktivite ve endotelial fonksiyonu artırır

AMP kinaz artışı

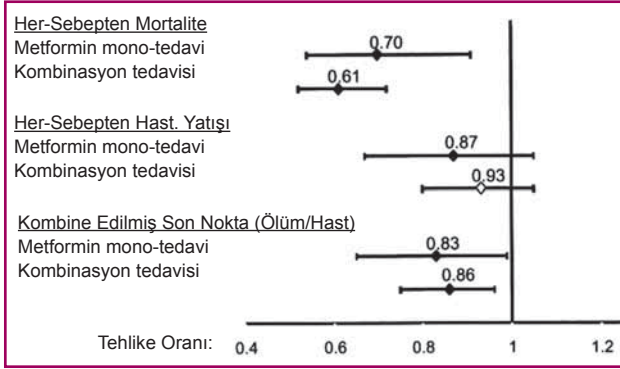
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, trombosit agregasyonunu azaltır

Oksidatif stresi düşürür

Hayvan modellerinde ateroskleroza azaltmıştır

Mikrovasküler olay oranını düşürür (UKPDS)

Am J Cardiol 2007;99, suppl: 113B-132B



ŞEKİL 5. Metformin veya diğer tedavileri alan tip-2 diabetes mellitusta düzeltilmiş kalp yetersizliği sonuçları (Hast: Hastane yatışı) (*Diabetes Care* 2005;28: 2345-51)

Kısacası otoriteler KY'de metformin kontraindikasyonunun yeniden düşünülmesini teklif etmektedir.

® *Bununla birlikte, bu tabloda metformin kullanılacaksa, hastanın volüm durumu dikkatle değerlendirilmeli ve azalmış renal fonksiyonun olmadığı garantiye alınmalıdır.*

Tiyazolidindionlar ve KY:

Bu ilaçların ateroskleroza azaltmak dahil, ayrıca birçok kardiyovasküler olası faydaları görülmektedir (**Tablo 8**).

Kalp yetersizliğinde kullanımı için geçerli olan faydaları; endotel fonksiyonunu düzeltmesi, vazodilatör etkisi ile kan basıncında çok az düşmeye neden olması

TABLO 8. Tiyazolidindionların kardiyovasküler faydaları

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemiyi azaltır
Trigliseritleri düşürür, HDL kolesterolu artırır, LDL partikül büyüklüğü ve oksidasyon oranını düşürür
Serbest yağ asitlerini düşürür
Kan basıncı düşer
Vasküler reaktivite ve endotelial fonksiyonu artırır
Ventriküler remodelingi düzeltir
Kalp metabolizmasını düzeltir (glukoz oksidasyonu artar, yağ asidi oksidasyonu azalır)
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve trombosit agregasyonu azalır
Vasküler hasardan sonra neointimal proliferasyon azalır
Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve metaloproteinazları azaltır
C-reaktif protein ve diğer inflamatuvar yöntemleri azaltır
Oksidatif stresi düşürür
Hayvan modellerinde ateroskleroza azaltmıştır
Karotid aterosklerozunda intima-media kalınlığını azaltmıştır, aortik nabız-dalga hızı artmıştır
Makrovasküler olayları azaltır (<i>PROactive çalışması</i>)

Am J Cardiol 2007;99, suppl: 113B-132B

ve inflamasyonun sistemik markerlerini düşürmedir. Klinik öncesi bazı çalışmalarda iskemik hasardan sonra gelişen kardiyak remodelinge faydası gösterilmiştir.

İnsülin sensitizerlerinin (insülin duyarlılığını artırıcılar) kullanılması kalbin enerji dinamiklerini de düzeltebilir; insülin rezistansını azaltması ile miyokardiyumda serbest yağ asidi elde edilebilirliğini ve de bunların oksidasyonunu azaltır. Bundan dolayı, bu sınıf ilacın KY hastalarına yardım etmesi teorik olarak olasıdır. Önceden makrovasküler hastalığı olan hastalara zemindeki antihiperglisemik tedaviye plasebo kontrollu pioglitazon eklenmesi ile diyabetiklerde 3 yıllık takip sonucunda toplanmış kardiyovasküler olaylar (Mİ, veya inme) mutlak %2.1 anlamlı azalmıştır (**PROactive**).

Bu olumlu bulgulara rağmen, tiyazolidindionlar genel olarak sıvı retansiyonu ile ilişkilendirildiğinden, bu sınıfın KY hastalarında kullanımı ile ilgili tartışma devam etmektedir. Tiyazolidindionlar ile aktif tedavide ödem oranı %4-%16 olup, aynı zamanda insülin ile de tedavi edilenlerde bu oran daha yüksektir. Bununla birlikte hastaların ≤ %1'de KY meydana gelmiştir. Klinik pratikte ödem, özellikle insülin alanlarda, hastaların muhtemelen ≥ %10-%20'sinde oluşmaktadır.

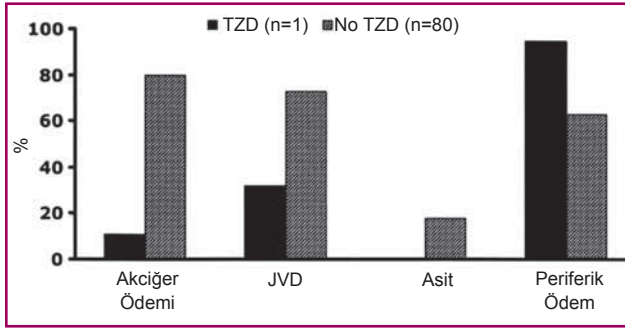
Bunun fizyolojik açıklaması tam olarak bilinmemektedir, değişmiş renal sodyum tutulumuna karışarak etkili olabileceği sanılmaktadır. Kesin sorumlu; tiyazolidindionlar ile aktive edilen, nefronun toplayıcı kanalındaki amilorid-duyarlı endotelial sodyum kanallarıdır. Diğer kabul edilebilir mekanizma; muhtemelen vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyinin yükselişi ile vasküler permeabilitenin artması ve de kalsiyum-kanal bloke edici etkisine bağlı vazodilatasyon ve renin-anjiyotensin sisteminin aktive edilmesidir.

Tiyazolidindionların ventrikül fonksiyonlarına gerçek zararlı etkilerini gösteren, insanlarda yapılmış bir çalışma yoktur.

Troglitazon ile bazal kalp fonksiyonları normal olan tip-2 diyabetiklerde, gliburide göre ekokardiyografide kardiyak indeks ve atım hacmi az miktarda fakat istatistiksel olarak anlamlı artmış, sistemik vasküler rezistans ise düşmüştür.

Tip-2 diyabet ve KY hastalarında tek doz troglitazon 4 saat sonra, ortalama SV sistol-sonu çapı ve düşmüş, fraksiyonel kısalma yüzdesi ve E/A oranı (erken ve geç ventriküler dolum oranı) yükselmiştir; bu bulgular tiyazolidindionlara bağlı pozitif inotropik etkiyi göstermektedir (*Diabetes* 1997; 46: 433-439. *Cardiovasc drug therapy* 2002;16: 215-220).

İlaçlar piyasaya çıktıktan sonra, tiyazolidindionlarla (TZD) tedavinin başlanmasından sonra, yeni kalp yetersizliği olgularının bildirildiği meydana çıkmıştır. Düzeltilmiş kalp yetersizliği insidensi; TZD ile 40 ay tedavi edilmiş hastalarda %8.2, non-TZD ile tedavi edilende ise 5.3 bulunmuştur (*Diabetes Care* 2003;26: 2983-89). Bir başka çalışmada tip-2 diyabette 2 yıl herhangi bir antidiya-



ŞEKİL 6. Tiiazolidindionlar'a karşı diğer tedaviler (No TZD) ile tip -2 diabetes mellitusta KY hastalarında sıvı durumu (JACC 2003;41:1394-98) JVD: Juguler venöz dolgunluk. TZD: Tiiazolidindion.

betik kullananlarda KY ile hastaneye yatış pioglitazon ile anlamlı artmamış, insülin başlananlarda ise anlamlı yüksek bulunmuştur, metformin başlananlarda ise insidensi düşmüştür (Diabet Med 2005; 22: 986-993).

Yukarıda özetlenen ve daha birçok benzer çalışma sonucundan anlaşılan: Bazı hastalarda ventrikül disfonksiyonu olmadan, sadece TZD ile ilişkilendirilmiş sıvı retansiyonu vardır. Gerçekte, KY kliniklerinde TZD ile tedavi edilen tip-2 diabetiklerde daha fazla periferik ödem gelişmemiştir, ancak pulmoner ödem diğer antihiperglisemikleri kullananlara göre daha az görülmüştür (Şekil 6).

Bu verilere göre, TZD ile sıvı retansiyonu, anlamlı ventrikül disfonksiyonunda bile esasen yerçekimine bağımlı olarak periferde olmaktadır, bu bulgudan dolayı TZD kullanımının KY'nin kötü sonuçları ile ilişkilendirilmesi gerekmez. Bununla birlikte TZD'lerin KY'de etkileri komplekstir ve inandırıcı kanıtları vardır, ancak bu etkilerden herhangi birisi ventrikül fonksiyonuna di-

TABLO 9. AHA/ADA tavsiyeleri (2004): Tiiazolidindionlar, sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliği

NYHA sınıf -I veya -II semptomlar:

TZD kontrindike değildir

Düşük dozda başla; optimal glisemik kontrol sağlanana kadar yavaşça artır; aşırı kilo artışı, ödem veya kalp yetersizliği bulgularını izleyin.

NYHA sınıf -III veya -IV semptomlar:

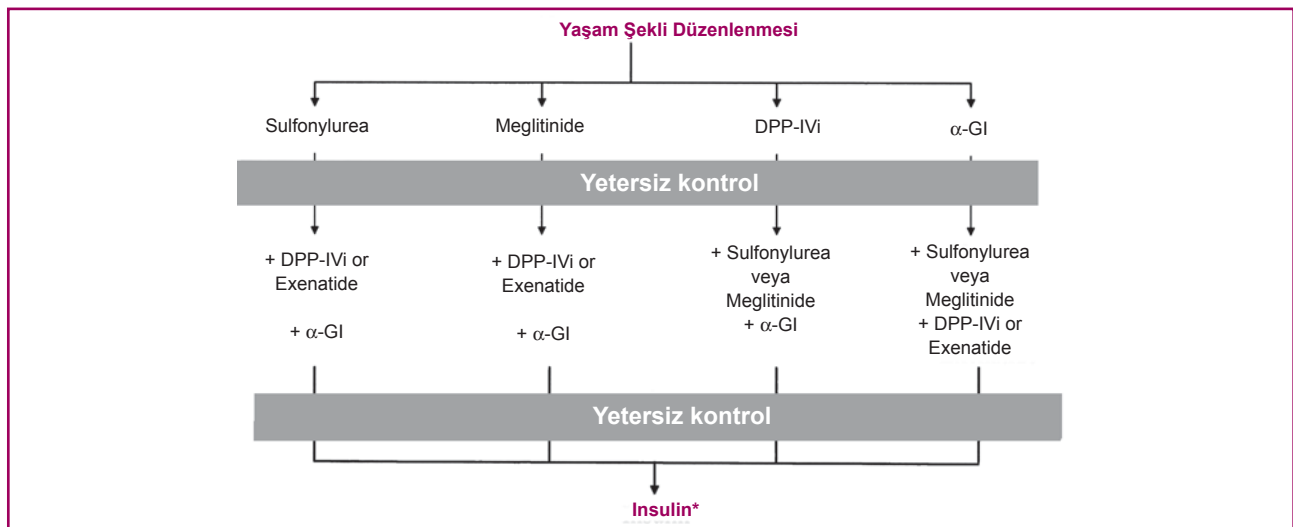
TZD önerilmemektedir.

rek zararlı değildir. Gerçekte, TZD'lerin yetersizlik ventrikülüne faydası bildirilmiştir (pioglitazon ile).

Bu tartışmanın ortasında 2004'de AHA, ADA tarafından KY hastalarında TZD tedavisinin risklerinin dış hatları konusunda fikirbirliği meydana getirilmiş, klinisyenlere daha mantıklı tavsiyeler sunulmuştur (Tablo 9).

- NYHA fonksiyonel sınıfı -III veya -IV'de, SV disfonksiyonu daha az derecede kötü olsa dahi TZD'ler çok dikkatli kullanılmalıdır.
- ESC-2008 KY kılavuzunda: KY'de DM tedavisi tavsiyeleri aşağıda özetlenmiştir.
- **Mantıklı tedavi yaklaşımı:** KY ve tip-2 diyabette kanıta-dayalı antihiperglisemik tedavi stratejini tanımlanmış anahatlarını çizmek güçtür. Bilen, KY'ki diyabetik hastalar diğer hastalar kadar agresif tedavi edilmelidir.
- **Önemli uyarı;** birçok hastada belli ilaç tiplerinin kontrindikasyonları önemlidir.

(1) Tedaviye çoğunlukla yaşam şekli değişiklikleri ile başlamalıdır (diet, tolere edilebilen egzersiz ve optimal vücut ağırlığının sağlanması dahil). Bu hastaların



ŞEKİL 7. Tip-2 diabetes mellitus ve ilerlemiş KY'de, tiiazolidindionların kontrindike olduğu hastalarda önerilen hiperglisemik tedavi algoritmi (Am J Cardiol 2007; 99, suppl: 113B-32B).

aktivite toleranslarının sıklıkla belirgin olarak bozulduğu bilinmektedir.

(2) Farmakot tedavi gerektiğinde, insülin sekretagogları, DPP-IV veya alfa-glikozidaz inhibitörleri, başlangıç tedavisi için makul seçeneklerdir (**Şekil 7**). Exenatid de kullanılabilir. Günümüzde bu ajan, sülfanilüre ve/veya metformin tedavisi almakta olanlarda ek tedavi olarak onaylanmıştır.

(3) Başlangıçta tekli-tedavinin yetersizliğinde, birbirinin etki mekanizmalarını tamamlayan kombinasyon tedavilerine yönelinmelidir.

- Hafif KY bulunan hastalarda primer olarak TZD veya metformin kullanımı düşünülmelidir; özellikle insülin rezistansı ve metabolik sendromun klinik özellikleri olanlarda, fakat yakın takip garanti edilebiliyorsa bunlar verilmelidir.

İnsülin duyarlılığını artıran ilaçların olası faydaları gösterilmiştir (özellikle metforminin), buna rağmen bu ilaçlar ilerlemiş semptomları olan hastalarda muhtemelen halen yasaklanmaktadır. Verilmesi durumunda, hastanın klinik durumu sürekli değerlendirilmelidir. Eninde sonunda, birçok hastada insülin tedavisi gerekecektir.

ESC-2008 KY Kılavuzunda: DM ve KY Hastalarında DM tedavisi

- ACEİ ve ARB'ler DM'li hastalarda uç organ hasarı ve kardiyovasküler komplikasyon riski ve buna bağlı olarak da KY riskini azaltmakta yararlı olabilir.
- ESC/EASD kılavuzundaki DM tedavisine yönelik tavsiyeler KY hastalarının çoğuna uygundur (*Eur Heart J* 2007;26: 88-136).
- **KY'de özgül olarak aşağıdaki noktalar üzerinde durulmalıdır:**
 - a) Yaşam biçimine ilişkin tavsiyelerde bulunulmalıdır.
 - b) Kan şekeri yüksekliğini tedavi etmek için sıkı bir glicemi denetimi sağlanmalıdır.

- c) Oral antidiyabetik tedavi kişisel gereksimelere uygun olmalıdır.
- d) Önemli boyutlarda böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmayan (GFR>30 ml/dk) aşırı kilolu Tip –II DM hastalarında birinci sıradaki tedavi seçeneği olarak Metformin üzerinde durulmalıdır.
- e) Tiazolidindionlarla periferik ödem ve semptomatik KY'de artış arasında bağlantı bildirilmiştir. Tiazolidindionlarla ödem gelişme riski dozla ilişkilidir ve eşzamanlı insülin tedavisi uygulanmakta olan diyabet hastalarında risk daha yüksektir. Dolayısı ile ancak NYHA sınıf –II-IV KY hastalarında bu ilaçlar kontrindikedir. NYHA sınıf –I-II'de hasta sıvı retansiyonu açısından dikkatle izlenerek bu ilaçlar kullanılabilir.
- f) Glikoz hedefine ulaşılmazsa insülin tedavisinin erken evrede başlatılması düşünülebilir
- g) Morbidite ve mortalite üzerinde etkileri kanıtlanmış ACEİ, Bb, ARB ve diüretikler gibi ilaçlarla en az diyabetli olmayan KY hastalarında olduğu kadar yarar sağlanmaktadır.
- h) İskemik kardiyomiyopati ve DM bulunan hastaların revaskülarizasyon potansiyelinin değerlendirilmesi özellikle önemli olabilir (*European Heart Journal* 2008;29: 2388-2442).

KAYNAKLAR

1. 2009 Focused update incorporated into the AHA/ACC 2005 Guidelines for the Diagnosis and treatment of Heart failure in Adults. *JACC* 2009;53: e1-90
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008;29: 2388-242
3. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes Mellitus: Epidemiology, Mechanisms, and Pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2007;99/ suppl 1: 113B-132B
4. Villareal FJ. Pathogenesis of Myocardial Fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy 2006;47: 693-700
5. Sobel BE. Medical management of Diabetes and Heart Disease. Marcel Dekker, Inc. 2002, p. 211-311.

ANEMİ VE KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesinin Beta-blokerler ve Renin-anjiyotensin-aldosteron antagonistleri tedavileri ile yapılan randomize çalışmalarda yaklaşık %8'e kadar düştüğü gösterilmiştir. Buna rağmen, klinik pratikte mortalitesi çok yüksek seyretmektedir. Bu farkın bir sebebi yüksek mortaliteye katkısı bulunan (mortaliteyi artıran) komorbid durumların klinik çalışmalarda ekarte edilmesidir. Anemi, bu komorbidlerden birisi olup KY tedavilerinin yeni hedefidir.

KY'de Aneminin Prevalansı

WHO (World Health Organisation) anemiye hemoglobin düzeyinin erkekte <13 g/dl ve kadında <12 g/dl bulunması olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama kullanılarak anemi sıklığı, yaşları 45-64 olan normal popülasyonda %9 (erkeklerde %5, kadınlarda %13) bulunmuştur (ARIC çalışması. JACC 2002;40:27-33).

KY sırasında anemi prevalansı; anemi tanımına ve seçilen örneğe bağlı olarak değişmektedir. Buna göre prevalans aralığı hastaneye yatırılan hastalarda %15-%61 ve %14-%70 arasında gezinmektedir. Bir yıllık takip sırasında, yeni anemi %9.6, %16.9 ve %14.2 sıklıkta gelişmiştir (sırası ile SOLVD, ValHeFT, COMET çalışmaları).

- Anemi prevalansı SV fonksiyonu bozulmuş veya korunmuş hastalarda benzerdir.
- KY sırasında anemi; ileri yaş, diyabet, kronik böbrek hastalığı, NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, kötü sağlık durumu, yaşam kalitesi, daha fazla ödem, düşük kan basıncı, daha fazla diüretik kullanımı, ve daha yüksek nörohormon, proinflatuar sitokin ve C-reaktif protein düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Önemli olarak hemoglobinin (Hb) ejeksiyon fraksiyonu ile zayıf ters ilişkisi vardır. Hb'nin zaman içerisinde artışı ile EF'nin düşüşü (yükselme değil) ilişkilidir.

KY Sırasındaki Aneminin Muhtemel Sebepleri

Hematinik anormallikler: KY'li anemik hastaların çok azında Vitamin B₁₂ ve Folik asitin serum düzeyleri düşüktür. Malabsorbsiyon ve aspirinin neden olduğu gastrointestinal kanama demir eksikliğine sebep olabilir. Demirin hemostazisi ile ilgili detaylı çalışma yoktur. Standart kriterlerin eksikliğinden (transferin satürasyonu, suda çözünür transferin reseptörü veya ferritin) dolayı, bildirilen demir eksikliği sıklığı %5-%21 arasında değişmektedir. Yakın zamandaki çalışmada hastaların %43'de serum demiri (<8 micmol/l) veya ferritinin (<30 micg/l) ikisinden birisi düşmüştür, fakat mikrositik anemi hastaların sadece %6'sında saptanmıştır (Am J Cardiol 2006;98:391-8).

Bu çalışma sonuçlarının aksine, normal serum demir, ferritin ve eritropoetin düzeylerine rağmen kemik iliği demir depolarının %73 hastada boşaldığı bulunmuştur (JACC 2006;48: 2485-9).

Ortalama korpuskular volumun (al yuvarın hacmi), normalin alt sınırında olması, mikrositik aneminin tüm hastalarda bulunmadığını göstermektedir. Bu bulgu, demirin kemik iliğinden diğer retiküloendotelial depolara doğru saptırılması ile açıklanabilir. Kronik hastalık anemisi özelliklerine göre, serum demir ve ferritini normal veya artmış düşünülse bile eritropoez için sağlanamaz (kullanılmaz). Bununla birlikte, mutlak veya rölatif demir eksikliğinin herikiside geçmişte düşünülen daha siktir (N Engl J Med 2005;352: 1011-23).

Renal disfonksiyon ve Bozulmuş eritropoetin yapımı: Eritropoetin primer olarak böbrekte, korteks ve dış medullaya yerleşmiş özel peritubular fibroblastlardan üretilmektedir. Eritropoetin yapımının primer uyarısı düşük PO₂'dir; hipoksi peritubuler fibroblastlarda, eritropoetin geninde transkripsiyona neden olan "hipoksi ile indüklenebilen faktör-1"i aktive eder.

Böbrek, kalp debisinin yaklaşık %25'ni almasına ve verilen oksijenin %10'dan azını kullanmasına rağmen hipoksiye çok hassastır.

Henle-kulpunda meydana gelen ozmotik gradiyenti sürdürmek için, arteriyel ve venöz damarları yakın temas içinde akıma-karşı çalışarak, arteriyel ve venöz dolaşım arasında şant difüzyonuna neden olurlar, böylece kan damarları ile sunulan kanın renal parenkimden geçerken bu mekanizma ile PO₂'si düşer; eritropoetinin yapıldığı kortikal piramidin tepesinde PO₂ düşüşü 10 mmHg'ya yaklaşır.

Bu bölge, düşük böbrek kan akımı (BKA) ve glomerüler filtrasyon hızı sonucunda artmış proksimal tübuler sodyum reabsorbsiyonu ile ilişkili oksijen sunumu ve talebi arasındaki dengesizlik sonucu gelişen PO₂'deki küçük değişikliklere çok duyarlıdır. KY'de BKA düşmüş, renal disfonksiyon siktir, fakat eritropoetin yapımını azaltan yapısal ciddi böbrek hastalığı seyrek. Bu nedenle azalmış BKA eritropoetin yapımını artırır. Gerçekten, KY'nin ciddiyeti ile orantılı olarak eritropoetin artmıştır, fakat bu düzey aneminin derecesine göre beklenenden daha düşüktür, "köreltilmiş eritropoetin yapımı"nı gösterir.

Anemi ve Renin-anjiyotensin sistemi: Anjiyotensin-II BKA'yı azaltarak PO₂'yi düşürür, oksijen talebini artırır, böylelikle eritropoetin yapımını uyarır. Anjiyotensin-II ayrıca kemik iliğinde eritroid progenitör hücreleri de uyarır. Anjiyotensin reseptör blokerleri eritropoetini azaltarak ve hematopoez inhibitörü N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin yıkımını önleyerek Hb'de çok az düşüşe sebep olur.

İnflamatuar durum, kemikiliği disfonksiyonu ve kronik hastalık anemisi: KY'de Tümör nekroz faktör-

alfa, interlökin-6, daha birkaç inflammatuar sitokin ve CRP artmıştır, bunlar Hb ile ters ilişkilidir.

İnterlökin-6 ve Tümör nekroz faktör-alfa, GATA-2 ve nükleer faktör-kB'yi aktive ederek böbrekte eritropoetin yapımını inhibe eder; bu mekanizma KY'de "körelmiş eritropoetin cevabını" açıklamaktadır. Bu sitokinler kemik iliğinde eritroit progenitör hücrelerin proliferasyonunu da inhibe ederler. Hayvan modellerinde eritropoetin bozulduğu ve eritropoetik progenitör hücrelerin sayısının azaldığı gösterilmiştir, fakat bunun mekanizmaları bilinmemektedir. Bununla birlikte, interlökin-6 demirin duodonal absorpsiyonunu bloke eden karaciğerden *Lepcidin* yapımını da uyarmaktadır. Bundan ötesi, İnterlökin-6 *ferroportinin* ekspresyonunu (dışavurumunu) azaltarak düzenlemekte (downregulation), vücut depolarından demir salınımını önlemektedir.

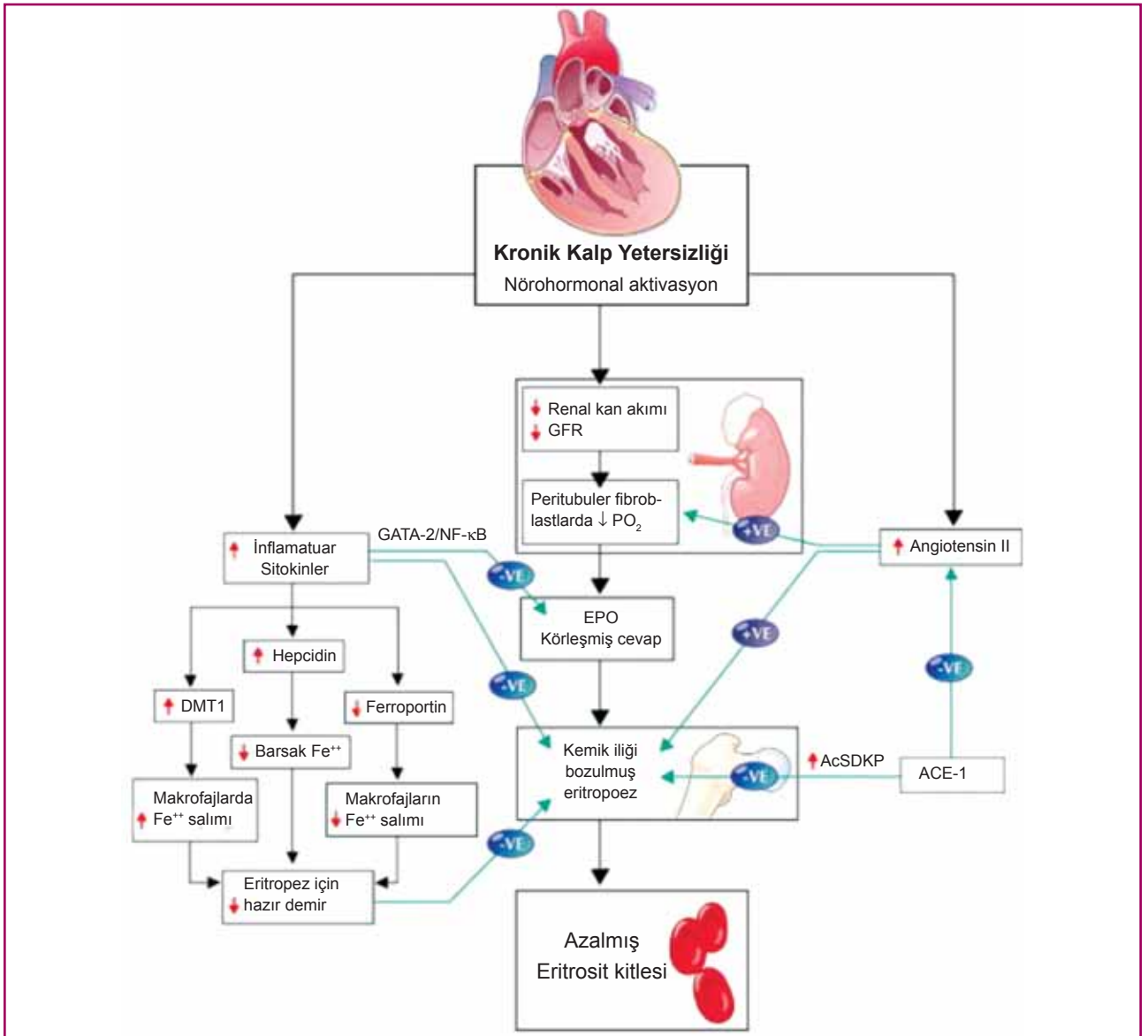
Böylece aktive edilmiş proinflammatuar durum, kronik hastalık anemisinin temel parçasıdır, çeşitli mekanizmalar ile aneminin gelişimine katkıda bulunur (**Şekil 8**).

Stabil KY hastalarının sadece %43'ünde aneminin spesifik sebebi tanımlanmıştır (*Eur Heart J* 2005;26:2232-7).

Demir eksikliği bunların sadece %5 hastada bulunmuştur, geriye kalanların %57'sinde proinflammatuar sitokin aktivasyonu, kronik hastalık anemisini gösteren yeterli demir depolarına rağmen yetersiz eritropoetin yapımı, ve/veya noksan demir kullanımı saptanmıştır (*N Engl J Med* 2005;352:1011-23).

Bu nedenle, kronik hastalık anemisi KY sırasında ortaya çıkan aneminin en sık sebebi olabilir.

Hemodilüsyon: Anemi hemodilüsyona bağlı olabilir. Kardiyak transplantasyona gönderilmiş övolemik



ŞEKİL 8. Kalp yetersizliğinde Aneminin patogeneze katılan mekanizmalar (*JACC* 2008;52:501-11). AcSDKP: Asetil-seril-aspartil-lisil-prolin, DMT1: Divalan metal transporan 1, EPO: epoetin, NF-κB: nükleer faktör-kappa B.

hastaların, klinik olarak yarısında hemodilüsyonun neden olduğu "psödoanemi" bulunmuştur (*Circulation* 2003; 107:226-9).

Bununla birlikte diğer araştırmacılar klinik övolemik hastaların plazma volumlarını normal bulmuştur (*Eur Heart J*:1989;10:445-50).

Aneminin Kompansatuar Mekanizmaları ve Patofizyolojik Sonuçlar

Anemiye nonhemodinamik cevaplar: Oksijen taşıma kapasitesini artırmak için eritropoezi artırır ve RBC2, 3-difosfoglisarat düzeyini artırarak hemoglobin-oksijen dissosiyasyon (ayrışma) eğrisini sağa doğru değiştirir (hemoglobinden oksijenin ayrışması artar) ve böylece doku oksijen dağıtımı düzelir. KY'de eritropoez etkisiz olduğundan, hemodinamik cevaplar ağırlıklı olabilir.

Kronik ağır anemide düşük Hb, kan viskozitesinin azalması ve nitrik oksit-yönettiği vazodilatasyonun artması ile sistemik vasküler rezistansı (SVR) düşürür.

Düşük SVR de kan basıncını düşürür ve baroreseptörlerin-yönettiği nörohormonal aktivasyona sebep olur, bu süreç düşük debili KY'de görülenlerin aynısıdır. Artmış sempatik ve renin-anjiyotensin aktivitesi, BKA (böbrek kan akımı) ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür, sonucunda böbrekten su ve tuz retansiyonu ile ekstrasellüler ve plazma volumları artar. Volum genişlemesi ve artmış vazodilatasyonun birleşik etkisi ile

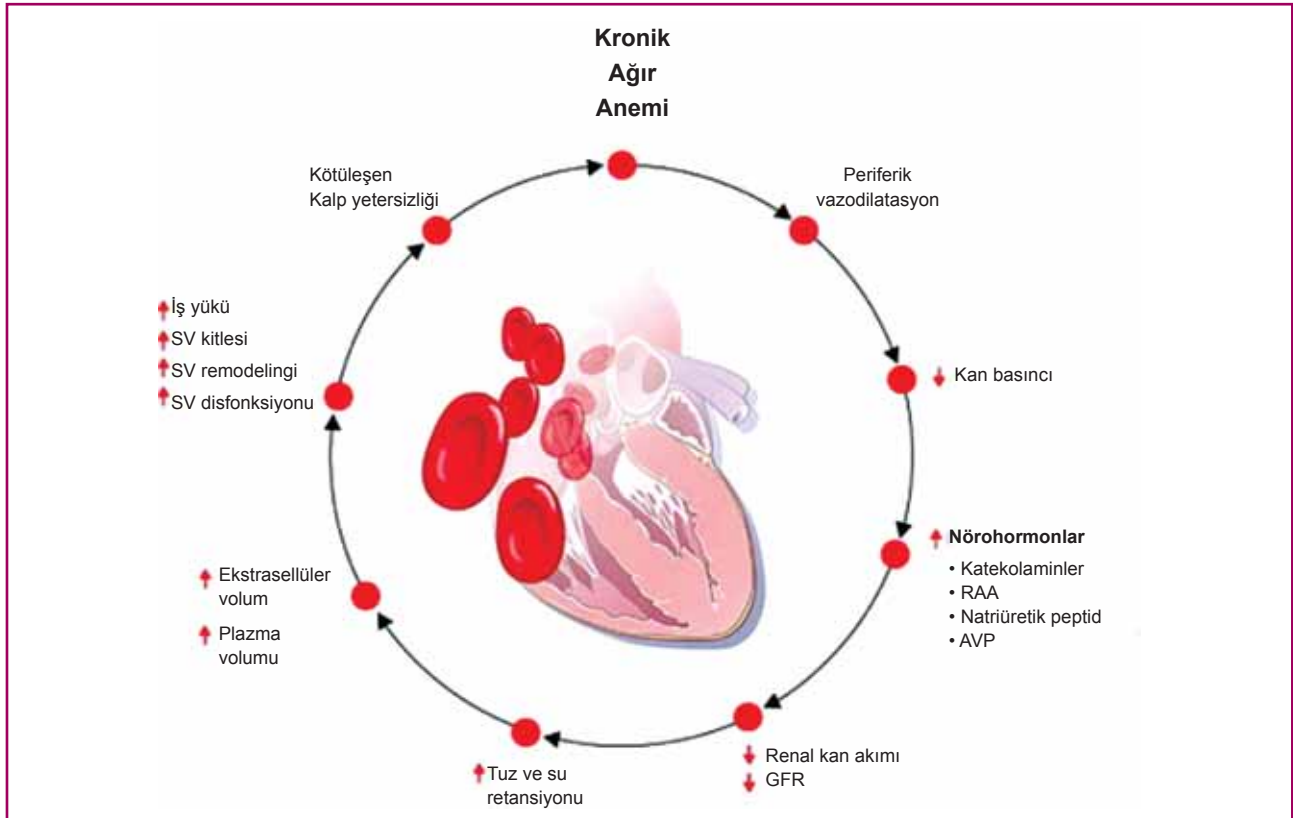
kalp debisi yükselir, ve oksijen transportunun artışına yardım edebilir.

Normal SV fonksiyonu olan hastalarda anemi düzeltmek, yüksek-debili KY sendromunun hızlı ve tam gerilemesine sebep olur. Bununla birlikte ağır anemili hastalarda hemodinamik ve nörohormonal cevaplar da gözlenmektedir. Benzer değişiklikler hafif-orta anemik kronik böbrek hastalığında (KBH) da bildirilmiştir. KBH'de anemi, Hb 8.5-10'dan 14 g/dl'ye progressif olarak yükselmesi ile kalp debisi (7.0-6.6-5.2 l/dk) ve SV fraksiyonel kısalması (%33-%29'a) anlamlı olarak düşmüştür. Bu veriler, anemi düzeltilmesi ile SV fonksiyonunun düzeltilmesinin her zaman olası olmadığı göstermiştir. KY'de anemi patogenezinde olaylar dizisi **Şekil 9'**da gösterilmiştir.

KY Sonuçlarına Anemi ve Düşük Hemoglobinin Dahil Edilmesi

SV disfonksiyonlu akut ve kronik KY'de, anemi ve Hb düşüklüğü, yükselmiş mortalite ve KY ile hastaneye yatış riski ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Anemi KY çalışmalarında rölatif ölüm riskini %20-50 artırmıştır. Benzer ilişki korunmuş SV fonksiyonu olan hastalarda da gösterilmiştir. Yeni başlayan anemi ve Hb düşüklüğü de zaman içerisinde yükselmiş mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Hb ve mortalite ilişkisi linear değildir ve yükselmiş



ŞEKİL 9. Kronik ağır Anemide Kalp yetersizliği Patogenezinin karışan muhtemel olaylar dizisi (*JACC* 2008;52:501-11)

RAA: Renin anjiyotensin aldosteron, AVP: Arginin vazopressin.

ölüm riskinin çoğunluğu düşük Hb konsantrasyonlarında meydana gelir.

Val-HeFT'de ölüm riski yüksek iki Hb quartilinde (13.7- <14.7 g/dl, ve >14.7 g/dl) yaklaşık birbirinin aynıdır. Bununla birlikte iki düşük Hb quartilinde (<12.8, ve 12.8- <13.7 g/dl) yükselmiş risk bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda normal popülasyonda, KAH hastalarında, akut koroner sendromlar ve kalp yetersizliğinde Hb ve mortalite arasında "J" şeklinde ilişki bildirilmiştir; en düşük mortalite riski: Hb düzeyinin 13-16 g/dl aralığında gözlenmiş çanak bu Hgb konsantrasyon aralığının altı ve üstünde risk yükselmiştir, böylece aşırı hemoglobin artışı yükselmiş mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Anemi Niçin KY'nin Kötü Sonuçları ile İlişkilidir

Kronik anemide gözlenen hemodinamik ve nöro hormonal değişikliklere bağlı miyokardiyal artmış iş yükü prognozu olumsuz etkileyen SV remodelingine sebep olabilir. Hayvan ve insan modellerinde ağır anemide SV hipertrofi ve dilatasyonu saptanmış olup, bu bulgular histo-topografik ve hemodinamik patolojinin kötü prognoza katkılarıdır: SV hipertrofisi, kronik böbrek hastalığında (KBH) anemik hastalarda devamlı olarak bulunur, anemi veya hipertansiyon ile ilişkilidir. KY'de SV hipertrofisi ve anemi birbiri bağlayan veri yoktur. 24 haftalık dönemde Hb'de 1g/dl artış SV kitlesinde 4.1 g/m² azalma ile ilişkili bulunmuştur (**RENAISSANCE**). Bununla birlikte aneminin ESA (Eritropoetin stimulan ajanlar) ile tedavisi KBH'de SV hipertrofisini geri döndürmemiştir. Hb EF ile ters ilişkili olabilir. Oysa ki anemi SV disfonksiyonunun markeri BNP ile ilişkilendirilmiştir; anemi BNP ve düşük EF varlığında kötü sonuçların bağımsız öngörünü kalmıştır, bunun anlamı;

bu değişkenler farklı mekanizmalar ile etkilerini göstermektedir. SV yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikleri ile aneminin kötü sonuçlarının tam olarak açıklanamayacağını bu bulgular göstermektedir.

Anemi'li KY hastalarında kronik böbrek hastalığı (KBH) önemli komorbiditedir (**Şekil 10**). Anemi ve renal disfonksiyon, çok-değişkenli analizde KY'nin sonuçlarının bağımsız öngörünü kalmıştır. İki yılda rölatif ölüm riski, KBH da bulunan anemik KY hastalarında 1.6 faktörü ile yükselmiştir. Bunlara ilave olarak anemi, KY'nin prognozunu kötüleştiren faktörler (fonksiyonel durum, düşük albumin ve kardiyak kaşeksi) ile de ilişkilidir.

Son olarak, anemik hastaların kötü prognoza katkısı olabilen, kötü nöro hormonal ve proinflatuar sitokin profili vardır. Bununla birlikte, anemi çeşitli mekanizmalar ile kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir; aneminin kötü sonuçların sadece markeri veya yöneticisi olup olmadığı açık değildir.

Tedavi Seçenekleri

Anemi kötü klinik durum ve yüksek mortalite ile kuvvetle ilişkilendirilmiş olduğundan, aneminin tedavisi ile KY sonuçlarının düzelip düzelmeyeceğini düşünmek mantıklıdır.

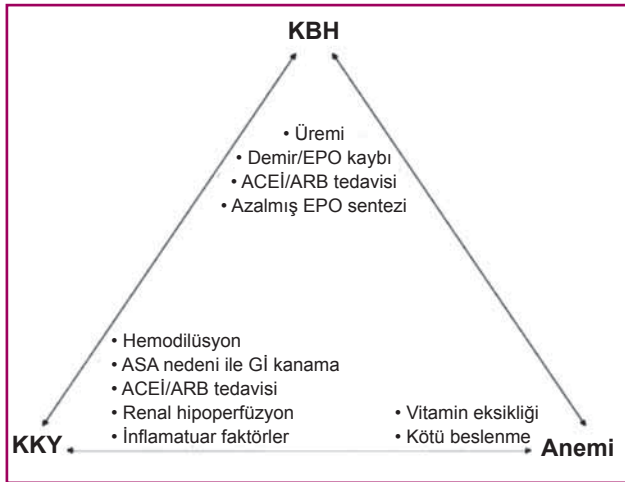
Hb'yi yükseltmek için elimizde sadece birkaç seçenek vardır:

- Akut tedavi için kan transfüzyonu kullanılabilir, transfüzyon birçok risk ile ilişkili olup buna karşılık geçici fayda sağlamaktadır.
- Hematinik anormalliklerin düzeltilmesi faydalıdır, ancak hastaların çoğunda düşünülen kronik hastalık anemisi bulunması olasılığıdır. Bunlarda ESA'lar (Ruythropoetin stimulating agents) ile eritropoezin uyarılması mantıklı stratejidir.
- KY hastalarında Hb'yi yükseltmek için kullanılan ESA'lar; epoetin-alfa, epoetin-beta ve darbepoetin-alfa.

Anemi ve KY hastalarında, Epoetin-alfa ve İV demir veya İV demir sukroz ile NYHA fonksiyonel sınıfı ve SVEF'nin yükseldiği ve diüretik dozu ve hastaneye yatışın azaldığı gösterilmiştir (*JACC* 2001;37:1775-80).

Eritropoetin <100 micU/ml olan anemik KY hastalarında, hct'yi >%45 yükseltmek için plasebo kontrollu epoetin-alfa (+) oral demir ve folat verilmiştir. 3 ay sonra, VO₂ zirvesi, Hb, ve 6-dakika yürüme mesafesi artmıştır (*Circulation* 2003;107:294-9).

Anemik KY hastaları ile KBH'de Eritropoetin-beta ve oral demirin, SV yapısı ve fonksiyonu, pulmoner arter basıncı ve BNP değerlerine etkisi araştırılmıştır. Bir yıl sonra eritropoetin grubunda Hb yükselmiş; SV çapları volum ve kitlesi azalmış ve EF yükselmiş; pulmoner arter basıncı ve BNP'de eritropoetin ile düşmüştür (*Am Heart J* 2007;154:645e9-15).



ŞEKİL 10. Kardiyorenal sendrom ve gelişimine katkı sağlayan faktörler (*International Journal of Cardiology* 117 (2007) 296–305).

KKY: Kronik KY, KBH: Kronik böbrek hastalığı, ASA: Aspirin, GI: Gastrointestinal. EPO: Eritropoetin.

Anemik KY hastalarında (EF<%40, NYHA II/IV), Hb'yi 14.9 ± 1.0 g/dl'de sürdürebilmek için bir yıl iki haftada bir darbopoetin ve demir verilmiş ve 27. haftada Hb anlamlı artmıştır ancak NYHA fonksiyonel sınıfı ve treadmill egzersiz testi süresi başlangıç değerlerine göre değişmemiştir (*LAMINA-HeFT, Circulation 2008;117:526-35*).

- Yukarıda bir bölümü özetlenmiş yakın zamanda yayınlanmış ESA çalışmalarının analizinde (birleştirilmiş emniyet analizi: Hb>%9 ve <%12.5 g/dl, NYHA II/IV KKY, SVEF< %40), darbopoetin veya plasebo verilmiş hastalarda. Birleştirilmiş sonlanma noktası ölüm ve KY ile hastaneye yatış iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır (*Eur J Heart Fail 2007;9:110-2*).

Yakın zamanda yapılan ESA çalışmalarının (yukarıdaki son iki çalışma dahil) sonuçları daha az etkileyicidir. ESA'lar KY hastalarında genellikle iyi tolere edilmiştir. Fakat kardiyovasküler veya diğer komplikasyonlar ESA ile anlamlı artmamıştır (*Lancet 2007;369: 81-8*).

Çalışmalarda ESA ve Oral Demir Uygulaması Dozları

- Subkutan **epoetin-beta** 6.000 İU/2 hafta +oral demir 300 mg 1yıl için.
- **Darbopoetin (-alfa)** 0.75 mcg/kg mcg/kg, veya sabit doz 50 mcg/ her 2 haftada + (serum ferritini <800 ng/ml ise oral demir 200 mg günde 1 defa).

(*JACC 2008;52: 501-11*)

ESA tedavisi ile hemoglobinin yükseltmenin riski varmı?: KBH'de kan transfüzyonunu önlemek ve yaşam kalitesini düzeltmek için hedeflenen Hgb düzeyinin 11-13 g/dl arasında tutabilmek için (2007'de değiştirilen öneride hedef Hb10-12 g/dl) eritropoetin kullanılması tavsiye edilmektedir (<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE200711HCP.htm>).

Bazı çalışmalarda ESA kullanımının riskleri bildirilmiştir:

HCT çalışması, KBH'de epoetin-alfa ile Hct yükselmesi ile (%39'a karşı %29) birlikte toplanmış fatal ve nonfatal Mİ ve vasküler trombozis insidensi artmıştır.

CREATE çalışması, Hb<10.5 g/dl'de anemiyi düzeltmek için (13-15 g/dl'ye çıkarmak) eritropoetin kullanımı ile rölatif mortalite riski Hb'de yükselme ile birlikte %34 artmıştır.

CHOİR çalışması, renal yetersizlikte anemiyi düzeltmek için (Hb 13.5-11.3 g/dl) epoetin verilmiştir. Yüksek Hb grubunda toplanmış ölüm, Mİ, KY ile hastaneye yatış, inme %34 artmıştır.

® Bu çalışmaların sonuçlarına göre; kardiyovasküler olay riski yüksek hastalarda (diabet, hipertansiyon, KBH) ESA kullanımında dikkatli olunmalıdır.

- Kronik ağır anemik hastalarda (Hb <9 g/dl) ESA başlanabilir, ancak Hb hedefi çok yüksek tutulmamalıdır (>12 g/dl gibi).

KBH hastalarında gözlenmiş kötü etkilerin Mekanizmaları: Yüksek Hb ile ESA'lar KBH'de kan basıncının kötü kontrolü için, büyük risk yaratır. Kötü kardiyovasküler olayları kolaylaştırır. Hb artışı ile kan basıncının yükselişi; artmış viskozite ve azalmış nitrik oksit sağlanması ile açıklanabilir. Diğer olası mekanizmalar; eritropoetin kullanımı ile ilişkilendirilmiş vasküler sitozolik kalsiyum ve endotelin-1 ve doku renin-anjiyotensin aktivitesinin artışıdır. Eritropoetin ile ilişkilendirilmiş antifibrinolitik aktivite ve daha yüksek viskozite trombotik riski de artırabilir.

- KY'de aneminin düzeltilmesinin anlamı: **Yükseltilmiş Hb'nin meydana getirdiği** (düzelmis oksijen tesliminin) **olumlu etkiler** ve "kan basıncı, kalp debisi ve SV fonksiyonu üzerinde artmış viskozite ve SVR'nin" **olumsuz etkiler** arasında birini elde etmek için diğerinden vazgeçmektir.
- Yükselmiş Hb EF'de düşme ve kan basıncında yükselme ile ilişkilidir.
Bundan dolayı aneminin düzeltilmesinin SV fonksiyon veya hemodinamiklerinde faydalı etki sağlaması olası değildir.

ESA'nın Noneritropoetik etkileri: Eritropoetin reseptörleri nöronlar, kardiyomiyositler ve endotel hücrelerinde de bulunmaktadır.

- Birçok deneysel çalışmada ESA'ların Hb'yi yükseltmekten bağımsız olarak infarkt büyüklüğünü, hipoksik hasarı azalttığı, miyosit apoptozisini önlediği ve endotelial progenitor hücreleri mobilize ettiği gösterilmiştir. Bundan dolayı ESA'ların faydalı etkileri nonhemopoetik etkiler ve Hb'de yükselme ile muhtemelen ilişkili değildir.

Son zamanlarda, doku korunmasını yöneten ortak beta reseptör alt-ünitelerinden oluşan ikinci eritropoetin reseptörleri tanımlanmıştır (CD 131 olarak bilinmekte), bunlar eritropoetin-reseptör bağlanma bölgelerinde değildir, miyokardiyumda bulunur. Eritropoetinin tüm lizinlerinin karbamilasyonu ile homositrulin-karbamilatlanmış eritropoetine değiştirilmekte; oluşan bu bileşiğin eritropoetik aktivitesi tamamen eksiktir, fakat doku koruyucu etkisi kalmıştır. Karbamile edilmiş eritropoetin niyokard infarktüsünden sonra iskemi/reperfüzyon ile ilişkili apoptozisi önlediği gösterilmiştir (in vivo/vitro çalışmalarda). Bu ajanlar ile eritropoetinin istenmeyen etkileri olmadan, KY'de muhtemel miyokardiyal korunma elde edilebilmiştir. KY ile ilgili klinik verileri henüz yoktur.

Anemiye Yalnız Demir Kullanarak Tedavi Etmek

Geçmişte anemik KY hastalarında rölatif veya mutlak demir eksikliği sık bulunmuştur.

Demir eritropoez için esastır, fakat iskele kası ve Krebs siklusundaki bazı enzim-bağımlı bioenerjetik süreçlerde de demir önemlidir.

Kronik demir eksikliğinin kendisi egzersiz kapasitesini düşürebilir, ayrıca da kardiyak miyositlerde ultrastrüktürel değişikliklere sebep olur. Bundan dolayı, demir-eksikliğinde, anemik veya non-anemik KY hastalarında İV demir faydalı olabilir.

Demir eksikliğinin transferin saturasyonu ve ferritin düzeyleri ile tanımlandığı çalışmalarda:

Anemik ($Hb \leq 12$ g/dl) KY hastalarında, İV demir sukroz 12-17 gün verilmiştir (Hb 12.6 g/dl'ye çıkmış), yaklaşık 3 ay takip sonrası NYHA fonksiyonel kapasite sınıfı, ve 6-dakika yürüme mesafesi (6DYM) düzelmiştir (JACC 2006;48: 1225-7).

Bir başka çalışmada anemik KY hastalarına İV demir sukroz 5 hafta, haftada bir verilmiş ve 6 ay sonra Hb yükselmiş kreatinin klirensi düzelmiş, CRP ve proBNP düşmüş, EF ve 6DYM artmıştır (JACC 2007;50:1657-65).

Demir eksikliğinin anemik ve non-anemik KY hastalarında (zirve $MVO_2 \leq 18$ ml/kg/dakika) değerlendirildiği (egzersiz kapasitesi) çalışmada, plasebo kontrollü İV demir sukroz 4 hafta 200 mg/haftada ve sonra 3 ay 200 mg/ay verilmiştir. Demir tedavisi serum ferritin düzeyini yükseltmiş ve NYHA fonksiyonel sınıfını düzeltmiştir, fakat önceki iki çalışmadan farklı olarak Hb yükselmemiştir. Zirve VO_2 anemik hastalarda da anlamlı olarak artmıştır (FERRIC-HF).

- **Uyarı!:** İV demir tedavisi risksiz değildir, (a) bakteriyemi gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. (b) İmmün aktivasyon tablosunda, demir tedavisi, doku hasarı ve endotel disfonksiyonuna sebep olan çok toksik hidroksil radikalleri meydana getirerek kardiyovasküler kötü olayların riskini artırabilir (Lancet 2007; 370: 481-2, author reply 482-3).

Klinisyenler için Anlamı

- KY kılavuzlarının (AHA/ACC, ESC, AHFS) hiçbirinde KY'de aneminin tedavi ve değerlendirilmesi tartışılmamıştır.
- ESA ve demir desteğinin kullanımı ile ilgili güncel kanıtlarda sadece birlikte KBH'lı hastalardaki kullanımı dikkate alınmıştır.
- **KDOQI** (Ulusal böbrek vakfı) 2007 kılavuzunda ESA kullanımı için elde edilen Hb hedefi aralığı: "11.0-12.0 g/dl".
- ESA kullanılması, sadece KBH hastalarında egzersiz toleransını ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltmek için istenmiştir (FDA). KY hastalarında düzelme inandırıcı bulunmamıştır.

- Dolayısı ile, KBH için indikasyonu olmayan, anemik KY hastalarında ESA kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Anemi: KY ve BH'de Birleştikleri ve Ayırıldıkları Nokta

Kalp yetersizliği (KY) ve kronik böbrek hastalığı (KBH), birçok sebepleri (hipertansiyon gibi), risk faktörleri (yaşlılık gibi) ve özellikleri (kötü beslenme gibi) paylaşmaktadır.

Bunlardan sonra bu iki patolojik durumun büyük bir hasta grubunda bir arada olması, bulunması sürpriz olmamalıdır. KY hastalarında KBH prevalansı oldukça yüksektir, hatta bunların önemli bir bölümü son-evre böbrek hastalığına ilerlemektedir. KY hastalarının %63'de çeşitli derecelerde bozulmuş böbrek fonksiyonu bulunmuştur, bunların %29'u KBH ile ilişkilidir.^{1,2} Bunun klinik önemi büyüktür, çünkü KY hastalarında birlikte olan böbrek disfonksiyonu ters sonuçların (mortalite ve morbidite) yükselmiş riski ile ilişkilendirilmiştir. KY'de bulunan bozulmuş böbrek fonksiyonu, EF veya NYHA fonksiyonel sınıfına göre mortalitenin daha güçlü öngörünü bulunmuştur.³ Bunun tersi de doğrudur: KBH ve son-evre böbrek disfonksiyonunda kardiyovasküler hastalık çok önemli komorbiditedir ve bu hastalarda mortalitenin önde gelen sebebidir. Hakikaten, KBH'de KY kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin anahtar parçasıdır; tüm KBH spektrumunda 2 yıllık toplanmış KY olasılığı %39.5 bulunmuştur. KBH hastalarının %39.9'da başlangıçtaki tabloda KY saptanmış, diğer %30.7'si sonraki yıl, diyaliz hastalarının ise yaklaşık 2/3'de 3 yıl içerisinde KY gelişmiştir.^{4,5}

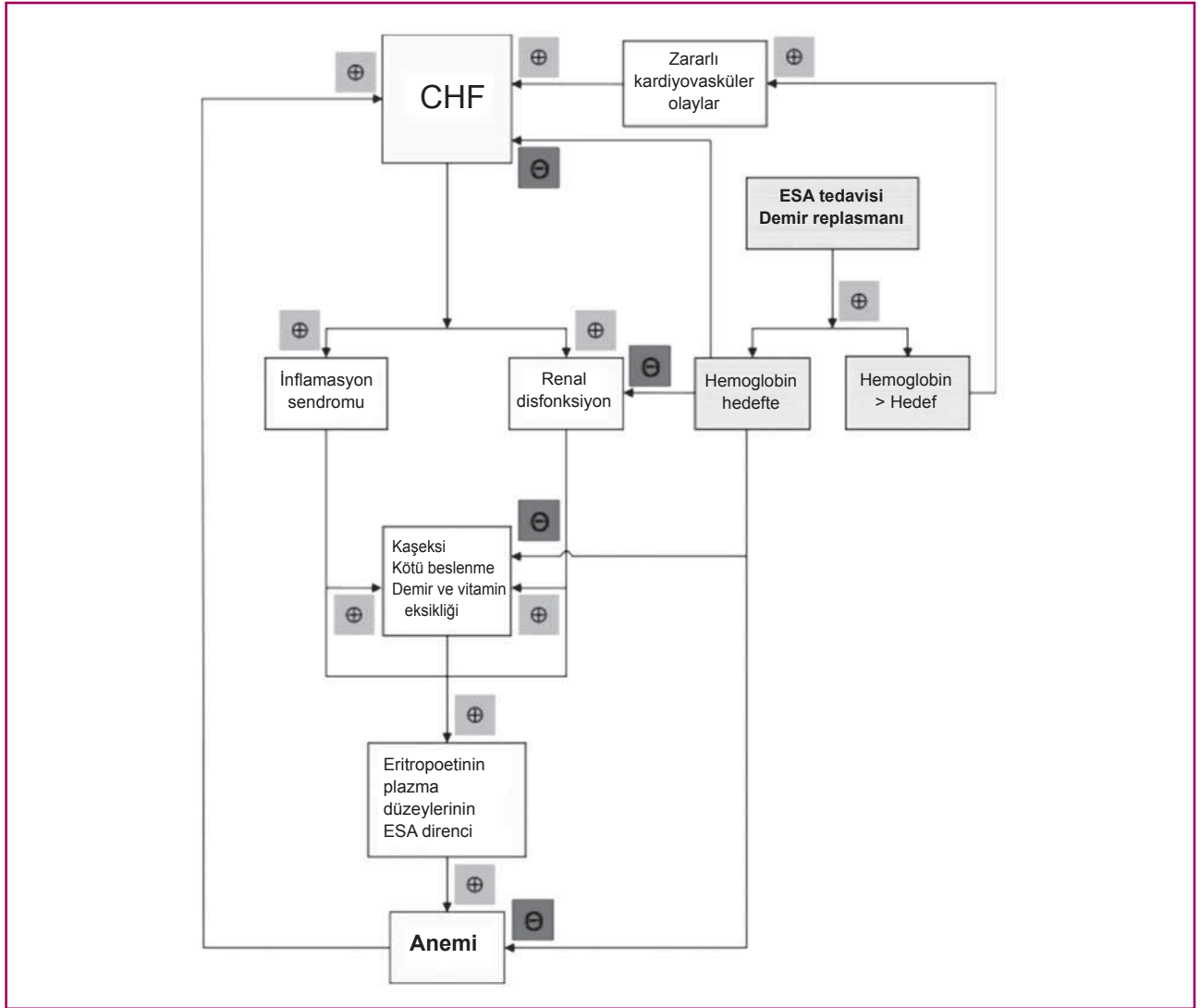
KY'de Anemi: KY'de aneminin tanımı ile ilgili güncellenmiş kabul edilmiş bir hemoglobin konsantrasyonu yoktur.

Çalışmalarda seçilen hemoglobin düzeyi: <12 veya 12.5 g/dl'dir.^{8,9} Buna rağmen KY topluluğunda anemi prevalansı >%20 (en fazla %50) bildirilmiştir.¹⁰

OPTIMIZE-HF çalışmasında, KY ile hastaneye yatırılanların %1.2'sinde hemoglobin düzeyi <12.1 g/dl ve %25'i orta-ağır anemik (5-10.7 g/dl) bulunmuştur.¹¹ Ayrıca, anemi prevalansı hastalığın ciddiyeti ile anlamlı olarak artmıştır, ilerlemiş KY hastalarında çok yüksek olabilir. Orta ve yeni başlayan KY'de çok az hasta anemiktir.

Düşük hemoglobin düzeyi hastaneye yatırılan KY hastalarında yükselmiş toplam ve kardiyovasküler mortalite ve ve morbidite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (OPTIMIZE-HF). Ayaktan takip edilen KY hastalarında da inatçı aneminin bulunması kötü sağkalımı gösterir: Hemoglobinde her 1 g/dl düşüş çok değişiklikenli düzeltilmiş ölümü %20 artırmıştır.¹²

- KY'de düşünülen anemi etyolojileri **Tablo 10'** da



ŞEKİL 12. KY ve renal disfonksiyonlu hastalarda, kardiyorenal sendrom hastalarının herikisinde aneminin altında yatan patofizyoloji ve düzeltilmesi (JACC 2009;53: 639- 47) ESA: Eritropoezis stimulan ajan, “+ ve -”: Pozitif ve negatif etkiler.

öngörenidir, kardiyovasküler hastalığın varlığında riski katladığı düşünülmüştür, KBH’nın önemli komorbidiyesidir. Serum kreatinini yükselmiş olanlarda anemi ile KBH’ye (diyalize) progresyon riski artmıştır, miyokard infarktüsü riski de yükselmiştir (2-5 defa). Hemoglobinin düzenli olarak yükselişi ile KY ile hastaneye yatış da azalmıştır.

KBH ve KY Hastalarının Herikisinde Hedef Hemoglobin Düzeyi

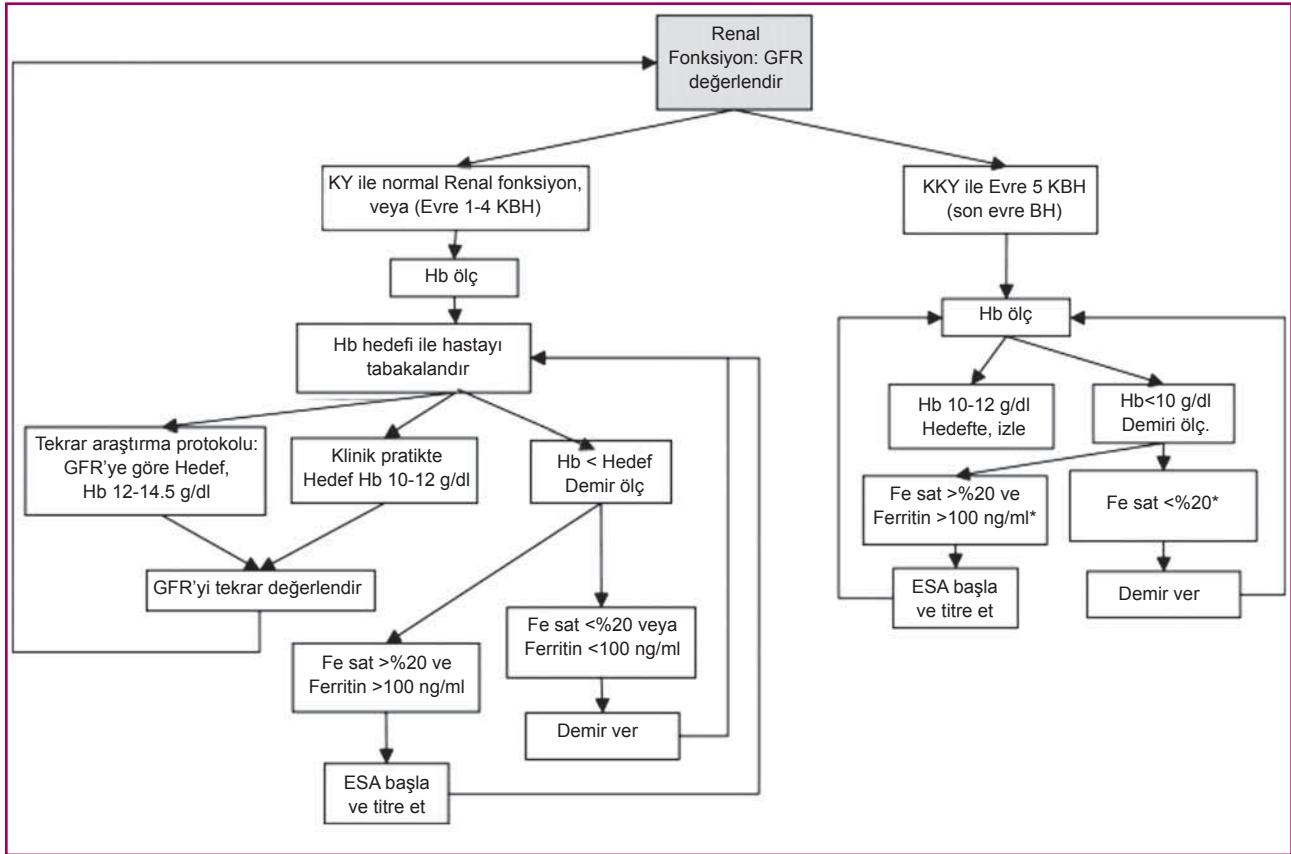
Kardiorenal anemi sendromu bulunan hastaların anemi tedavisinin çözümlenememiş konularından birisi; farmakolojik tedavinin hedef alacağı güvenli hemoglobin düzeyinin belirlenememesidir. Hematokrit düzeyinin >%42 olmasından (KBH kılavuzunun önerisi), <%35 olmasının sonuçları daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca 14-14.9 g/dl hemoglobin düzeyinin faydasının <10.9 g/dl’den daha çok olduğu görülmüştür, en düşük mortalite 14.5-15.5 g/dl aralığında bulunmuştur.

- Dolayısı ile **Ulusal KBH** (Kronik böbrek hastalığı) kılavuzunun hedef hemoglobin aralığı, 12 g/dl düzeyi ile 14 g/dl arasındadır.

Şekil 13’de aneminin düzeltilmesi için algoritmik strateji önerilmektedir (Eur J Heart Fail 2007;9:110-2).

- Kardiorenal anemi sendromunda (**Şekil 10**) günümüzde kullanılan ESA protokollerinin esas aldığı görüş; artmış böbrek fonksiyonun hemoglobin hedefini nasıl değiştirdiğidir. Bu nedenle hastalarda anemi tedavisi sırasında böbrek fonksiyonlarının değişiminin izlenmesi tavsiye edilmekte böylece KBH ve KY’li hastada klinisyen, daha sonra yeni hemoglobin hedefi saptamalıdır.



ŞEKİL 13. KBH ve KY hastalarında önerilen anemi stratejisi (JACC 2009;53: 639-47) KBH: Kronik böbrek hastalığı, BH: Böbrek hastalığı, *: Kayıp için Ferritin düzeyi tartışmalı, inflamatuvar durumlar ile karışabilir.

ESC-2008 ve AHA 2009 KY Kılavuzunda Anemi

ESC 2008 KY Kılavuzu

- KY'de anemi prevalansı; yaş, kadın cinsiyet, böbrek hastalığı ve diğer ko-morbid ile yükselir.
- KY hastalarında anemi esasen azalmış aerobik kapasite ile ilişkilidir; Bitkinlik, düşük fonksiyonel durum ve kötü yaşam kalitesi. Anemi hastaneye yatış ve mortalitenin bağımsız risk faktörüdür.
- Anemi miyokardiyal fonksiyonları etkileyerek ve nörohormonal sistemi aktive ederek KY'nin patofizyolojisini kötü etkileyebilir.
- Aneminin düzeltilmesi KY'de rutin tedavi olarak kabul edilmemiştir.
- Olası tedavilerden; sıklıkla ESA ve birlikte demir eritrosit üretimini artırır, kanıtlanmamış seçenektir.

AHA-2009 KY Kılavuzu:

- Altta kalp hastalığı bulunmuyorsa, KY'nin seyrek sebeplerindendir. Ağır anemi (Hb <5g/dL) sadece yüksek-debili KY'ye neden olabilir.
- Eritropoetin ve demir kullanımının, KY'de hafif anemide faydası gösterilmiştir. Ancak, tromboembolik olayları artırabilir.

(European Heart Journal 2008;29:2388-2442)

(JACC 2009; 53:81-907)

NYHA sınıfı II veya III, SVEF $\leq$ %40 (NYHA II için) veya $\leq$ %45 (NYHA II için) demir eksikliği olan (ferritin düzeyi <100 mcg/L veya 100-299 mcg/L; transferin saturasyonu <%20; hemoglobin düzeyi 95-135 g/L) kronik KY hastalarına randomize 200 mg iv. Demir (ferik karboksimaltoz) verilmiştir.

Sonuçta; anemi olsun olmasın demir eksikliği ve kronik KY hastalarında iv.demir tedavisi ile semptomlar, fonksiyonel kapasite (24'cü haftada fonksiyonel kapasitenin 1 sınıf ve 6-dakika yürüme mesafesinin artması) ve yaşam kalitesi düzelmiştir. Ölüm, komplikasyonlar ve yan etki oranları gruplarda (demir ve plasebo alan) benzer bulunmuştur (FAIR-HF. *NEJM*.2009;361:2436- 48).

KAYNAKLAR

- Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail*. 1999;5:357-82. [PMID: 10634677]
- Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83:1A-38A. [PMID: 10072251]
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-13. [PMID: 11738322]
- 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;35:681-9. [PMID: 10716471]
- 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. [PMID: 10889132]
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41. [PMID: 1244564]
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70. [PMID: 10075613]
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-246. [PMID: 11904577]
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91. [PMID: 1463530]
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302. [PMID: 2057034].
- Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-30.

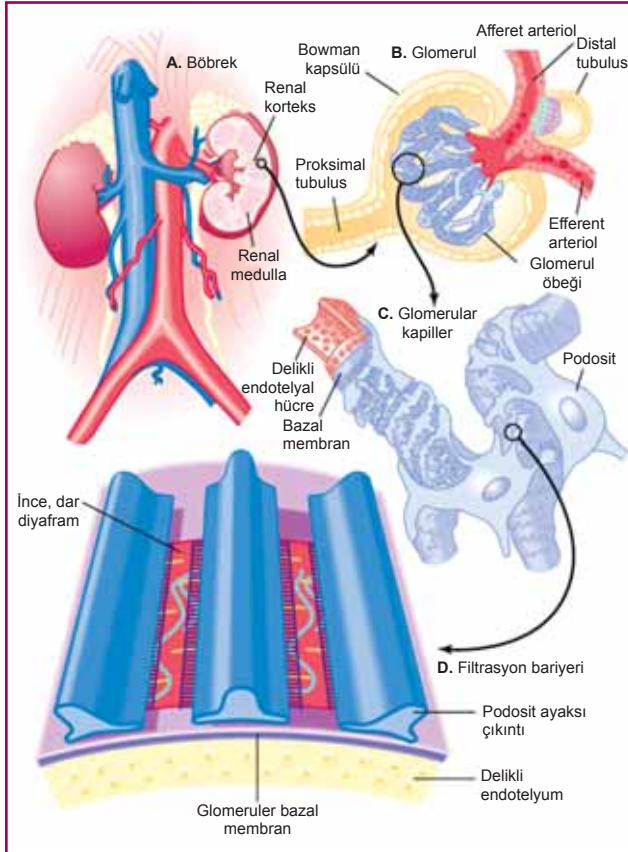
Okunması Önerilen Kaynaklar:

- Anand IS. Anemia and chronic heart failure: Implications and treatments options. *JACC* 2008;52: 501-11
- Kazory A, Ross EA. The point of convergence for kidney di, sease and heart failure
- Abraham WT, Krum H. Heart failure: Practical approach to Treatment. McGrawHill. 2007. p.225-33

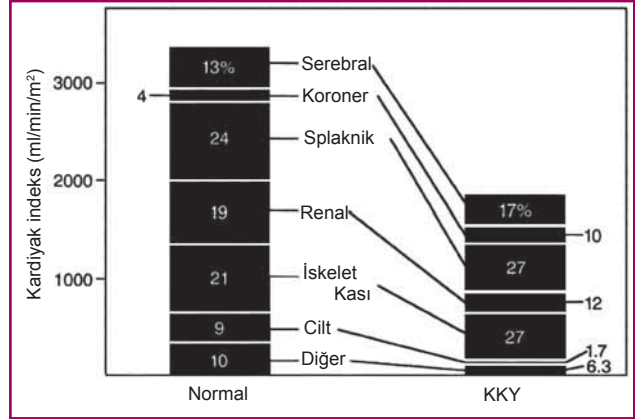
KRONİK BÖBREK YETERSİZLİKLİ HASTALARDA KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp-Böbrek Etkileşimi

Kalp ve böbrek hemodinamik ve düzenleyici anlamda oldukça kompleks bir şekilde birbirine bağlanmıştır. 70 kg normal bir erkekte böbreğin ağırlığı yaklaşık 130-170 gr olup, 100 gramı 400 ml/dk kan akımı alır (kalp debisinin yaklaşık %20-25'i), yaklaşık 1 milyon nefronun glomerüller filtasyonunu böylece sürdürülebilmesi sağlanır (**Şekil 14**). Bu akım diğer organların çoğunun her ünitesinden (gram ağırlığından) dakikada geçen kan akımından birkaç defa daha fazladır (**Şekil 15**). Bununla birlikte oksijen ekstraksiyonu düşüktür, tüm vücudun toplam oksijen tüketiminin %8'ni böbrekler kullanmaktadır.



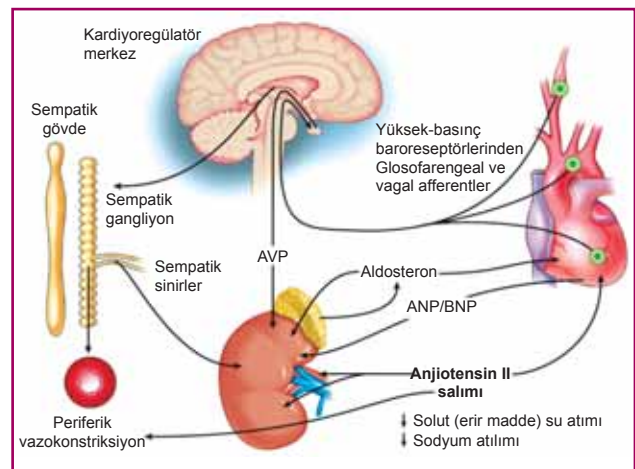
ŞEKİL 14. Glomerul damarlarının normal yapısı. Her böbrek korteksin (A) 1 milyon glomerül ihtiva eder. (B), arteriyol, bowman kapsülüne girer ve glomerül kümelerini yapan birçok kapillere dallanır; kapiller duvarı gerçek filtre oluşturur. (C), Plazma, filtre olmamış kanın dolaşıma geri döndüğü efferent arteriyole doğru proksimal tubulus yönünde filtre olur, kapiller duvarın filtrasyon engelini en içinde delikli endotelium, glomerüler bazal membran, interdigital podosit ayakçı çıkıntı (podosit) sıraları bulunur. (D), delikli endotel tabakası ve üzerindeki ayakçı çıkıntıların dizisi bulunan glomerüler bazal membranın çizilmiş kesiti (N Engl J Med 2006; 354: 1387-1401).



ŞEKİL 15. Dinlenimde kalp debisi. Kardiyak indeksin normal ve KKY hastalarında dağılımı (Prog Cardiovasc Dis 1975;18: 181-199).

Böbreklerin, elektrolit dengesi, volum ve kan basıncı düzenlenmesinde önemli kilit rolü vardır. Bu iki organın ilişki ve bağlantısı **Şekil 16**'da gösterildiği gibi birçok düzeyde meydana gelmektedir (sempatik sinir sistemi, RAAS, ADH, endotelin ve natriüretik peptidler gibi). Bu sistemlerin anlaşılması Kardiyovasküler ilaçların ve hastalığın teşhis ve tedavi hedeflerinin geliştirilmesinde anahtar olmuştur.

Obezite-tip-II diyabet-hipertansiyon üçlüsü (gelişmiş ülkelerin pandemisi), sıklıkla kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık kombinasyonuna yol açar. 25 yaş ve üzerindeki tüm son-evre böbrek hastalarının (KBH) yaklaşık yarısı tip-II diyabetik hastalardır (diyabetik nefropatiye bağlı). KBH'nın miyokardiyal hastalık ve aterosklerozu hızlandığı gösterilmiş, birçok olguda ani ölüme yol açan kardiyak aritmilerin gelişmesine yol açmıştır.



ŞEKİL 16. Kalp ve böbrek arasında major norohormonal iletişim sistemi. BNP: Beyin natriüretik peptid ANP: atriyal natriüretik peptid, AVNP: Arginin vazopressin (N Engl J Med 1999;341: 577)

Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Risk

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tamamen hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızına göre tanımlanmaktadır.

- KBH'nın genel tanımında; böbrek hasarı varlığında hesaplanmış GFR'nin (eGFR) $<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması şarttır. Bununla birlikte normal yaşlanma ile (20-80 yaş), eGFR yaklaşık 130'dan $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'ye düşer, eGFR $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına düşünce çeşitli patobiyolojik süreçler başlar.

Kardiyovasküler olayları araştıran çalışmaların çoğunda Kontrast nefropatisi gelişmesi için eGFR sınır değeri $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ kabul edilmiştir, bu düzey genel popülasyonda kabaca serum kreatinin $>1.5 \text{ mg/dl'ye}$ tekabül etmektedir (**Şekil 17**). Bilindiği gibi kreatinin böbrek fonksiyonunun ham indikatörüdür ve sıklıkla iskelet adale kitlesi daha az olan kadın ve yaşlılarda böbrek disfonksiyonu gerçek değerinin altında hesaplanmaktadır.

- eGFR ölçümü veya kreatinin klirensi (KrK) hesaplanması için "*Cocroft-Gault denklemi*" kullanılmaktadır (**Tablo 3**).

Kronik Böbrek Hastalığı ve Böbrek Harabiyetinin Teşhisi

Teşhis Kriterleri

- ≥ 3 ayda, böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormallikleri ile tanımlanan böbrek hasarı; birlikte aşağıdakilerden birisi ile ortaya çıkan, (eşlik eden düşmüş GFR olsun/olmasın):
 - Patolojik anormallikler; veya
 - Böbrek hasarının markerleri; kan ve idrar içeriğindeki ve görüntüleme testlerindeki anormallikler dahil.

- ≥ 3 ayda, $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$, birlikte böbrek hasarı olsun/olmasın.

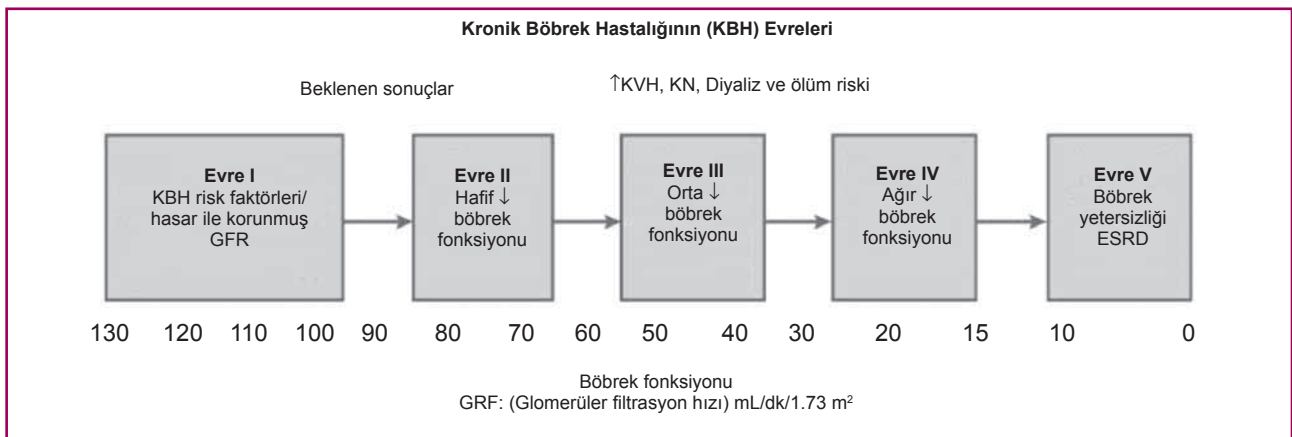
Böbrek Hasarı Markerleri ve Böbrek Hasarını Gösteren Bulgular

- Proteinüri:** Albumin/kreatinin oranı $>30 \text{ mg/g}$
- İdrar sedimenti anormallikleri:** Hücresel, kaba granüller silendirler, yağ.
- Görüntüleme testleri:** Böbrek büyüklüğü ve fonksiyonunda anormallikler, böbrek fonksiyonu ve büyüklüğünde asimetri, şeklinde düzensizlikler (kistler, nebdeler, kitle lezyonlar). Taşlar. Hidronefroz ve idrar yollarının diğer anormallikleri. Arteriyel darlık ve diğer vasküler lezyonlar.
- Kan veya idrar içeriğinde anormallikler:** Nefrotik sendrom. Tubuler sendromlar (renal tubuler asidoz, potasyum sekresyon defektleri, renal glikozüri, renal fosfatüri, Fankoni sendromu).

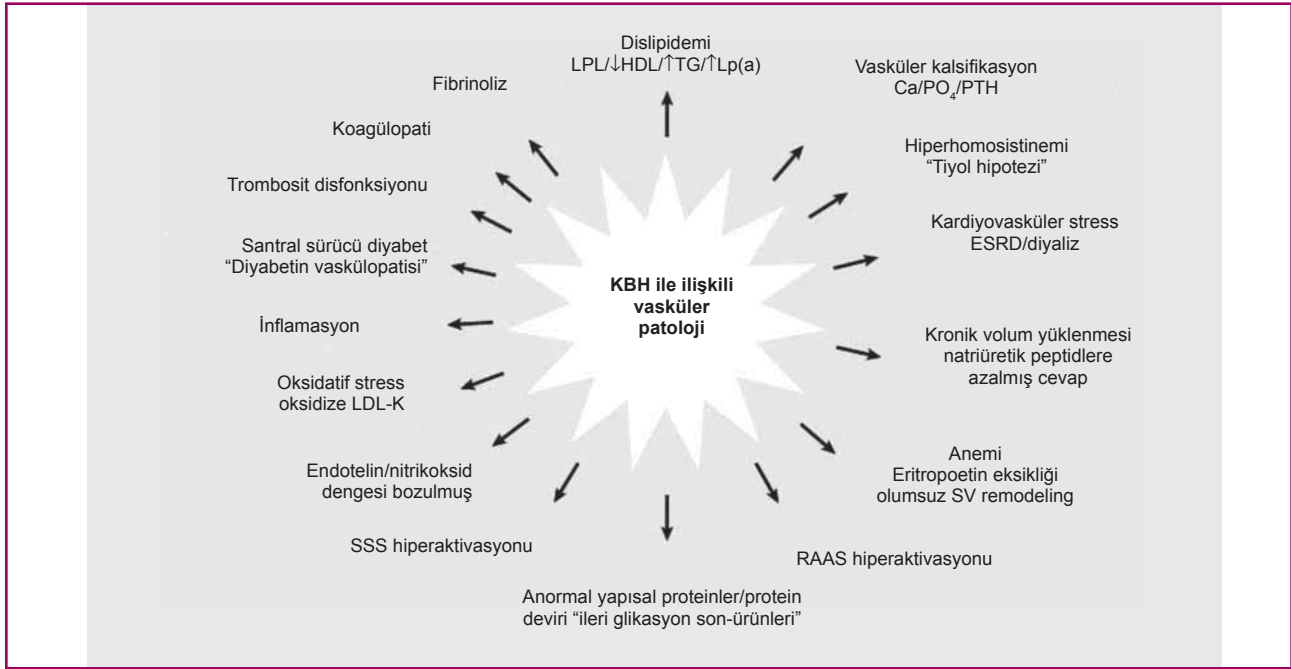
Her eGFR düzeyinde mikroalbuminüri KBH'yı gösterir. Glomerül kapillerler endotel disfonksiyonu sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (metabolik sendrom, diyabet ve hipertansiyona sekonder olarak).

- Yaygın olarak kabul edilen mikroalbuminüri tanımı; "*tesadüfi idrar albumin kreatinin oranıdır (ACR: random albumin kreatinin ratio): 30-300 mg/g*". ACR $>300 \text{ mg/g}$ "*gros proteinüri*" olarak düşünülür.

Mikroalbuminüri, bağımsız kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür. Yüksek kan basıncında aranarak tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. Risk durumundan bağımsız olarak KBH'yı tanımlar. Bu risk durumu vasküler ve metabolik anormalliklere ev sahipliği eder (**Şekil 18**).



ŞEKİL 17. Ulusal Böbrek vakfına (KDQI) göre Kronik böbrek hastalığının sınıflandırması. Hesaplanmış GFR $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ altında komplikasyon oranlarında genellikle artma görülür. ESRD: Son-evre böbrek hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KN: Kontrast nefropatisi. (Rev Cardiovasc Med 2004; 4/Suppl 5: S3-9)



ŞEKİL 18. Kronik böbrek hastalığının patobiyojisi. Durumu ve kardiyovasküler sisteme etkileri. PTH: Parathormon, LDL-K: LDL-Kolesterol, PO4: Fosfat, TG: Trigliserid, SSS: Sempatik sinir sistemi, ESRD: Son-evre böbrek hastalığı, LDL: Lipoprotein lipaz, LP(a): Lipoprotein (a). (JACC 2003;41: 725).

Konjestif Kalp Yetersizliğine Karışmış Kronik Böbrek Yetersizliği

Kronik Böbrek Yetersizliğinin Başlıca Sebepleri

Kalp yetersizliğinde kronik böbrek yetersizliği (KBY) sıkır, bu sendrom hastaların ortalama %25-50'sinde görülür.

KY hastalarında renal bozulmanın etyolojisi çok-faktörlüdür.

- Kardiyak disfonksiyona bağlı azalmış böbrek kan akımı veya düşmüş perfüzyon basıncı. Diüretik ve vazodilatörler ile tedaviler sonucunda artmış volem boşalımı (azalmış intravasküler volem) veya düşük intrinsek böbrek hastalığı diğer önemli sebeplerdir.

Böbrek hastalığı ve kalp yetersizliğinin birlikteliği, heriki durumun gelişme riskini arttıran hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve/veya aterosklerotik hastalıkta beklenebilir. Böbrek yetersizliğinin sebebinin bilinmesinde muhtemelen geri-dönüşümlü olan durumların saptanması önemlidir (intrinsek böbrek hastalığı genellikle geri-dönüşümsüzdür).

Böbrek yetersizliğinin KY hastasında bulunması, prognozunu kötüleştirerek KY tedavisini güçleştirerek bu hastaları olumsuz etkilemektedir.

Düşük kalp debisi ve/veya perfüzyonuna böbreğin cevabı: Renin aktivitesini artırarak tuz ve su retansiyonu

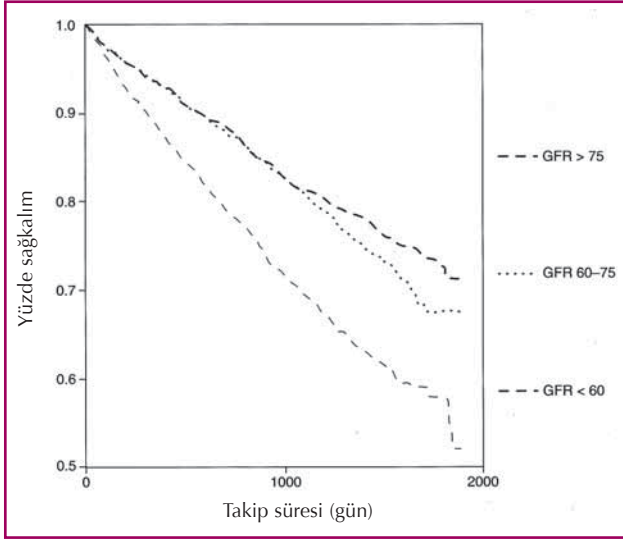
nunu artırmak ve Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive etmektir. Bu cevaplar, sekonder dehidratasyona veya kan kaybına bağlı hipovolemide başlangıçta faydalı olabilir, ancak sebep kalp yetersizliği (azalmış kontraktileteye bağlı düşük atım hacmi) ise bunlar zararlıdır. Bunlar yetersizlikli kalp üzerindeki yükü artırarak mevcut durumu daha kötüleştirir, zararlı ventriküler remodelingin daha da ilerlemesini sağlayabilir. Şayet KY ile birlikte böbrek yetersizliği de bulunuyorsa, sonucunda gelişen volem yüklenmesi, anemi, üremi ve elektrolit bozuklukları kardiyak performansın kötüleşmesine katkıda bulunurlar. Böylece, kalp yetersizliğinin klinik seyrini renal yetersizlik olumsuz etkiler.

SOLVD çalışmasındaki SV disfonksiyonlu hastalarda orta derecede böbrek yetersizliği bile yükselmiş toplam mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (**Şekil 19**).

Bu ilişkinin temelinde ağırlıklı olarak artmış KY progresyonu yatmaktadır, bu birlikteliğin gösterdikleri:

(a) "renal kompensasyonunun yeterliliği, baştan sona do-laşımın kompensasyonun indikatörüdür".

(b) Renal fonksiyonu koruyan tedaviler KY hastalarının klinik seyrini olumlu etkiler. Bu hususlar, tedavi rejimi verilirken akılda tutulması gereken önemli faktörlerdir. Kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçların "kompleks kokteyli", hastalığın klinik seyrinde olumsuz, renal fizyolojisi üzerinde ise anlamlı etkiler sergilemektedir vardır (*paradoks etki*).



ŞEKİL 19. GFR düzeyine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi
(Willenheimer R. Tailoring Heart Failure Therapy. Martin Dunitz. 2003, p.108).

KY Hastalarında Böbrek Yetersizliği Etiyolojisi ve Tedavisi

1. Yetersiz kalp debisi:

TEDAVİ: (a) Medikal tedaviyi optimize etmeli, (b) pulmoner arter kateterizasyonunu düşündürmek, (c) tedaviyi biçimlendirip inotropik destek düşündürmek.

2. İatrojenik (volum kaybı, azalmış arteriyel perfüzyon, nefrotoksik ilaçlar):

TEDAVİ: (a) Kontrollü sıvı verilmesi mantıklı olur, (b) diüretik ve/veya vazodilatör dozlarının azaltılması. (c) Nefrotoksik ilaçların kesilmesi.

3. İntrensek böbrek hastalığı:

TEDAVİ: (a) Diyabetik nefroskleroz ve diğer proteinürik durumlarda ACEİ veya ARB. (b) Destek tedavileri; yukarıdaki (1 ve 2'de) gibi böbrek fonksiyonu idame ettirmek için önlemler.

(Willenheimer R, Svedberg K. Tailoring Heart Failure Therapy. Martin Dunitz Publ. 2003, p. 107-41).

- KBH ve özellikle son-evre böbrek hastalığında, KY'ye gidişin üç anahtar yardımcısı: Basınç yüklenmesi (hipertansiyon), volum yüklenmesi ve kardiyomiopati.
- KBH, BNP düzeyini de etkilemektedir. Genellikle, *eGFR<60 ml/dk/1.73 m² olduğunda KY teşhisi için kullanılacak BNP sınır değeri 200 pg/ml olmalıdır.*

KBH (*eGFR<60 ml/dk/1.73 m²*) bulunmasının kötü klinik sonuçları öngördüğü iyi bilinmektedir. Hesaplanmış ve doğru GFR, düşük kalp debisine bağlı azalmış böbrek kan akımı sonucunda düşer. Bununla birlikte çok düşük kalp debisi bulunmayan birçok NHHA sınıf -II ve -III KY hastasında, renal bozuklukla ilişkili olarak derecelendirilmiş şekilde, yaşam beklentisinin düştüğü gösterilmiştir.

- KY ve KBH bulunanlarda kanıtlanmış ilgili tedavi seçenekleri: (a) Tolere edilebiliyorsa ACEİ veya ACEİ tolere edilemiyorsa ARB, (b) Beta blokerler, Aldosteron antagonistleri ve kulp-diüretiklerinin hepsi ile kombinasyon tedavisi.
- ACEİ ve ARB'lerin kullanımı ile ilgili uyarı:* Serum kreatininde belirgin yükselme ve akut renal yetersizlik gelişebilir; volum kaybı ve bilateral renal arter stenozu veya eşdeğeri (renal transplant alıcılarında unilateral renal stenozu) bulunması durumlarında daha yüksek olasılıkla meydana gelir.

RAAS'ı bloke etmek için tedavi başlanması için, sistolik kan basıncının stabil ve >90 mmHg üzerinde ve hastanın övolemik olması gerekir ve birlikte nefrotoksik ajanlar alınmaması tavsiye edilir.

Serum kreatininin kronik olarak yüksek olması durumunda bile, ACEİ/ARB'lerin, KBH hastalarında (ACEİ/ARB'ler ile glomerüler basıncın düşmesi ve kreatinin orta hafif derecede yükselmesine rağmen), son-evre böbrek hastalığı gelişme sıklığını azaltması ve yaşam beklentisini düzeltmesi, bu ilaçların oldukça olumlu ve hoş etkileridir.

- Yüksek kreatinin genel tedavi hatasıdır; bu sıklıkla, *eGFR 15 ml/dk/1.73 m²* düzeyindeki hastalarda ACEİ veya ARB kullanmaya teşebbüs etmekle gerçekleşmektedir.

Bu kreatinin düzeyindeki hastalarda ACEİ ve ARB'ler ile hiperkalemi gelişme sıklığı yüksek bulunmuştur, ayrıca son-evre böbrek hastalığı ve diyaliz seyrinin ise hızlandığı bildirilmiştir.

- Hali hazırda diyaliz tedavisindeki KY hastalarının tedavisine de özel olarak dikkat edilmelidir.

Genellikle kanıtlanmış KY tedavileri, kullanılabilir ve tolere edilebilir; düzenli ve kontrollü diyaliz ile volum yüklenmesinin kontrol edilmesi gerektiğinde birlikte kullanılmalıdır. Bu görüşte Karvedilol ek fayda sağlamıştır (JACC 2003;41:1438).

Ayrıca, son-evre böbrek hastalarında, KY ile yatırılanlarda ACEİ'leri kullanılması desteklenmektedir (J of Renin Angiotensin syst 2002;3:188).

- GFR'si bozulmuş akut dekompanse kalp yetersizliğinde, yükselmiş kreatinin, hastaneye yatırılan KY hastalarında pozitif inotropikler ve vazodilatörlerin

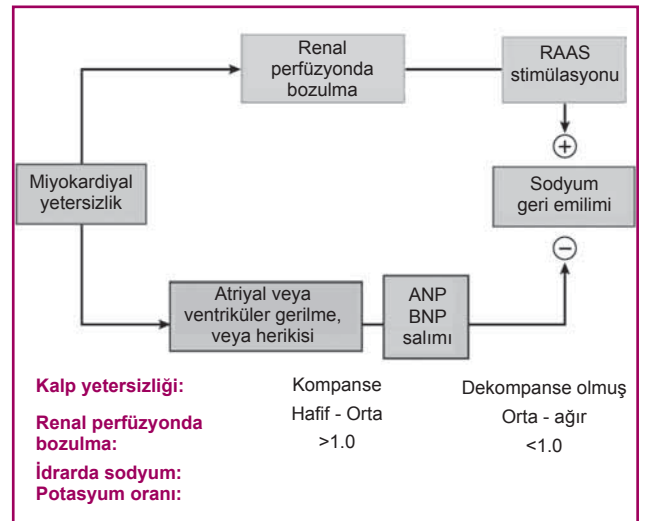
TABLO 12. Kronik böbrek hastalığı ve son-evre böbrek hastalığında, hipertansiyon, dislipidemi ve kalp yetersizliği, aritmilerin seçilmiş medikal tedavisinin ayarlanması

İlaç	Eliminasyon Yolu	eGFR (ml/dk/1.73 m²) (CrCl ml/dk)			Diyaliz Bağımlı
		90-60	60-30	<30	
Santral adrenerjik blokerler					
Clonidine	Renal				↓ Doz %50
Methyldopa	Renal	q.i.d.	q.i.d.	↓ t.i.d.	↓ b.i.d. veya qd
Angiotensin-Converting Enzyme İnhibitörleri (ACEİs)					
Captopril	Renal				↓ Doz %50
Enalapril	Hepatik			↓ Doz %25	↓ Doz %50
Lisinopril	Renal			↓ Doz %25	↓ Doz %50
Ramipril	Renal/GI			↓ Doz %75	↓ Doz %75
Benazepril	Renal			↓ Doz %25	↓ Doz %75
İnotropik Ajanlar					
Digoxin	Renal/nonrenal		↓ Doz %50	↓ Doz %50	↓ Doz %75; değiştir g.o.d.
Milrinone	Renal		↓ Doz %25	↓ Doz %50	↓ Doz %75
Antiaritmikler					
Disopyramide	Renal/hepatik	b.i.d.	b.i.d.	↓ qd	↓ q.o.d
Flecainide	Renal/hepatik				↓ Doz %25-50
Mexiletine	Renal/hepatik				↓ Doz %50-75
Procainamide	Renal/hepatik	q.i.d.	↓ t.i.d.	↓ b.i.d.	↓ b.i.d. veya qd
Dofetilide	Renal/nonrenal		↓ Doz %50	↓ Doz %75	<i>Kontraindike</i>
Beta Blokkerler					
Atenolol	Renal			↓ Doz %50	↓ Doz %75; ↓ q.o.d.
Sotalol	Renal			↓ Doz %50	↓ Doz %75
Diğerleri					
Verapamil	Hepatik				↓ Doz %50-75
Hydralazine		q.i.d.	↓ t.i.d.	↓ t.i.d.	↓ b.i.d.
Gemfibrozil	Renal			↓ Doz %50	↓ Doz %75
Nicotinic acid	Renal/hepatik			↓ Doz %25	↓ Doz %25
CrCl = creatinine clearance; eGFR = hesaplanmış GFR; GI = gastrointestinal; b.i.d = günde 2 defa, t.i.d. = Günde 3 defa; g.i.d = günde 4 defa; qd = günlük dozun 1/4'ü; g.o.d: dozun 1/4'ü gūnaşırn. CrCL: Kreatinin klirensi. (Braunwald's Heart Disease Saunders Elsevier. 2008, p. 2165)					

CrCl = creatinine clearance; eGFR = hesaplanmış GFR; GI = gastrointestinal; b.i.d = günde 2 defa, t.i.d. = Günde 3 defa; g.i.d = günde 4 defa; qd = günlük dozun 1/4'ü; g.o.d: dozun 1/4'ü gūnaşırı. CrCl: Kreatinin klirensi. (Braunwald's Heart Disease Saunders Elsevier. 2008, p. 2165)

en sık kullanılma sebebidir. Dobutaminin kısa dönemde olumlu sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Uzun dönemde ise aritmiler ve mortaliteyi artırmıştır. Aynı biçimde milrinonunda mortaliteyi düşürdüğü, aritmilere sebep olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile eGFR<45 ml/dk/1.73 m² olduğunda dozları düzeltilmelidir (**Tablo 12**). Bir başka seçenek; primer venodilatasyon ve natriürez etkileri olan intravenöz BNP (nesiritide) kullanılmıştır. Nesiritide, KBH'de böbrek fonksiyonları korunmuş olanlardakine eşit fayda sağlamıştır, İV nitrogliserine göre daha iyi bulunmuştur.

- İlerlemiş KY'de renal kan akımı azalmış ve GFR düşmüştür, sinucları; artmış proksimal su absorpsiyonu, nefronun tümüyle su atma kapasitesi azalmıştır. Daha ötesi, düşmüş etkili arteriyel kan volumu ADH salımı için uyarıdır, bu mekanizma su retansiyonunun kötüleşmesinde dominant rol oynar



ŞEKİL 20. Kombine kalp ve böbrek yetersizliğinde patofizyolojik süreçler. (N Engl J Med 2001;345: 1689).

(Şekil 20). Bu kötüleşmenin klinik bulguları; serum kreatinin ve BUN düzeylerinde yükselme, hiponatremi, volem retansiyonu ve aşırı “susuzluk” hissidir. Tedavinin amacı SV sistolik fonksiyonu düzeltmek olmalıdır, bu tabloda sıklıkla hastanede yatan hastalarda, intravenöz KY tedavileri başlanmalıdır (bakınız Bölüm 1.2). aşırı volem yüklenmesi ve diüretik rezistansında kısa veya sürekli veno-venöz ultrafiltrasyon uygulanabilir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KY TEDAVİSİ

Renal yetersizlik sadece kalp yetersizliğini etkilemekle kalmayıp, KY’nin etkin tedavilerinin verilmesini de engellemektedir, dolayısı renal yetersizliği bulunan KY hastasının tedavisi çoğunlukla istenilen standarta ulaşmamaktadır (Tablo 12). Uygulanabilen tedavi unsurlarının ise etkinliği renal yetersizliği olmayanlara göre değişebilir; ilaçların istenilen doza ulaşamaması ve artmış yan etki profilinden dolayı. Bundan dolayı renal yetersizlikte KY tedavisi dikkatle seçilip, tedavi unsurları iyi belirlenmelidir (Tablo 13).

Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri

ACE inhibitörleri kalp yetersizliği tedavisinin köşe-taşlarıdır. Plasebo kontrollü 34 KY çalışmasının metaanalizinde; ACE inhibitörleri ile mortalite %23, hastaneye yatış veya ölüm %35, vefatal/nonfatal miyokard infarktüsü (toplanmış) %20 azalmıştır (JAMA 1995;273:1450-5).

Bu çarpıcı faydalarına rağmen (daha on yıl öncesine kadar) sistolik SV disfonksiyonu bulunan birçok hastaya ACEİ verilmemiştir (Arch Intern Med 1996;156 669-73). Sistolik SV disfonksiyonunda KY’de yetersiz ACEİ verilmesinin tanımlanabilen en sık sebebi böbrek yetersizliğidir.

Böbrek yetersizliğinde ACEİ’lerin az kullanılmasının sorumlusu bu ilaçların güvenliği ve etkinliği ile ilgilidir.

Çalışmalarda böbrek yetersizliğinde ACEİ’lerin faydası böbrek fonksiyonları normal olanlardaki gibi açık ve tartışmasız iyi saptanamamıştır. Çünkü bu çalışmaların çoğunda, serum kreatinini 177-221 micromol/l (2-2.5 mg/dl) bulunan hastalar dışlanmıştır.

SOLVD çalışmasında ACEİ’lerin semptomatik ve asemptomatik SV sistolik disfonksiyonunun herikis-

TABLO 13. Kalp yetersizliği tedavisine böbrek yetersizliğinin etkisi

İlaçların Sınıfı	Gösterilen KY Faydası	KY ve BY’de Fayda	BY ve KY’de Doz Tavsiyesi	Öneriler
ACEİ’ler	+++	Hafif BY hastalarında bazı kanıtlar	Düşük dozda başlayıp, potasyum ve böbrek fonksiyonu takibi ile yavaşça dozu artırılmalı	Özellikle proteinürik durumlar, diyabetik nefropati ve hipertansif nefropati
ARB’ler	++	Kanıt yok	ACEİ’ler gibi	ACEİ’lere göre fazla avantajı yok
Beta blokerler	+++	Kısıtlı bilgi var	BY olmayanlardaki gibi kullanılır (aynı dozda)	Atenol ve böbrekten metabolize olan diğer ajanlar yasaklanmalı. Karvedilol ve Metoprolol primer olarak karaciğerde metabolize edilmektedir
Diüretikler	Kanıt yok	Kanıt yok	BY hastalarında daha yüksek dozlar veya tiyazidler ile kombine edilmesi gerekebilir	ACEİ/ARB’ler ile dikkatle kullanılmalı. Dehidratasyon önlenmeli
Digoksin	++	–	BT’de tavsiye edilmemektedir	DIG çalışmasında mortalite faydası olmadı. BY’de kullanımı için doz ayarlanmalı
Spironolakton	+	Kanıt yok	BY hastalarında dikkatli kullanılmalı, serum potasyum düzeyi dikkatle takip edilmeli	RALES çalışmasında serum kreatinini >2.5 mg/dl olan hastalar dışlanmıştır

(+): Randomize çalışmalarda kanıtlanmıştır, (-): Zararlı, (BY): Böbrek yetersizliği, (KY): Kalp yetersizliği.

(Willenheimer R, Swedberg K. Tailoring Heart Failure Therapy. Martin Dunitz Publ. 2003. p. 117)

de faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma verilerinden böbrek yetersizliği ile ilgili çıkarılan sonuçlar biraz kısıtlıdır, çünkü çalışma hastalarının sadece %16'sında gelişte serum kreatinini 1.5 mg/dl'nin üzerinde idi ve sadece %2'de 2.0 mg/dl üstünde bulunmuştur.

Bununla birlikte, hastaların %32'de öngörölmüş GFR < 60 ml/dk/1.73 m² olup, sadece %36 hastada öngörülen GFR >75 ml/dk/1.73 m² bulunmuştur. Buna rağmen, KBY'li hastalarda ACEİ'lerin faydalı etkilerini gösteren biçimsel altgrup analizi yoktur.

Bu çalışmada konuya atıf yapacak yegane yorum: Hastaların büyük bölümünde çeşitli derecelerde böbrek yetersizliği vardı ve buna rağmen toplam hasta grubunda ACEİ'lerin anlamlı faydaları olmuştur (*JACC* 2001; 38: 957-61, *JACC* 2000;35: 681-9).

- ACEİ'lerin, böbrek yetersizlikli KY hastalarında mortalite faydasına ilave diğer potansiyel faydaları: KY tedavisinin en önemli hedefleri, SV disfonksiyonunun progresyonunu inhibe etmek, yavaşlatmak veya geriletmek olmuştur.

HOPE çalışmasında, ACEİ Ramiprilin, ateroskleroz veya ateroskleroza predispozisyonu (diyabet ve en az bir ilave risk faktörü) olanlarda kardiyovasküler olaylara etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçları: ACEİ ile toplanmış primer sonlanma noktası (kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya inme) anlamlı %22 azalmıştır.

ACEİ tedavisi ile kardiyovasküler olayların anlamlı azalması, diyabetin komplikasyonlarının %16 azalmasından sonra, KY riskinin %23 düşmesi sürpriz değildir.

- HOPE hastalarının sonradan yapılan analizinde Ramiprilin faydalı etkisinin böbrek yetersizliği hastalarında da devam ettiği gösterilmiştir.

Çalışmada hafif böbrek yetersizliği (serum kreatinin en az 1.4 mg/dl) bulunan hastalar normal renal fonksiyonlular ile mukayese edilmiştir. Toplanmış primer sonlanma noktası sıklığı, böbrek yetersizliğinde anlamlı daha yüksek bulunmuştur (%22.2'ye karşı %15.1), bu serum kreatinin düzeyleri ile yükselmiştir. Bununla birlikte, Ramipril böbrek yetersizliği olan veya olmayanlarda benzer risk azalması ile de ilişkili bulunmuştur.

Daha ağır böbrek yetersizliğinde, bu büyüklükte faydanın (kardiyovasküler olayları önlemek) ACEİ ile elde edilip edilemeyeceği bilinmemektedir (*Ann Int Med* 2001;134:629-36).

Buna rağmen ACEİ'lerin böbrek hastalığının progresyonunu inhibe ettiğine dair kanıtlar vardır, ACEİ'lerin kalp hastalarında büyük faydası olacağı düşünülen özelliği; böbrek bozukluğunun şiddeti ve sonraki morbidite ve mortalite arasındaki güçlü ilişkiyi gösterir.

ACEİ'ler, tip-2 diyabetik nefropati ve diğer protei-nürük durumlarda (hipertansiyon olsun olmasın) stan-

dart tedavidir. Faydalı etkileri böbrek fibrozuna götüren proteinürünün azalması ile ilişkilidir. Glomerüler permeabilite artışını böbrek hasarı yönetmektedir, intravasküler proteinlerin "tübüler tipte kaçığına" neden olmaktadır. Bu proteinlerin tübüler hücreler tarafından yutulması eninde sonunda progressif fibroz ve renal disfonksiyona götürecektir proinflatuar cevabı başlatır. Bu sürecin finalinin ortak yolunda anjiyotensinin yönettiği TBGF-beta (transforming growth faktör beta) stimülasyonu tanımlanmıştır. ACEİ'ler TBGF-beta üretimini inhibe ederek proteinüri ve mezengial interstisyel matriks genleşmesini azaltır. ACEİ tedavisi ile TBGF-beta1 düzeyinin %14 düştüğü (plasebo ile %11 artışının tersine) gösterilmiştir. Daha ötesi, 6 aydaki TBGF-beta düzeyleri ile 2 yıldaki GFR düşüşü arasında kantitatif ters ilişki bulunmuştur.

Ancak olayın bir başka boyutu; ACEİ'lerin idrarda protein atılım oranını azaltması ile GFR'deki progressif düşüşü etkili olarak kısıtlanır. Şayet tedavi yeterli süre uzatılmışsa, ağır hastalığı olanlarda bile GFR düşüşü etkili olarak durdurulur veya geriye döndürülebilir (*Ann Rev Med* 2000;51: 315-27).

- ACEİ'lerin kalp yetersizliğinde güvenli kullanımı ile ilgili; tedavi başlandıktan sonra serum kreatinininde yükselme görülmesi nadir değildir. Bu, glomerüller hidrostatik basınç ve GFR'deki düşüş ve düşük arteriyel perfüzyon basıncı ile ilişkilidir. Bu durum aynı şekilde sürdürülen tedavi ile sıklıkla stabilize olur; renovasküler (afferent arterioler) rezistanstaki düşüş GFR'deki düşüşün üstesinden gelir ve stabil böbrek kan akımı ve fonksiyonunun sağlanmasına yardım eder. Olguların çoğunda, ACEİ'lerin neden olduğu kreatinin artışı, böbreğin progressif yapısal hasarını göstermez, en önemli ilacın kesilmesi ile sıklıkla reversibldir. Böylece kreatininin %30 yükselmesi kabul edilebilir düşünölmektedir ve hastaların çoğunda tedavinin kesilmesi için haklı bir neden değildir.

- ACEİ tedavisi ile hastaların %5'de böbrek fonksiyonunda kötüleşme gelişebilir; bunların büyük bölümü yakın gözlem ve diüretik dozunun düzeltilmesi ile tedavi edilebilir. İlave olarak, arteriyel kan basıncı veya renal fonksiyonu etkileyen diğer ajanlar (NSAİ'ler ve diğer nefrotoksik ilaçlar; KY'de ACEİ'ler ile serum kreatinin yükselmesinden kaygı duyulunca düşünölmelidir) kesilmelidir.

Bu hastaların çok az bir bölümünde bilateral renal arter stenozu bulunabilir, bu durum ACEİ'lerin renal etkisine belirgin duyarlıdır. Bu olgularda, böbrek fonksiyonunda hızlı ve ağır kötüleşme meydana gelebilir, ACEİ tedavisinin acilen kesilmesi gerekir.

KY'de ACEİ Kullanımı ile İlgili Genel Tavsiyelerimiz

® **Aşağıdaki faktörler esas alındığında;** klinik pratikte, serum kreatinini <2.5 mg/dl olan tüm KY hastalarında ACEİ kullanılmalıdır.

- Serum kreatinin düzeyi 3.0 mg/dl'ye kadar ACEİ kullanılması düşünülmelidir.
- Serum kreatininde %30'a kadar artış hastaların çoğunda kabul edilebilirdir (başlama düzeyine bağlı olarak). Kreatinini bazal düzeyden daha fazla yükselen hastalarda daha çok dikkat edilmelidir.
- Her zaman olduğu gibi, ACEİ'ler düşük dozlarda başlanmalı ve yavaşça yukarıya doğru titre edilmelidir. Zemindeki böbrek bozukluğunun derecesine uygun olarak başlama dozu ve titrasyon hızının her ikisinde değiştirilebilir.
- Böbrek fonksiyonu ve serum potasyumu düzeylerinin ölçülmesi sıklıkla uygulanmalıdır.
- Potasyum desteğinin dozu (potasyum-tutucu diüretikler, potasyum tabletler), serum potasyum düzeyini normal değerlerde tutacak şekilde ayarlanmalıdır.

Önemli nokta: KY hastalarında böbrek yetersizliği, ACEİ verildiğinde hiperkalemi gelişme eğilimini artırır. Bu oluşunca (serum potasyum düzeyi ≥ 5.6 mmol/l'de [mEq/L] kalmışsa ACEİ'ler azaltılmalı veya kesilmelidir.

ACEİ intoleransı olan hastalarda (rahatsız edici öksürük, anjiyoödem, veya hipotansiyon) alternatif vazodilatör tedavi düşünülmelidir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri ve ACE İnhibitörleri Tedavisine Diğer Alternatifler

Teorik olarak faydası, RAAS'ı reseptörler düzeyinde bloke eden anjiyotensin tip-1 reseptörleri blokerleri (ARB'ler), "**ACE-kaçış**" fenomenini önleyerek anjiyotensin-II'nin etkilerinden daha tam bir korunma sağlar, bradikinin yıkımından inhibisyonuna bağlı ACEİ'lerin istenmeyen yan etkileri de yoktur (öksürük). ARB'ler ile ACEİ'lere göre daha düşük olasılıkla böbrek fonksiyonunda kötüleşmeye sebep olur (**ELITE** çalışması).

Bu çalışmada yaşlı SV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY hastalarında (≥ 65 yaşında, kaptopril/losartan) serum kreatininde sürekli yükselme (en az 0.3 mg/dl) insidensi benzer bulunmuştur. Her iki grupta hastaların %2'den azı 48 haftalık takip sırasında nöbrek disfonksiyonuna bağlı tedaviyi kesmiştir. Serum potasyum düzeyinde tedavi süresince devamlı artış (bazalin üzerinde ≥ 0.5 mmol/l) kaptoprille daha fazla görülmüştür (%22.7 ve %18.8). Bununla birlikte, benzer daha büyük hasta grubu bulunan **ELITE -II** çalışmasının (≥ 60 yaş KY, kaptopril/losartan) sonuçları dikkate alındığında; losartan kaptoprile kıyasla ek klinik faydalar sağlamadan

böbrek fonksiyonuna benzer etki göstermiştir. Sonuçta, ARB'lerin sistolik SV disfonksiyonunda kullanımı ACEİ intoleransı (öksürük, anjiyoödem gibi) olan hastalara saklanmalıdır.

Son çalışmaların birkaçında, tip-2 diyabet ve böbrek yetersizliği olan hastalarda, son-evre böbrek hastalığına progresyonu yavaşlattığından ARB kullanılması desteklenmiştir. Bununla ilgili, ARB'lerin ACEİ'lere göre herhangi bir avantajının varlığı halen belirsizdir.

ValHeFT çalışmasında, KY hastalarının tedavisinde ACEİ ve ARB tedavilerinin kombinasyonunun etkileri değerlendirilmiştir; mortalite ve morbiditenin kombine edilmiş riskinin, kombine tedavi ile anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (primer olarak KY ile hastaneye yatış %27 azaldı). Bununla birlikte beta bloker de alan üçlü kombinasyon kullanılan altgrup hastalarında yüksek mortalite bulunmuştur. Böbrek yetersizlikli KY hastalarında ise ARB ve ACEİ kombinasyonu değerlendirilmemiştir. Ancak, bu kombinasyon, böbrek fonksiyonu ve potasyum retansiyonu üzerindeki olası yan etkilerinden dolayı günümüzde seçilmiş hastalar hariç tavsiye edilmemektedir (Bakınız Bölüm 1.2). **Val-HeFT**'de ACEİ almayan %7 hastada Valsartan mortalite ve morbiditenin her ikisini de anlamlı düşürmüştür.

Böbrek yetersizlikli KY hastalarında ACEİ veya ARB tedavisi ile böbrek fonksiyonu dramatik kötüleşen veya hiperkalemi gelişenlerde alternatif tedavi seçenekleri: İsosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonunun anlamlı nefrotoksisitesi yoktur, bu hastalara verilmesi oldukça uygundur. **V-HeFT-I**'de, bu kombinasyon prazosin ve plaseboya göre yaşam beklentisini düzeltmiştir. Bu kombinasyon arteriyel kan basıncını düşürerek, bazı hastalarda böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine sebep olabilir. **V-HeFT-II**'de Enalapril, hidralazin nitrat kombinasyonuna kıyasla KY hastalarında mortaliteyi anlamlı düşürmüştür. Dolayısı ile bu seçenek böbrek fonksiyonu ağır derecede bozulmuş (kreatinin ≥ 3.0 mg/dl) hastalara saklanmalıdır.

- Şayet hastanın böbrek hastalığı dialize doğru ilerliyorsa, bu durumda ACEİ veya ARB tedavisinin yeniden sağlanması yavsiye edilmektedir (*Willenheimer R, Svedberg K. Tailoring Heart Failure Therapy. Martin Dunitz Publ. 2003.p. 112*).

Diüretikler: Kalp yetersizliği hastalarında su ve tuz retansiyonunun tedavisinde kullanılan en etkili ajanlar kulp-diüretikleridir. KY hastalarında böbrek yetersizliği olsun olmasın bunların etkilerini değerlendiren bir klinik çalışma yoktur. Dolayısı ile bunların kullanımına halen devam edilmesinin nedeni klinik deneyimlere dayanan yaygın kanıtlar ve güvendir (veya inanç).

Böbrek yetersizliği olan KY hastalarında diüretik kullanımı ile ilgili en sıkıntılı sorun “*diüretik rezistansı*” gelişmesidir. Bu durumda hasta daha önceden etkili olan diüretik tedavisine kötü cevap verir. Diüretik rezistansı meydana gelince buna katkısı olan sebepler gözden geçirilmelidir.

- Bunlar; böbrek yetersizliğinin derecesi, nefrotik sendrom bulunması ve hipoalbuminemisinin şiddeti, sodyum ve su alımının derecesi, barsak ödeme sekonder bozulmuş diüretik absorpsiyonu, ve etkili dolaşım volumunu onarmak için harekete geçen karşı-düzenleyici mekanizmalar (başta RAAS aktivasyonu).
- Diüretik rezistansı gelişen hastada böbrek yetersizliği kanıtı vardır. Bunun sebebi, anormal böbrek fonksiyonu sonucunda, su ve tuz absorpsiyonunun inhibe edildiği tübüler sıvıya diüretiğin sekresyonunun olmamasıdır (*Hatırlatma*: Kulp-diüretikleri tübüler epitelin lumen yüzü ile temas ederek etki gösterir). Kulp-diüretiği dozunun sıklığı artırılarak nadiren bu problem çözülebilir; bu protokolle tekrarlayan tedavi-altı dozlarda diüretiğin tubulusa verilmesi sağlanır.

Böbrek yetersizlikli KY hastası, yüksek dozda kulp-diüretiğine rağmen konjestif semptomları devam eden ve yetersiz diürezisi olanlardır, kulp-diüretiğine tiyazid eklenmesine sıklıkla cevap verir. Bu yaklaşımın mantığı tiyazidlerin kulp-diüretiklerinin etkili olduğu nefronun distal bölgesi üzerinde (daha proksimal tubulusta) etki göstermesidir (“*ardışık etkili*” diüretik tedavi). Diüretiğe refrakter bu hastalarda kulp-diüretiğine, günde bir veya iki defa 2.5-5 mg metalozon ilave edilmesi tavsiye edilmektedir.

- Böbrek yetersizlikli kötüleşen KY hastalarında, diüretik rezistansı düşük kalp debisi ve azalmış arteriyel perfüzyona bağlıdır. Bu hastalarda; böbreğe yeterli kan akımını ve basıncı sağlamak için inotropik tedavi gerekebilir (düşük dozlarda İV dopamin veya optimal dozda İV dobutamin). Bu yaklaşım sıklıkla diüretik cevabını onarır. Övolemik bir kere sağlandıktan sonra, inotropik ajan kesilebilir.

Tüm bu girişimlere rağmen hastada yeterli diürez elde edilememişse, diyaliz tek başvurulacak yerdir (hipervolemide, klasik hemodiyaliz öncesinde hemofiltrasyon denenebilir (bakınız, Bölüm 1.2).

- KY ile böbrek yetersizliği bulunan hasta sıklıkla aşırı-diürez ile ilişkili bulunan sorunlara duyarlıdır. Kontrolsüz aşırı diüreze bağlı SV dolum basıncı optimal düzeyin altına düşünce, bu hastalarda GFR ve kan basıncı düşer, sonuçta azotemi kötüleşir. Bu durum sıklıkla diüretiğin durdurulması ile, beklenmeyen sonuçlara götürür (pulmoner ödem ve konjesyon). Ayrıca, “gereksizce” beta bloker ve ACEİ tedavilerin kesilmesi veya suboptimal dozlara inilmesine sebep olabilir. Aşırı-diürez sonucunda, RAAS ve SSS’i daha

fazla aktive olması mevcut acil durum ve uzun-dönem prognoz kötü etkilenecektir. *Bu noktada; yeterli diürez ve optimal SV dolum basıncı arasındaki optimal dengenin sağlanması özellikle önemlidir(!!!):*

- Bunun başlangıçta sağlanabilmesi güç olabilir, çünkü bazı hastalarda GFR’yi destekleyebilmesi için normal düzey aralığının üzerinde intravasküler volüme ihtiyaç vardır (sebepleri; intravasküler yatağın daralması, artmış ekstrasvasküler volüm ve azalmış efektif dolaşan kan volumu, uzamış sistemik dolaşım zamanı).
- Bu hastalarda sıklıkla optimal volüm durumu deneme ve yanılma ile belirlenebilir; daha sonra yükselen böbrek fonksiyon testlerine karşı diüretik dozu da titre edilmelidir.

Deneysel yaklaşım işe yaramıyorsa, tedaviyi optimize etmek için sağ kalp kateterizasyonu ile SV dolum basıncı (pulmoner kapiller uç basıncı) ölçülmelidir. Dolum basınçları ve kalp debisinin direk ölçümü sorunu daha açık şekilde ortaya koyar; çok düşük kalp debisi bu durumda azotemi ve hipotansiyona yol açmadan; yeterli diürez sağlamak için geçici İV inotropik kullanımı gerekebilir.

Digoksin: Digoksin ve ilişkili bileşikler KY’nin en eski tedavi modelidir. Bu sınıftan en sık kullanılan ilaç digoksindir, hastaların çoğunluğunda iyi tolere edilmekte olup güvenli bir ilaçtır. Kalp yetersizliğinde digoksinin kesilmesi sonucunda semptomların arttığı, egzersiz kapasitesinin ise düştüğü ve KY ile hastaneye yatışın sıklığı gösterilmiştir, ancak yaşam beklentisini kötü etkilememiştir (**RADIANCE**).

Digoksin böbrekten atıldığından, toksisitesinin çoğunluğu KY ile böbrek yetersizliği olan hastalarda meydana gelmektedir; bundan dolayı bu hastalarda kullanılacak doz; standart dozun (0.25 mg) %50-75 azaltılması gerekir.

- *İlerlemiş böbrek yetersizliği hastalarında genellikle haftada üç defa 0.125 mg verilebilir.*

KY’li böbrek yetersizliği hastalarında kan düzeyinin daha sık izlenmesi tavsiye edilmiştir.

- Yaşam beklentisine digoksin tedavisinin faydası olmadığından; KY’li böbrek yetersizliği hastasında digoksin kullanımı; standart tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalara veya atriyal fibrilasyonun hızını kontrol etmek için saklanmalıdır.
- Daha ötesi, böbrek yetersizlikli KY hastasında Bb kullanımını kısıtlayan bradikardiye katkısı oluyor-

sa, digoksin kesilmesi ve eşiğinin (kan düzeyi < 0.6-1.2 ng/ml) düşük tutulması tavsiye edilmektedir; KY'nin yaşam beklentisinde Bb'lerin kanıtlanmış çok-yönlü faydalarından dolayı ve bunların daha etkin dozda kullanılabilmesi nedeniyle digoksin kesilerek, kalp hızının Bb için daha güvenli düzeye çıkması sağlanmalıdır.

Beta blokerler: Birçok çalışmada binlerce KY hastasında Bb'lerin benzer şekilde klinik önemli faydaları gösterilmiştir. Bb'ler mortaliteyi %35 azaltmış, bu fayda; ACEİ'ler ile sağlanan faydaya (Bb kombinasyonu) %20-25 eklenmiştir ("*ACEİ faydasından bağımsız ve sinerjik Bb faydası*").

- Günümüzde Bb'ler, stabil NYHA sınıf II - III KY hastalarında standart tedavidir. Bu tedaviler daha ilerlemiş KY hastalarında da faydalı olabilir.

Klinik çalışmalarda, KY hastalarında Bb kullanımı; sadece normal böbrek fonksiyonu veya hafif böbrek yetersizliği bulunan hastalara doğru (onlarla sınırlı) kuvvetle çarpıtılmıştır. Bununla birlikte kronik böbrek yetersizliği bulunması yükselmiş plazma katekolamin düzeyleri ile birlikte; bu ilişki, bu hasta grubunda Bb'lerin daha etkili olması gerektiğini işaret etmektedir. Yakın çalışma sonuçları beta blokajın KY'li böbrek yetersizliği hastalarındaki faydasını desteklemiştir. Hemodiyalizdeki NYHA sınıf II - III KY hastalarında, geleneksel tedaviye Karvedilol ilave edilmesi SV fonksiyonunda düzelme, SV volumlarında azalma ve hastanın klinik durumunda belirgin düzelme sağlamıştır, Bb tedavisinden 6 ay sonra tüm klinik veriler istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ve bu etki 1 yıllık takipte sabit kalmıştır (JACC 2001;37: 407-11).

- Böbrek yetersizliğinde Bb kullanımında esasen dikkat edilmesi gereken nokta;** seçilecek ilacın metabolizması ve eliminasyon yolunun bilinmesidir.
- Atenolol, böbrekten atıldığından böbrek yetersizliğinde birikme eğilimi gösterir, bundan dolayı istenmeyen yan etkileri önlemek için dikkatli kullanılmalıdır.
- Metoprolol, ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilmektedir, böbrek yetersizliğinde doz düzeltilmesi gerekmemektedir.
- Karvedilol, yakın zamanda kronik böbrek yetersizliği (GFR <30 ml/dk veya daha az) ve hipertansif hastalarda karvedilolun farmakodinamiği çalışılmıştır. KY'de farmakodinamiğinin çok az değiştiği bildirilmiştir. Karvedilol karaciğerde metabolize edilmekte ve dozunun %2'den azı böbrekten atılmaktadır. Bundan dolayı, orta-ağır böbrek yetersizliğinde karvedilol dozunun değiştirilmemesi desteklenmektedir (J Clin Pharmacol 1999;55: 269-77).

- Bisoprolol, karaciğerde metabolize olup böbrekten atılmaktadır. Böbrek yetersizliğine bağlı doz düzeltilmesi gerekir.

Spironolakton: Rekabete-dayanan Aldosteron reseptör antagonisti spironolakton NYHS sınıf - III - IV semptomları olan düşük EF'li ağır KY'de yaşam beklentisini düzeltmiştir. Spironolakton karaciğerden metabolize edilmekte ve yarılanma ömrü 12-36 saat olup böbrek yetersizliğinde değişmemektedir. Ancak, potasyum homeostazına karışması, hayati-tehlikesi olan hiperkalemi ile birlikte; özellikle böbrek yetersizliğinde ve ACEİ tedavisi ile birlikte kullanıldığında.

- Günümüzde, serum kreatinin klirensi <30 ml/dk veya potasyum düzeyi yüksek olup da halihazırda ACEİ alanlarda tavsiye edilmemektedir. Şayet hastanın hafif böbrek yetersizliği var ve spironolakton başlanmışsa, KY'nin olağan monitorizasyonunda dahi serum potasyum ve kreatinini daha dikkatle ve yakından izlenmelidir.

Kronik Dializ Hastalarında Kronik KY'nin Tedavisi

Kronik diyalizdeki KY hastaları klinisyenler için özel bir durum yaratmaktadır. Diyalize başlanan hastalarda KY'nin ciddiyeti erken mortalitenin bağımsız öngörenidir. Buna karşılık diyaliz başlanan son-evre böbrek hastalarında diyalize başladıktan sonra SV fonksiyonunun tüm parametrelerinin düzeldiği bildirilmiştir. Ayrıca diyaliz tedavisi ile hastaların volum ve elektrolit durumlarının diyalizden çok hassas şekilde ayarlanabildiği sanılmaktadır.

- Bununla birlikte, hemodiyaliz sırasında meydana gelen volum ve elektrolitlerdeki hızlı yer değiştirmeyi, SV sistolik disfonksiyonlu hastalar sıklıkla iyi tolere edemez.

Diyalizin neden olduğu hipotansiyon, aritmiler ve hatta hipoksi bildirilmiştir.

(a) Sistemik hipotansiyon, özellikle hemodiyalize gidenlerde intravasküler volumun hızla uzaklaştırılması sonucudur. Diğer olası faktörler; altta yatan otonomik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve birlikte kullanılan antihipertansif ilaç tedavileridir.

- Diyalize başlamadan 4-6 saat önce antihipertansif ilaçların durdurulması sonraki sorunun önlenmesine yardımcı olur.
- İlave tedbirler; diyaliz süresini uzatmak; aşırı ultra-filtrasyona engel olmak; diyaliz aralarında hastanın sıvı artışına (fazla sıvı çekmemek, dengenin pozitif bırakılması) mücadele etmektir.
- Düşük doz non-selektif beta blokerlerin kullanılması endojen katekolaminler ile alfa-reseptörlerin-yönettiği vazokonstriksiyonu rakipsiz güçlendirir, bu tabloda önerilmektedir.

(b) Hemodiyaliz hastalarında bazen rastlanan başka problem de; arterio-venöz fistülden geçen artmış kan akımına bağlı Yüksek-debili kalp yetersizliği gelişmesidir. Bu oluşunca, fistülün gözden geçirilip düzeltilmeli ve peritoneal diyaliz düşünülmeli veya bir diğer seçenek böbrek transplantasyonu gözden geçirilmelidir.

(c) Geçmişte diyaliz membranları ile ilişkilendirilmiş komplikasyonlar görülmüştür; kompleman aktivasyonunun diyalizin yol açtığı hipoksiye ("*cuproaphane*" membranlar), ve ACEİ alanlarda anafaktoid reaksiyonlara ("*polyacrylonitrile AN69*" membranlar) neden olduğu gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar biyolojik-uyumlu membranların kullanılması ile atlatılmıştır.

Böbrek Transplantasyonunun Kardiyovasküler Sonuçları

Böbrek transplantasyonuna giden KY hastalarında kardiyak fonksiyonun düzeldiğini gösteren kısıtlı sayıda veri bildirilmiştir; 4 hastada sistolik KY hastalarında (NYHA III - IV) EF yükselmiş (%43'den 69'a), KY semptomları azalmıştır (Bunların tümü 31-56 yaşında genç noniskemik kardiyomiopati hastalardır). İlginç olarak yeterli diyalitik tedaviye rağmen transplantasyon öncesi SV disfonksiyonu ve KY semptomları devam etmiştir. Anlamı: Bu bulgu yeterli diyalize rağmen kardiyak fonksiyonu kötü etkileyen faktörlerin sürmesini göstermektedir. Ancak, bazı noniskemik kardiyomiopati hastalarında böbrek transplantasyonu kardiyak performansta düzelmeye ve semptomlarda azalmaya yol açabilir (*Ann Int Med* 1989;111:635-40).

Kombine edilmiş Kalp-böbrek transplantları deneyiminde, allograft reddi tekli transplant grubuna göre daha fazla düzelmiştir (*Curr Opin Cardiol* 1999;14: 121-5).

Kalp yetersizliğinde böbrek yetersizliği bulunması kötü ve istenmeyen bir bulgudur; kötü prognoz ile ilişkili olup tedavi kararını zorlaştırabilir.

Birlikte böbrek yetersizliği bulunan kalp yetersizliği hastasını değerlendirirken aşağıdaki önemli noktalar dikkatle tayin edilmelidir:

1. Bazal böbrek fonksiyonu ne?
2. Böbrek disfonksiyonunda yakın zamanda kötüleşme oldumu? Şayet olmuşsa; reversibl veya irreversibl sebeplerin hangisine bağlı gelişmiştir.
3. Böbrek fonksiyonunu kötü etkileyen altta yatan komorbidler tedavi edildi mi?
4. Böbrek yetersizliği iyatrojenik mi? Bu durum düzeltilebilir mi?
5. Böbrek veya kardiyak disfonksiyonun kötüleşmesi ne neden olabilecek risk faktörleri var mı? Var ise, bu risk faktörleri değiştirilebilir mi?
6. Kalp yetersizliği tedavisinin bozulmasını gerektirmeyecek ve böbrek hasarını en aza indirecek önlemler nelerdir.

Son-evre böbrek hastalarında kardiyovasküler bakımı düzelten tedavi girişimleri:

- Vucut ağırlığını $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ de sürdürmek; metabolik sendrom ve diyabeti düzeltir.
- Düşük sodyum alımı kan basıncını düşürür kan basıncını ilaçlara daha duyarlı duruma getirir, diyaliz seansları arasında volum retansiyonunu azaltır.
- Günde bir defa oral yolla Aspirin 81 mg veya aspirin toleransı varsa klopidogrel 75 mg; AMİ veya inmeye karşı primer korunma sağlar.
- Lipid kontrolü (diyet, statin, fibrat, niyasin, diğerleri); -LDL-K <100 mg/dl, Trigliserid <150 mg/dl, HDL-K >50 mg/dl: Mİ, inme ve kardiyovasküler ölümün primer korunması ve muhtemelen KBY progresyonunu azaltabilir.
- Sistolik kan basıncı hedefini <130 mmHg (optimal <120 mmHg)'da kontrol etmek için *RAAS'ı bloke eden ajanlar, beta blokerler, bunlara eklenen diğer ajanlar*: AMİ, inme, kalp yetersizliği ve kardiyovasküler ölümden primer korunma; peritoneal diyaliz hastalarında rezidüel idrar volumunun korunması; sol ventrikül hipertrofinin azaltılması; Subklinik kardiyak iskemi için tedavi verilmesi faydalı ve gerekli olabilir (Mantıklı yaklaşım).
- Diyabette kan şekerinin kontrol edilmesi; AMİ, inme ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltır, nefropati/retinopatide kötüleşme gelişimi de azalabilir.
- Homosisteyini düşürmek (-Folik asit, Vitamin -B6 ve B12 kullanımı); AMİ, inme ve kardiyovasküler ölüm riskini muhtemelen düşürür.

(Braunwald's Heart Disease. Saunders. Eight edition. 2008. p. 2167)

Böbrek yetersizliğinde kalp yetersizliği tedavisi prensipleri: (a) Böbrek fonksiyonunu kötüleştiren (hipoperfüzyon ve hipovolemi sonucunda) ilaçlar üzerindeki dikkat artırılmalı, (b) uygun ilaç seçimi ve doze edilmesi (Tablo 12), (c) daha sık laboratuvar ve klinik takip gereklidir.

Renal Fonksiyon ve Aritmiler

Üremi, hiperkalemi, asidoz ve kalsiyum-fosfor dengesi bozukluğu gibi faktörlerin hepsi atriyal ve ventriküler aritmilerin yüksek sıklıkta görülmesinden sorumludur. Sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu ve kapak hastalığı bunlarla birlikte artırmaya zemin hazırlamaktadır. Neredeyse tüm aritmiler (bradikardiler, AV-bloklar dahil) KBH'da yüksek oranda bildirilmiştir. Pratik tedavi için uyarı: Digoksin, sotalol, prokayinamid dahil kullanılacak tüm antiaritmiklerin dozları ayarlanmalıdır (Tablo 12).

- KBH ve son-evre böbrek hastalığı ile ilgili; ventriküler fibrilasyon eşliğinin yükselmesine sebep olabilir, İCD yetersizliği meydana gelebilir.

2009-AHA/ACC Kalp Yetersizliği Kılavuzu Tavsiyeleri

- Serum kreatinin düzeyi >5 mg/dL olanlarda sıvı rensiyonunu kontrol edebilmek ve üremi riskini en aza indirmek için hemofiltrasyon veya diyaliz gerekebilir, bu yaklaşım ayrıca hastaların rutin kullanılan tedavilere cevaplarını ve onları tolere edebilmelerini sağlar.
- KY hastaları hafif-orta derecedeki renal fonksiyon bozulmasını tolere edebilir, bunlarda üre ve kreatinin düzeyleri klinik olarak anlamsızdır, KY progresyonunu önleyen faydalı ilaçların kesilmesini gerektirmez. Ancak serum kreatinin 3 mg/dL/yi aşınca, bulunan renal yetersizlik kanıtlanmış KY tedavilerinin etkinlik ve kullanımını net olarak kısıtlar.

KARDİYORENAL SENDROM

Hastaneye yatırılan hastaların büyük bölümünde çeşitli derecelerde kalp ve böbrek disfonksiyonu vardır. Bu iki organdan birinin primer hastalığı sonucu, diğerinde de sekonder olarak hasar veya disfonksiyon meydana gelmektedir. Bu etkileşim Kardiyo-Renal Sendrom (KRS) denilen klinik varlığın patofizyolojik temelini açıklamaktadır. Bununla birlikte, KRS genellikle kalp yetersizliğine sekonder, böbrek yetersizliğinin başlaması ve/veya progresyonu ile karakterizedir. KRS ayrıca, kalp ve dolaşım üzerine azalmış böbrek fonksiyonunun negatif etkilerinin tarif edilmesinde de kullanılmaktadır.

Klinik tablonun paofizyoloji, teşhis ve tedavi açısından daha net tanımlanabilmesi için KRS'nin kompleks doğası ve bunun farklı klinik alttıplerinin incelenmesi gerekir.

Tanımı

KRS'nin basitçe görünüşü; hastalanmış kalbin sonucunda rölatif normal böbreğin, fonksiyonunun bozulmasıdır. Böyle varsayıldığında, sağlıklı kalpte aynı böbrek normal olmalıdır, ancak bu görüş çok tartışılmış ve neticede KRS'nin daha net tanımlanması desteklenmiştir.

KRS, primer yetersizliğe giren organın kalp veya böbreğin herikisinin olduğu çeşitli ve değişik kronik durumları da ihtiva etmektedir.

Hasta kalbin böbrek fonksiyonu üzerinde pek çok negatif etkileri vardır. Fakat, aynı zamanda böbrek yetersizliği de, kalp fonksiyonunu ciddi şekilde bozabilir. Böylece disfonksiyonel heriki organın direk ve indirek etkileri ve nörohormonal geri-beslenme ("feed-back")-mekanizmalarının kompleks kombinasyonu sayesinde, iki organın kombine bozukluğunu başlatır ve devam ettirir. Bu nedenle, KRS daha özlü ve mantıksal doğru yaklaşım sağladığı gözükten, 5 farklı alt tipe bölünmüştür.

KRS Tip-1 (Akut KRS)

Kardiyak fonksiyonun hızla kötüleşmesi ile karakterizedir, akut böbrek hasarına (ABL) yol açabilir (**Şekil 21**).

Bilindiği gibi akut kalp yetersizliği (AKY) 4 alttıpe ayrılabilir: Korunmuş SV sistolik disfonksiyonu ile birlikte hipertansif pulmoner ödem; akut olarak dekompanse olmuş kronik kalp yetersizliği; kardiyojenik şok ve ağırlıklı olarak sağ ventrikül yetersizliği.

Tip-1 KRS sık meydana gelir, ABD'de her yıl 1 milyondan fazla "yeni" AKY veya akut olarak dekompanse olmuş kronik KY hastası hastaneye yatırılmaktadır. Bu hastalarda pre-morbid kronik böbrek disfonksiyonu sık gelişir ve bunları akut böbrek hasarı/lezyonu oluşmasına (ABL; akut böbrek lezyonu) yatkınlıştırır. AKY veya kronik KY'nin akut dekompanseasyonunu başlatan birçok ve kompleks mekanizmalar ABL'ye de yol açabilir (**Şekil 21**). Bu mekanizmaların her birinin önemi hastadan hastaya ve durumdan duruma (endokardite bağlı mitral kapak yaprakcıklarının perforasyonuna sekonder veya kompliyansın olmadığı diüretik tedavisine sekonder kötüleşen sağ KY gibi) değişmektedir.

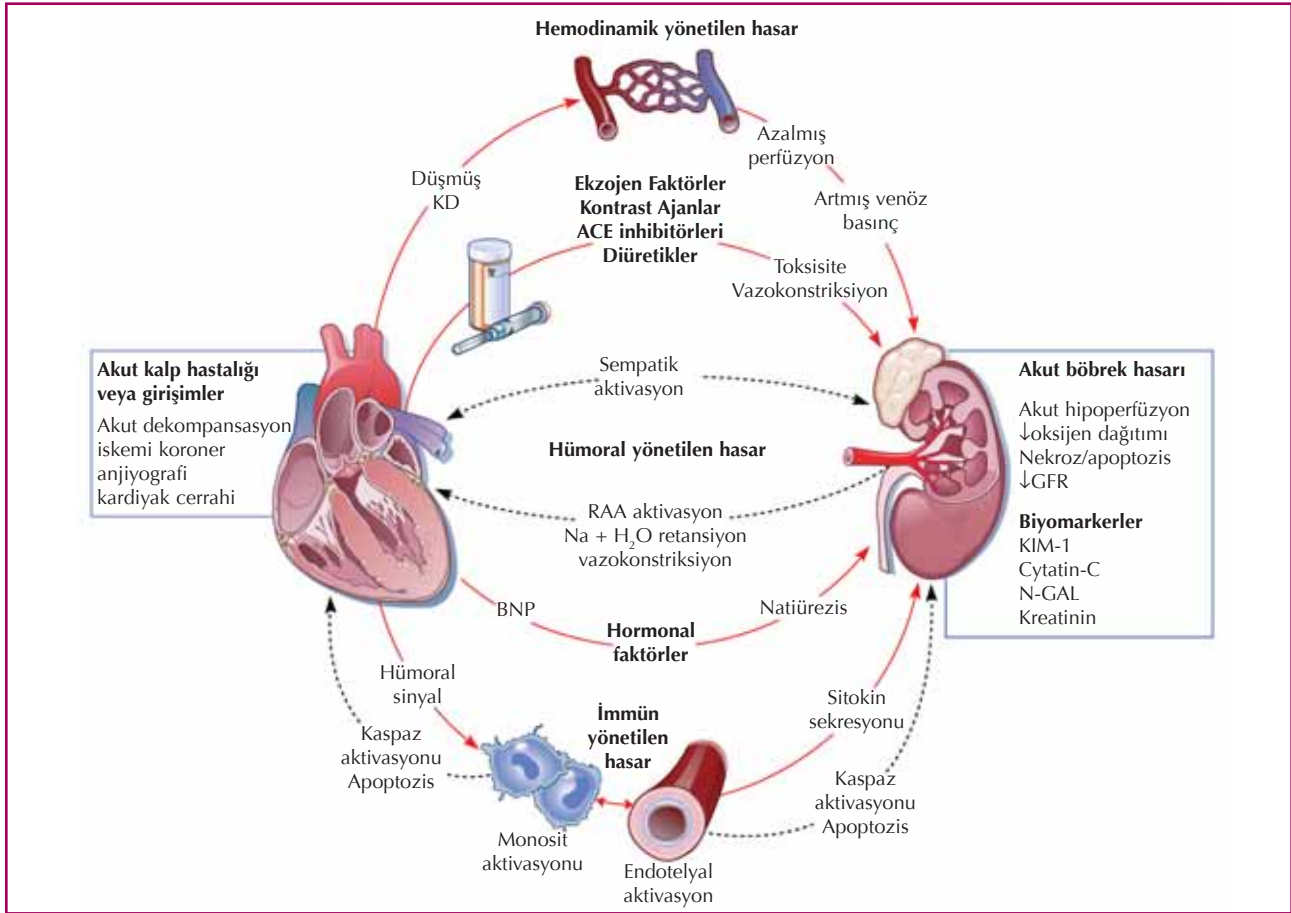
AKY'de, SVEF'si bozulmuş olanlarda SV fonksiyonu korunmuşlara göre, ABL daha ağır tabloda görünür, kardiyojenik şokluların $>70\%$ 'de saptanmıştır. Akut STEMİ dahil bozulmuş böbrek fonksiyonu, 1 yıllık AKY mortalitesinin bağımsız risk faktörüdür. Bu bağımsız etkinin makul sebebi; böbrek fonksiyonunun akut düşüşü, sadece hastalığın ciddiyetini taşıyan basit bir marker olarak hareket etmez, ek olarak inflamatuvar mekanizmaların aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler patobiyojide hızlanma ile de ilişkilidir.

- KRS tip-1'de sessiz konu (araştırılmamış ve bilinmeyen), ABL başlamasının AKY tedavi ve prognozunu nasıl etkilediğidir. Bu tabloda ABL'nin başlayabilmesi için birinci klinik prensip; aksi isbatlanana kadar yetersiz böbrek fonksiyonunu işaret etmektedir; fizik muayene, yardımcı bulgular, görüntüleme ve laboratuvar bulguları sayesinde böbrek fonksiyonuna yol açan düşük debi durumu ve/veya belirgin yükselmiş venöz basınçta ABL (Akut böbrek hasarı, lezyonu) teşhisi klinisyenler tarafından hızla düşünülmelidir.
- Tip-1 KRS'nin ikinci önemli sonucu azalmış diüretik cevabıdır. Konjestif durumda diüretik cevabının azalması fizyolojik bir fenomen sonucundadır (diüretiğin frenlenmesi; postdiüretik sodyum retansiyonuna sekonder azalmış diüretik etkinliği).

Ek olarak, çok yüksek dozlar veya kombinasyonlarda diüretik alınması iatrojenik mekanizmalarla ABL'yi kötüleştirir.

Diüretikler en iyi sistemik sıvı yüklenmesi kanıtları bulunan KY hastalarında, klinik ve hemodinamik hedeflere yavaş diürez ile, en iyi diüretiklerle ulaşılmaktadır.

Kulp-diüretikleri böbrek fonksiyonu, sistolik kan basıncı ve kronik diüretik kullanma hikayesine göre titre



ŞEKİL 21. KRS Tip 1: Tip 1 KRS veya "akut KRS'de kalp ve böbrek arasındaki patofizyolojik etkileşim (kardiyak fonksiyonun birdenbire kötüleşmesi (kronik KY'nin akut dekompanseasyonu gibi) böbrek hasarına neden olur. KIM: Böbrek hasar molekülü; N-GAL: Nötrofil-jelatinöz ilişkili lipokalin; KD: Kalp debisi. RAA: Renin anjiyotensin aldosteron (JACC 2008;52:1527-39).

edilebilir. Yüksek dozları kulak çınlamasına sebep olabilir, düşük-doz devamlı diüretik infüzyonu, yüksek doz bolus kullanımına göre daha etkili olabilir.

Kalp debisinin ölçülmesi (arteriyel basınç izlemesi ile birlikte Doppler ultrason ile nabız konturu analizi), ve venöz basıncın izlemesi, etkili ve yeterli diüretik tedavisinden emin olunmasına yardım eder ve KY ile ABL'nin birliktelikte olduğu tehlikeli ve riskli durumlarda daha güvenli hareket etmeyi sağlar.

Diüretiğe rezistans sıvı yüklenmesi, optimize edilmiş kalp debisine rağmen mevcutsa; ultrafiltrasyonla izotonik sıvı uzaklaştırılabilir.

- Birlikte hiperkalemi olsun/olmasın, ABL'nin hastanın prognozuna etkisi ACEİ, ARB'leri ve AA vererek inhibe edilebilir. Ancak, böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir. Bu ilaçların potansiyel faydaları, bu hastalarda bile risklerine göre daha ağır basmaktadır (Fayda>>Risk).
- Tip-1 KRS'de Beta blokerlerin akut olarak verilmesi genellikle tavsiye edilmemektedir. Bu tedavi, hasta

fizyolojik olarak stabile olana ve düşük debi sendromu ile ilgili sorunlar çözümlenene kadar bekletilmelidir.

Bazı hastalarda atım hacmi yükseltilemez, rölatif ve mutlak taşikardi yeterli kalp debisini devam ettirir. Bu kompensatuar taşikardi ve sempatik sistem bağımlı inotropik kompensasyonun bloke edilmesi kardiyojenik şoku presipite eder, ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (özellikle böbrekten atılan Beta-blokerlerin kullanımı; atenolol, sotalol, tekbaşına veya kalsiyum antagonistleri ile kombinasyonu). Bb titrasyonuna, hasta hemodinamik olarak stabil olunca yavaşça ve dikkatle başlanmalıdır.

Böbrek disfonksiyonunda miyokard infarktüsünde eksik tedavi sıklıdır. Böbrek fonksiyonunun korunmasına dikkat edilmelidir; kalp kasının kurtarılma ve korunma teşebbüsünün aynısı uygulanabilir. STEMİ'nin yatışı sırasında kötüleşmiş böbrek fonksiyonu, hastane ve 1-yıllık mortalitenin güçlü ve bağımsız öngörenidir. PKG veya kardiyak cerrahiye giden hastalarda serum kreatinininde küçük yükseliş (>0.3 mg/dl) bile, uzamış hastane süresi ve yükselmiş mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Bu anlamda, kreatinin yükselmesi, hastalık ciddiyetinin basitce markeridir. Daha doğrusu, ABL'nin başlaması nörohormonal, immunolojik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu üzerinden, kardiyovasküler hasarın hızlandığını gösteren nedensel bir faktördür. Bu duruma yönelik koruyucu tedavi henüz yoktur (Nesiritide ?).

Akut kalp hastalıklarında kardiyak görüntüleme tetkiklerinde radyo-opak kontrast kullanımına çok dikkat edilmelidir (kontrast nefropatiyi önlemek için).

KRS'de ABL'nin erken teşhisi tartışmalıdır. Bu ABL'nin primer patoloji olduğu ve kardiyak disfonksiyona yol açtığı KRS tip-3'de de böyledir (**Tablo KRS, sayfa 612**). Klasik marker kreatinin kanda az da olsa yükseldiğinde, ABL halihazırda saptanmış ve gelişmiş olup, bu evrede böbrek fonksiyonu ve hasarının korunma ve önlenmesi için yapacak çok az şey kalmıştır.

- Tamamlayıcı *"Deoksiribonükleik asit mikro-array"* tarama tekniği ile, renal hasardan birkaç saat sonra, dışa-vurumu (ekspresyon) artırarak-düzenlenen (up-regulation) gen alt-yapısı keşfedilmiştir.
- İnsanda ABL'yi en erken saptayan markerlerden birisi de, insan idrarı ve kanındaki *NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)*'dir. NGAL yoğun bakım ünitesindeki çocuk ve erişkin kalp cerrahi hastalarında ABL'nin erken öngeneridir. Bu hastalarda 48-72 saat sonra kreatinin yükselişi gözlenmiştir. NGAL ayrıca böbrek transplantasyonunda gecikmiş greft fonksiyonunun ve kontrast-nefropatisindeki ABL'nin markeridir.
- *"Cystatin C"*, Kronik böbrek hastalığında glomerül fonksiyonunun serum kreatininden daha iyi öngörenidir. Çünkü, kan düzeyi yaş, cinsiyet veya adale kitlesinden etkilenmemektedir.

Cystatin-C KBL'yi öngörür ve böbrek değiştirilme ihtiyacını (transplantasyon), serum kreatinine göre daha erken öngörür. NGAL ve Cystatin C kalp cerrahisine bağlı ABL'de karşılaştırılmıştır, herikisi de 12 saatte ABL'yi öngörmüştür, ikisi birlikte düşünüldüğünde; bunlar böbreğin yapısal ve fonksiyonel hasarının kombinasyonunu göstermektedir.

- *"Böbrek hasarı molekülü (Kidney injury molecule 1) 1"*, bir proteindir, proksimal tubulus hücrelerinin iskemik veya nefrotoksik olayları sonucunda saptanabilir ve iskemik ABL için oldukça duyarlı görünmektedir. NGAL ile kombine edildiğinde oldukça duyarlıdır, AKI'nin erken fazlarında önemli bir marker olabilir.
- *"N-acetyl-beta-(D) glucosaminidase, interleukin-18"*, ABL teşhisine katkısı olacağı umulan diğer markerdir (**Tablo-X**).

KRS Tip-2 (Kronik KRS)

Tip-2 KRS, KBH'ye sebep olan kalp fonksiyonunun kronik anormallikleri (kronik konjestif KY gibi) ile karakterizedir (**Şekil 22**).

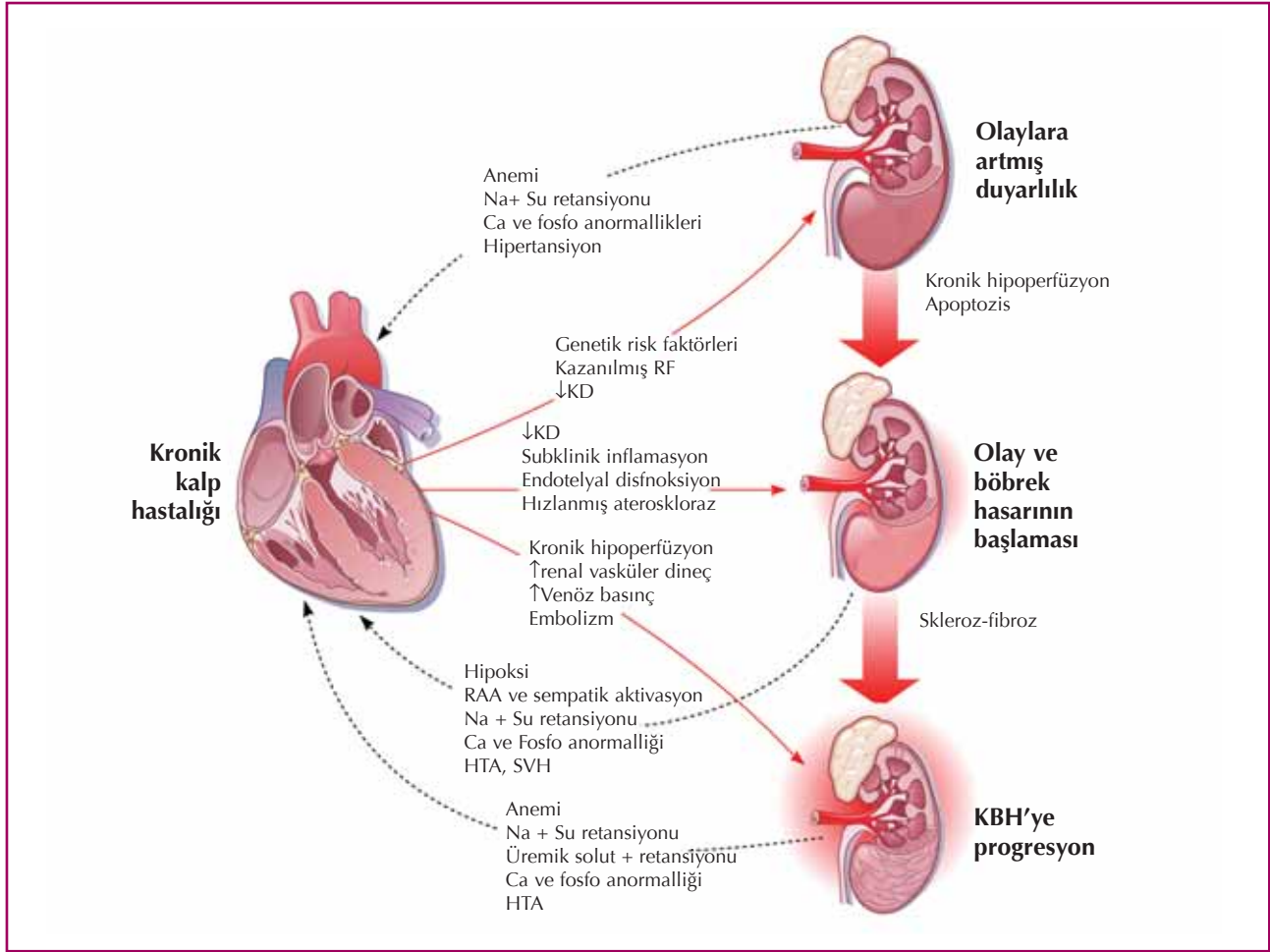
KY varlığında böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, kötü prognoz ve uzamış hastane yatış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Kronik KY'de böbrek disfonksiyonunun prevalansı yaklaşık %25'dir. eGFR (hesaplanmış GFR) hafif düşse dahi mortalite riski anlamlı olarak yükselir, vasküler hastalık ciddiyetinin markeri olarak gösterilmiştir. Yaşlılık, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve akut koroner sendromlar kötüleşen fonksiyonun bağımsız öngörenleridir.

Alttaki böbrek fonksiyonunun kötüleşmesinin mekanizmaları akut veya kronik KY zeminine uygun olarak farklıdır. Kronik KY; uzun dönem azalmış böbrek perfüzyon durumu ile karakterizedir, sıklıkla mikrovasküler ve makrovasküler hastalık ile renal disfonksiyon yatıklaştırılır (predispoze). Ayrıca, GFR'si düşük hesaplanmış büyük oranda hastanın NYHA fonksiyonel sınıfı çok kötüdür, SVEF ile eGFR arasındaki ilişkiyi gösteren kanıt yoktur. Buna göre, kronik KY ve konmuş SV fonksiyonu olan hastaların eGFR'leri, SVEF'leri bozulmuşlara (<%45) benzer görünmektedir.

Renal disfonksiyonunun patofizyolojisinin anlaşılması ilerlemiş KY tablosunda bile çok kısıtlıdır. Pulmoner arter kateteri ile ölçülen hemodinamik değişkenler ve serum kreatinini arasında bağlantı bulunamamıştır (**ESCAPE** çalışması). Tek bağlantı; sağ atriyal basınç ile; renal konjesyonun renal disfonksiyonun fizyopatolojisinde kıymet verildiğinden daha önemli olabileceğine işaret edilmiştir.

Bu tabloda renal hipoperfüzyon tekbaşına renal disfonksiyonu açıklayamamıştır. Nörohormonal mediyatörler ile aşırı vazokonstriktör mediyatörlerin (anjiyotensin, epinefrin, endotelin) üretimi ve endojen vazodilatör faktörlerin (natriüretik peptidler, nitrik oksid) değişmiş duyarlık ve/veya salımı dikkat çekmiştir.

- KY tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler renal fonksiyonu kötüleştirebilir, katkısı olduğu gösterilen faktörler: Diürez ile ilişkili hipovolemi, RAAS blokajının erken başlaması ve ilaçların neden olduğu hipotansiyon. Daha yakın geçmişte, Eritropoetin rolü ve mutlak eksikliği ilgi çekmiştir. Bu hastalarda, anemi gelişimine sadece böbrek yetersizliği bulunanlara göre beklendiğinden daha belirgin katkısı olur.
- Kalpte aktive olan eritropoetin reseptörleri kalbi apoptozis, fibrozis ve inflamasyondan koruyabilir.
- Kronik KY, KBH (Kronik böbrek hastalığı) ve anemi hastalarında eritropoezi uyaran ajanların kardiyak fonksiyonda düzeltilmeye yol açtığı gösterilmiştir; SV büyüklüğü azalmış, BNP düşmüştür.
- Tip-2 KRS'li hastaların, böbrek fonksiyonu normal olanlara göre daha fazla ve daha yüksek dozlarda diüretik ve vazodilatör tedavi almış olmaları daha



ŞEKİL 22. KRS Tip 2: Tip 2 KRS veya "Kronik KRS"de Kalp ve böbrek arasında patofizyolojik etkileşim kardiyak fonksiyonda kronik anormallikler, progressif kronik böbrek hastalığına sebep olur. KD: Kalp debisi, HTA: Hipertansiyon, RF: Risk faktörleri, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, Ca: Kalsiyum, Fosfo: Fosfat, Solut: Suda çözünür madde (JACC2008;52:1527-39).

olasıdır. Bu ilaçlar ile tedavi böbrek hasarının gelişmesi ve progresyonunu presipite edebilir. Bu tedaviler basitçe hemodinamiği bozuk hastaları tanımlamaktadır; bu şekilde böbrek fonksiyonunu kötüleştirmekten ziyade böbrek disfonksiyonuna yatkınlaştırmaktadır.

Böbrek yetersizliği KY'li hastalarda oldukça yaygındır ve diyastolik ve sistolik ventrikül disfonksiyonunun herikisinin ve ağır KY'nin bağımsız negatif prognostik faktörüdür.

KBH ile kardiyovasküler hastalığı birbirine bağlayan verilerin mantıksal pratik anlamı; risk faktörlerinin azaltılması ve tedavi altındaki hastalarda ilaçların optimize edilmelerine önem verilip dikkat gösterilmesi gerekir (farmakodinamiklerine bağlı kişiselleşmiş düzeyde letal sonuçları olabilir).

Tip-3 KRS (Akut Renokardiyak Sendrom)

Bu tip, birdenbire böbrek fonksiyonunun primer kötüleşmesi ile karakterizedir (ABL, iskemi veya glomerulonefrit gibi), akut kardiyak disfonksiyona yol açar

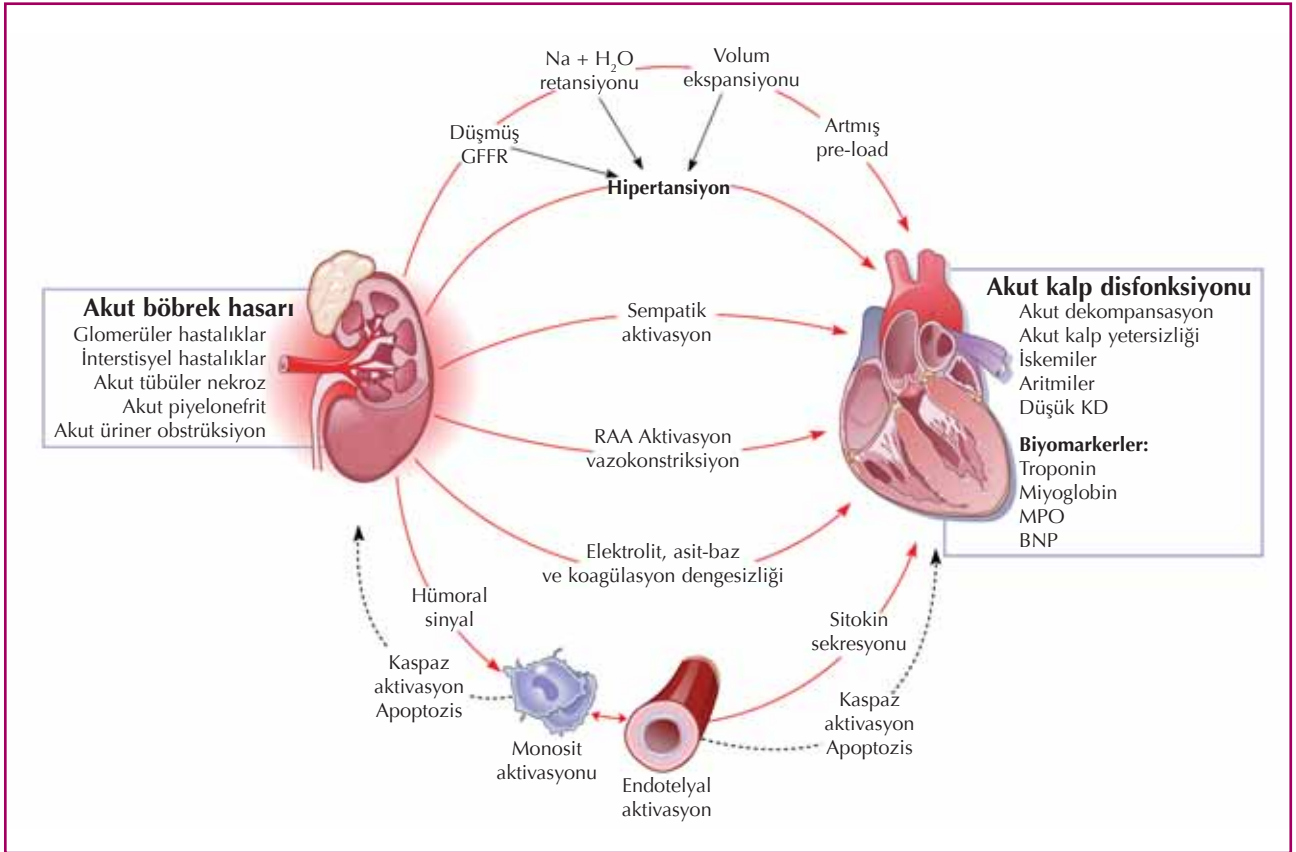
(BL, aritmi, iskemi). Tip-3 KRS, Tip-1'e göre daha az sıklıkla.

ABL, hastane ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda gittikçe büyüyen bir bozukluktur. Hastane hastalarında %9'a yakın sıklıkta tanınmıştır (RIFLE). Büyük YBÜ verilerinde ise >%35 hastada ABL (Akut Böbrek Lezyonu) saptanmıştır.

Akut böbrek hasarı birçok yoldan kalbi etkileyebilir (Şekil 23).

Sıvı yüklenmesinin, pulmoner ödem gelişmesine katkısı olabilir. Hiperkalemi, aritmilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır ve kardiyak arreste sebep olabilir. Tedavi edilmemiş anemi, miyokarda depresan faktörlerin birikmesi ve perikardit gelişimi ile miyokardiyal kontraktiletiyi etkiler. Asidemi, anlamlı olarak sağ kalp yetersizliğine katkısı olan pulmoner vazokonstriksiyon meydana getirir. Asideminin negatif inotropik etkileri de vardır ve aritmi riski artışına katkısı olan elektrolit dengesizliği ile de birliktedir.

Son olarak, renal iskemi kardiyak düzeyde inflamasyon ve apoptozisin aktivasyonunu presipite eder.



ŞEKİL 23. KRS Tip 3: Tip-3 KRS veya “Akut renokardiyak sendrom”da patofizyolojik etkileşim (renal fonksiyonun birdenbire kötüleşmesi; akut böbrek yetersizliği veya glomerülo nefritte KY, aritmi, pulmoner ödem gibi akut kardiyak bozukluğa sebep olur). (MPO: Miyeloperoksidad, KD: Kardiyak debi) (JACC 2008; 52:1527-39).

Tip-3 KRS’ye yol açan yegane durum, bilateral renal arter stenozudur (veya soliter böbrekte unilateral stenoz). Bu durumdaki hastaların akut ve dekompanse KY’ye eğilimi artabilir, çünkü diyastolik disfonksiyon, aşırı RAAS aktivasyonu, renal disfonksiyon, su ve sodyum retansiyonu ve akut miyokardiyal iskemiden yoğun periferik vazokonstriksiyona bağlı artmış oksijen talebi ve kronik kan basıncı yüksekliği ile ilişkilidir.

Bu hastalarda KY ve hipertansiyonun tedavisinde, anjiyotensin blokajı genellikle gereklidir.

- Bununla birlikte, GFR anjiyotensine oldukça bağımlıdır, böbrek fonksiyonlarında anlamlı dekompanse anjiyotensin blokajının ardından gelebilir.

Seyrek görülen bu hastaların tedavisine dikkatle bakılmalı ve titizlikle incelenmelidir. ARB ve ACEİ’ler ile renal dekompanse anjiyotensin sergileyenler muhtemelen renal revaskülarizasyona adaydır.

- Troponinler, miyokardiyal hasarın duyarlı ve spesifik biyomarkerleridir, etkili olarak Tip-3 KRS’nin erken teşhis edilmesine yardımcıdır. Troponinler, İskemik miyokardiyal hasarın biyomakeridir, bunlar genel popülasyon ve spesifik olarak böbrek hastalarında, kardiyak sonuçlar ve prognoz ile korelasyon gösterir.

- BNP, akut KY ve akut olarak dekompanse KY teşhisinde kullanılan miyosit markeridir. Genel popülasyon ve bir de böbrek yetersizliğinde kardiyovasküler olaylar ve toplam mortalitenin bağımsız öngörenidir. KY’de, yüksek BNP düzeylerine rağmen, bunun fizyolojik etkileri (vazodilatör, diüretik ve natriüretik) KRS’yi önlemek için yeterli görünmemektedir. Bu nunla ilgili olarak; BNP rezistansı ve/veya BNP’nin biyolojik olarak inaktif habercisinin (prekürsörü) rolü latif fazlalığı gösterilmiştir (JACC2007;49: 1071-8).

KRS Tip-4’de ise, yükselmiş BNP düzeyi ile nondiyabetik KBH’nin son-evre böbrek hastalığına hızlanmış progresyonu arasında ilişki bulunmuştur.

- Miyeloperoksidad, miyosit metabolizmasının oksidatif stresinin, akut koroner sendromlarda inflamasyonunun markeridir. Oksidatif stress miyosit apoptozisi ve nekrozuna sebep olabilir, aritmiler ve KRS patogeneğinde endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.
- Sitokinler (TNF, IL-1, IL-6), KRS’nin erken teşhisinde rolü vardır, bundan başka bir de miyokardiyal hücre hasarı ve apoptozisine sebep olan patojenik rolü vardır, iskemik AKL’de miyokardiyal hasarı yönetir.

ABL gelişmesi, normal olarak kronik KY hastalarına verilen ilaçların kullanımını etkileyebilir. Örneğin, diüretik ve ACEİ tedavisi ile serum kreatininin 1.5 mg/dl'den 2 mg/dl'ye yükselmesi, bazı klinisyenlerin diüretici kesmesine neden olabilir, ACEİ'ler de azaltılabilir, hatta geçici olarak kesilebilir. Bu uygulama bazı hastalarda KY'nin akut dekompanseasyonuna sebep olabilir.

® **Unutulmaması gereken:** "ACEİ'ler böbreğe zarar vermez".

Daha doğrusu; ACEİ'ler intrarenal hemodinamikleri değiştirir ve ultrafiltrasyonu düşürür. Patolojik hiperfiltrasyonu azaltarak böbreği korurlar. Renal fonksiyonu stabilize edilemeyenlerde, diğer tehlikeli durumlar oluşuncaya kadar (hipotansiyon, hiperkalemi gibi) ACEİ ve ARB tedaviler sürdürülebilir (*Fayda >> Risk*).

- Son olarak, şayet ABL ciddi ve böbrek replasman tedavisi gerekiyorsa; standart diyalize sekonder olarak sıvı ve elektrolitlerin, hızlı yer değiştirmesi ve kaybı kardiyovasküler instabiliteye yol açabilir; hipotansiyon miyokardiyal iskemide ve aritmilere neden olabilir. Böbrek replasmanının kalıcı özelliği bu kardiyovasküler instabiliteyi en aza indireceğinden bu durumda daha fizyolojik ve makul görünür.

KRS Tip-4 (Renokardiyak Sendrom)

Bu tip, azalmış kardiyak fonksiyon, ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ve/veya artmış kötü kardiyovasküler olaylara katkısı olan (ve gelişimini kolaylaştıran) primer KBH durumu (kronik glomerüler hastalık gibi) ile karakterizedir (**Şekil 24**).

Günümüzde KBH, böbrek hasarının ciddiyeti ve GFR kombinasyonu esas alınarak 5 evreye ayrılmıştır. Bu kriterler kullanıldığında ABD'de erişkin popülasyonun en az %11'de, günümüzde KBH bulunduğu hesaplanmıştır (**Tablo 14'** de).

KBH'lı kişilerin kardiyovasküler riski oldukça yüksektir. Kardiyovasküler hastalığa uyan KBH evre-5 hasta grubunda, ölümler %50'den fazladır. KBH evre-5'deki hastalarda, Mİ'den sonra 2 yıllık mortalite oranı %50 hesaplanmıştır. Karşılaştırılan genel popülasyonda Post-infarktın 10 yıllık mortalitesi %25'dir. KBH'lı

hastaların kardiyak ölüm riski, yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş KBH'lı kontrol olgularına göre 10-20 kat daha yüksektir.

Bu sorunun bir bölümü, bu kişilerde risk değiştirilme ve düzenlemesinin, KBH olmayan karşıtlarına göre muhtemelen daha az yapılmış olması ile ilişkili olabilir.

Daha az ciddi KBH'de, hafif-orta renal disfonksiyon (evre-1-3) daha sonra gelişen kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi yükselten kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Renal fonksiyon ve kötü kardiyovasküler sonuçlar arasında ters ilişki gösterilmiştir (eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² de sürekli ilişki).

Yüksek risk grubunda, hesaplanmış klirens kısa-dönem sonuçların (ölüm ve Mİ) anlamlı bağımsız öngörüdür. Benzer bulgular STEMİ ile bulunan hastalarda da bildirilmiştir, bu etki TIMI risk skorundan bağımsızdır. Bazal serum kreatini ≥ 2.5 mg/dl olan hastaların alınmadığı çalışmalarda azalmış renal fonksiyon, anlamlı olarak daha büyük mortalite ve kötü kardiyovasküler olay oranları ile ilişkilendirilmiştir (**SOLVD, TRACE, VALIANT**).

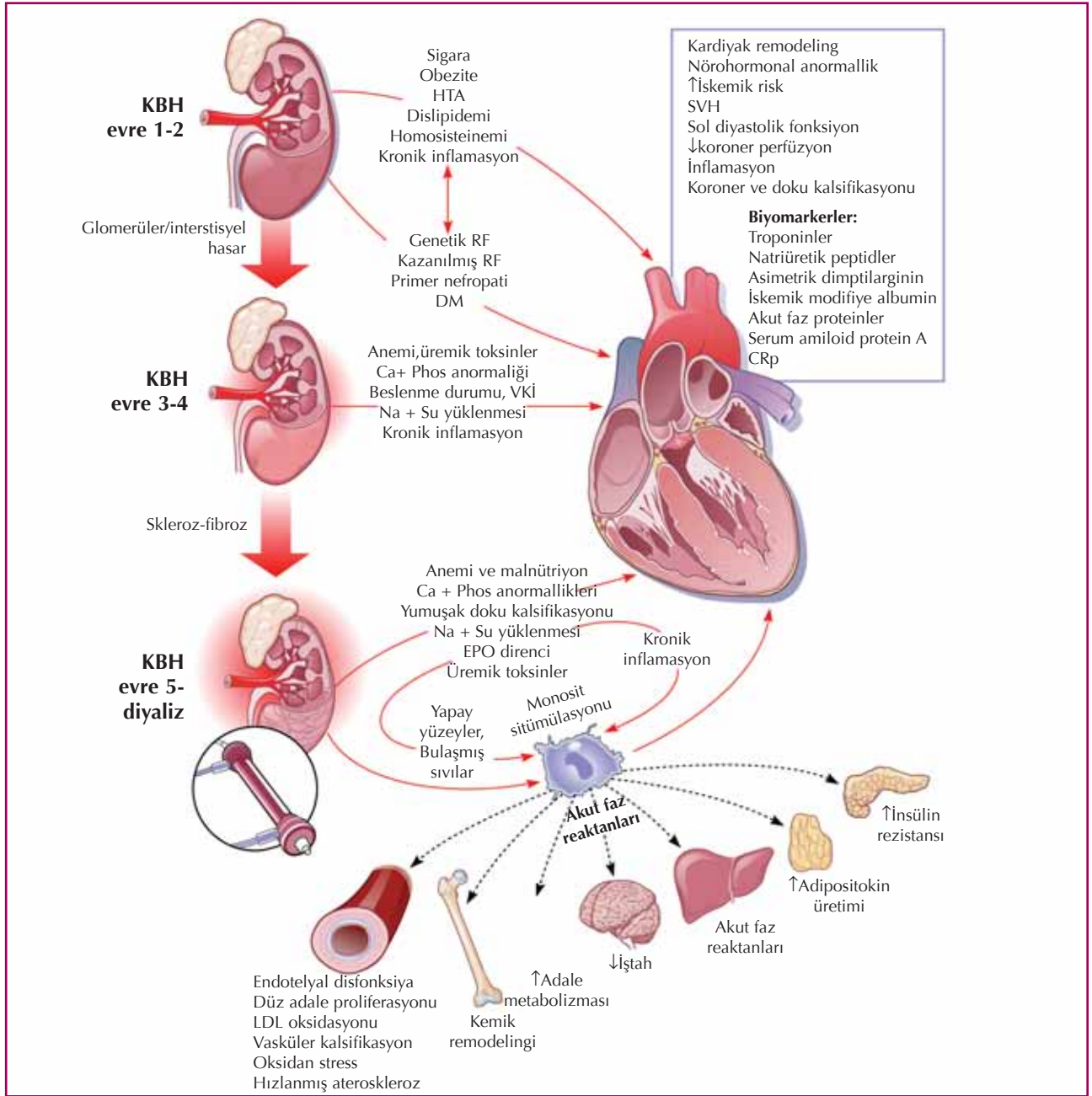
Böbrek hastalarında kötü kardiyovasküler olaylar, spesifik biyomarkerlerin plazma düzeyleri ile ilişkilidir (troponinler, dimetilarginin, plazminojen-aktivatör inhibitör tip-1, homosisteyin, natriüretik peptidler, CRP, serum amiloid -A protein, hemoglobin, ve iskeminin-modifiye ettiği albumin gibi). Bu gözlemlere göre; kronik inflamasyon; subklinik infeksiyonlar, hızlandırılmış ateroskleroz; kalp-böbrek etkileşimi ile negatif kardiyovasküler olay ve renal sonuçlar arasında makineleşmiş bağlantıyı sağlamaktadır.

KBH'lı kişilerde Kardiyovasküler risk modifikasyonu için uygun tedavi alan hastaların oranı, genel popülasyondakilerden daha azdır. Bu "*terapetik hiçcilik*"; temelde böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi ile ilgili; aspirin, Bb, ACEİ'ler, ve statinler ile kombinasyon tedavisini KBH'lı hastaların <%50'sinin almasına yol açmaktadır. İnfarktüstten sonra KBH'si gösterilmiş hastalar ise, KBH saptanmayanlara göre daha az Bb ve ACEİ almıştır, yine de; heriki tedavinin kombinasyonunu alan KBH ve non-KBH hastalarda 30 günde mortalite riski azalması benzer olmuştur (*JACC 2003;42:201-8*).

Bu düşük tedavi performansının sebepleri; renal

TABLO 14. Ulusal Böbrek Vakfına (National Kidney Foundation) göre kronik böbrek hastalığının evreleri

Evre	Tanımı	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
Evre-1	Normal veya yükselmiş GFR ile böbrek hasarı	≥ 90
Evre-2	Hafif düşük GFR ile böbrek hasarı	60-89
Evre-3	GFR'de orta derecede düşme	30-59
Evre-4	GFR'de ciddi düşme	15-29
Evre-5	Böbrek yetersizliği	<15 (veya diyaliz)



ŞEKİL 24. KRS Tip 4: Tip-4 KRS veya "kronik renokardiyak sendrom"da kalp böbrek arasında patofizyolojik etkileşim. (KBH; azalmış kalp fonksiyonu, kardiyak hipertrofi, veya artmış kötü kardiyovasküler olayların riskine katkı sağlar gibi). KBH: Kronik böbrek hastalığı; VKİ: Vücut kitle indeksi, Phos: Fosfat, EPO: Eritropoetin. (JACC 2008; 52:1527-39.)

fonksiyonun daha fazla kötüleşmesi ve/veya düşük klirens oranlarına bağlı tedavinin toksik etkileridir.

İlerlemiş KBH komplikasyonlarının tedavisinde birçok ilaç gerekir, bu ilaçlar genellikle birlikte bulunan kalp hastalığı için güvenlidir. Bunlar; kalsiyum-fosfat dengesi ve hipertiroidizm için rejimler, vitaminler, eritropoez-stimülan ajanlar (yeni çıkmış tedaviler; endotelin sistem antagonistleri, adenosin ve vazopressin reseptör antagonistleri, inflamasyon suppressörleri dahi).

İmmunosupresif ilaçlar, kardiyotoksik etkilerinden

dolayı yakından (troponinler, BNP, ekokardiyografi ile) takip edilmelidir.

KBH popülasyonuna spesifik tedavilerin etki verile-
rinin eksik olması tedavi seçeneklerini tartışılır kılmıştır. Özellikle ilerlemiş KBH'da ACEİ veya ARB'lerin başlanması veya dozlarının artırılması, renal fonksiyonun klinik olarak anlamlı kötüleşmesine ve belirgin hiperkalemiye sebep olabilir, bu komplikasyon aldosteron antagonistlerinin kullanılmaya başlanması ile artmıştır. Şayet bu hastalar agresif olarak tedavi edilirse diya-

liz-bağımlılığı veya yaşamı tehdit eden hiperkalemik aritmi riskleri gelişebilir. Çok dikkatle tedavi edilseler de, yaşamı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonlar aynı düzeyde gelişebilir.

- İki ay içerisinde, stabilize olan kreatininde %30 kadar yükselme; uzun-dönem nefroproteksiyon ile ilişkilidir (*Arch Intern Med* 2000;160:685-93).
- Bu sonuçlar pratikte; “KBH’da ACEİ ve ARB’lerin dikkat kullanılabileceği” tavsiye ve görüşünün oluşmasına neden olmuştur. Bakılabilen serum kreatinini bu düzeyin ötesine yükselmemeli ve potasyum sürekli olarak <5.6 mmol/l kalmalıdır.

Son-evre böbrek hastalığı ve ve anüri ile ve hiperkalemiye eğilimli hastalarda ACEİ ve ARB'lerin verilmesi problemli olabilir. Buna rağmen, bu ilaçların kombinasyonu dahi seçilmiş popülasyonda güvenli olabilir (*Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1150-5).

SV disfonksiyonlu son-evre böbrek hastalarının çoğunluğunun ACEİ ve ARB'ler ile tedaviyi beklediğinden az aldıkları görülmektedir.

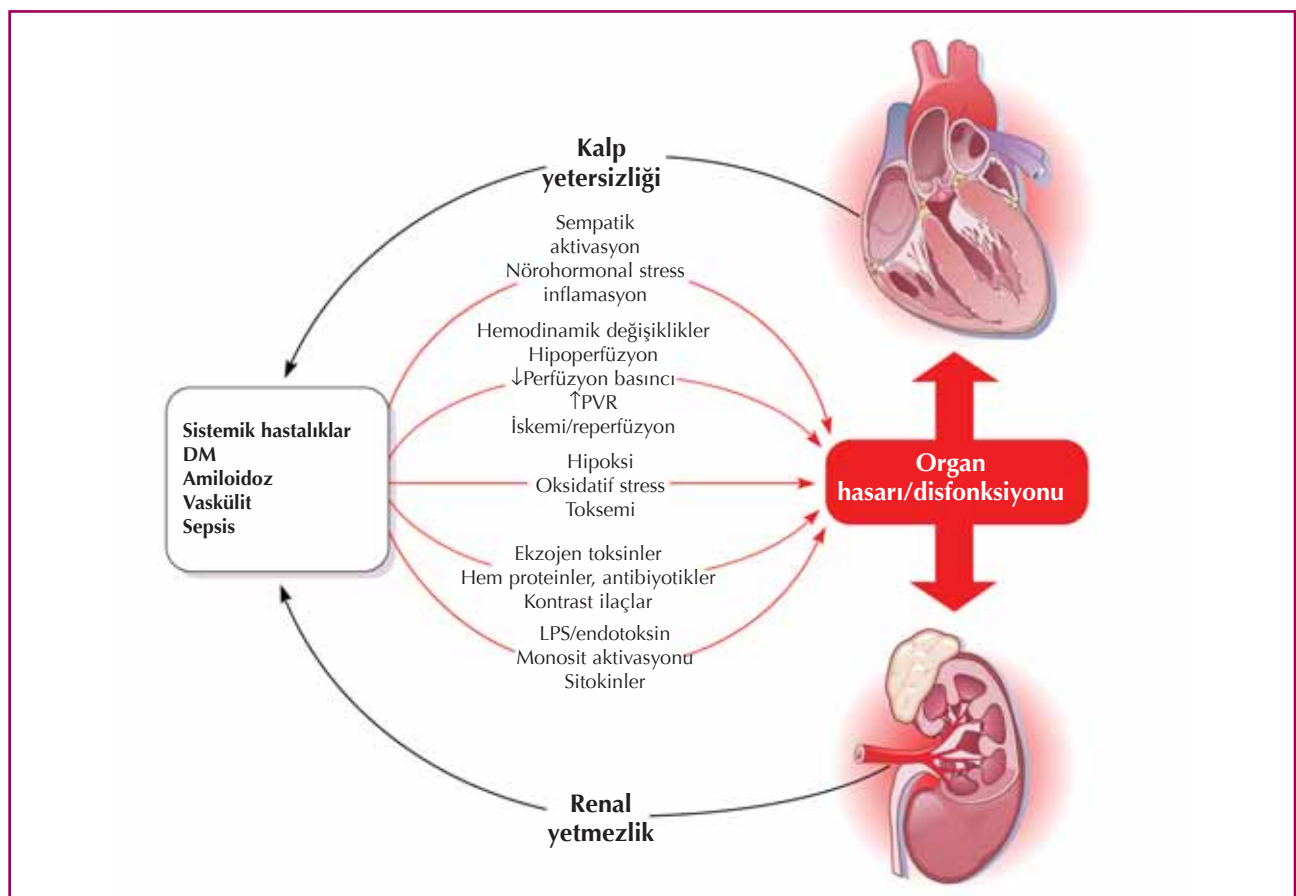
Aldosteron blokajı bakımından, spironolakton KY kılavuzlarında önerdiği gibi, ciddi KY hastalarında

yaygın olarak kullanılmaktadır, mortalite ve morbiditeye faydalıdır. Bununla birlikte, **RALES** çalışmadan sonra anjiyotensin blokajına aldosteron antagonistinin eklenmesi sonucunda spironolakton ile hastaneye yatış ve mortalite hiperkalemi ile ilişkili olarak keskin şekilde artmıştır. Uygun seçim; hastanındüşmüş SVEF ile sınırlandırılması ve orta-evredeki KBH kriterlerinin (kreatinin düzeyi ≥ 2.5 mg/dl veya hiperkalemi >5 mmol/l) birisi ile dışlanması, yaşamı tehdit eden hiperkaleminin en aza indirilmesine yardımcı olabilir.

KRS Tip-5 (Sekonder KRS)

Bu tip KRS akut veya kronik sistemik hastalığa bağlı olarak kardiyak ve renal disfonksiyonun birlikte bulunması ile karakterizedir (**Şekil 25**). Tip-5 KRS için kısıtlı sistematik bilgiler vardır. Buna rağmen bu tabloda, daha fazla organ yetersizliği, bu durumda mortalite yükselir.

Birlikte olan renal ve kardiyovasküler yetersizliğin, benzeyen sonuçları (renal ve pulmoner yetersizliğinin kombinasyonu gibi) nasıl farklı etkileyebiliyorsa; birçok akut ve kronik hastalık heriki organı eşzamanlı etkileyebilir ve birine neden olan hastalık diğerini de karşılıklı



ŞEKİL 25. KRS Tip 5: Tip 5 KRS veya “Sekonder KRS”de kalp ve böbrek arasındaki patofizyolojik etkileşim (sistemik durumlar; DM, sepsis gibi kardiyak ve renal disfonksiyonun herikisine de sebep olur). LPS: Lipopolisakkarid; RVR: Renal vasküler direnç. (JACC 2008;52:1527-39).

TABLO KRS. Akut böbrek hasarının erken saptanması için protein biyomarkerleri

Biyomarkerler	İlişkili olduğu hasar
KIM-1	İskemi ve Nefrotoksinler
Cystatin C	Proksimal tubulus hasarı
NGAL (Lipocalin)	İskemi ve nefrotoksinler
NHE3	İskemi, pre-renal, post-renal aKI
Sitokinler (IL-6, IL-8, IL-18)	Toksik, gecikmiş greft fonksiyonu
Actin-actin depolimerize F	İskemi, gecikmiş greft fonksiyonu
α-GST	Proksimal T hasarı, akut reddetme (rejection)
IL-Gast	Distal tubulus hasarı, akut reddetme
L-FABF	İskemi ve nefrotoksinler
Netrin-1	İskemi ve nefrotoksinler, sepsis
Keratin-derived kemokin	İskemi ve gecikmiş greft fonksiyonu

Kısalt: GST: Glutathione S. transferase, IL: interlökin, KIM: Kidney injury molecule, L-FABP: L-type fatty acidbinding protein, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NHE: Sodium-hydrogen exchanger.

(JACC:2008;52:1527-39)

olarak etkileyebilir. Örneğin, sepsis, diyabet, amiloidoz, sistemik lupus ve sarkoidoz dahil. Diyabet ve hipertansiyon gibi birçok kronik durum Tip-2 ve-4 KRS'ye katkıda bulunabilir.

Akut tabloda, ağır sepsis heriki organı etkileyen en sık ve ciddi durum olarak belirtilmiştir. ABL'ye neden olabilir, bir müddet sonra ise şiddetli miyokardiyal depresyona yol açabilir. Bu değişikliklerin mekanizması az anlaşılmıştır, fakat olaya TNF ve diğer mediyatörlerin heriki organ üzerindeki etkisi karışabilir. Miyokardiyal fonksiyonel depresyonun başlaması ve yetersiz kalp debisi Tip-1 KRS'de bahsedildiği gibi renal fonksiyonu daha fazla düşürür, ve gelişen ABL tip-3 KRS'de tarif edildiği gibi kardiyak fonksiyonu etkileyebilir. Renal iskemi daha sonra daha fazla miyokard hasarına neden olabilir, bu tehlikeli çemberde heriki organ da yaralanır ve zarar görür.

- Tedavi stratejisi; hastalığın acele tanınması, yok edilmesine yönlendirilmeli ve enfeksiyonun kökeninin tedavi edilmelidir, organ fonksiyonunun bir müddet desteklenmesi için invazif hemodinamik monitorizasyon kılavuzluğunda, inotropik ve vazopressör ilaç testine ek olarak sıvı resüsitasyonu.

Bu durumda, Tip-1 ve-3 KRS'de tartışılan tüm prensiplere başvurulabilir.

Bu septik hastalarda, yoğun renal replasman teknolojilerinden elde edilen hazırlayıcı verilerin gösterdiği; kan arındırması ("purification"); küçük çözünenlerin

klirensi optimal sağlanırsa, miyokardiyal performansın düzelmesinde rolü olabilir. Tanımı konusunda acilen fikir birliğine varılmasına rağmen, kritik decede hasta olan hastalarda ABL'yi azaltacak veya önleyecek tedavi henüz meydana çıkarılamamıştır.

Sonuç olarak: Kronik ve akut durumlarda heriki organın disfonksiyonu sırasında, böbrek ve kalp arasındaki etkileşimin klinik ve pratik anlamı vardır. Bilginin derinliği ve dikkatin kompleksliği (bilgi ve deneyiminin bileşkesi), bu hastalara en iyi tedavinin verilebilmesi için gerekir. Bu hastalarda çok disiplinli (kardiyoloji, nefroloji ve kritik bakım) yaklaşıma ihtiyaç vardır (**Tablo KRS**). Her tip KRS hakkında fikirbirliği sağlanması, klinisyenin patofizyolojiye göre tedavi ve girişimlerin planlanmasına yardımcı olacaktır.

® Akut ve kronik KY'de KRS'yi ortaya çıkaran başlıca sebepler: İleri derecede düşük debi, kontrolsüz diüretik kullanımı ve ACEİ dahil vazodilatörlere bağlı gelişen sistemik hipoperfüzyondur. Bu nedenlerin varlığında; **(a)** serum kreatininin bazal değerinin $> \%30$ üzerine çıkması, diüretiklere önceye göre daha az cevap alınması veya etkili diürez için devamlı doz artırılması gerekmesi, tüm önlemlere rağmen hiperkaleminin sürmesi; **(b)** kronik KY'de ise bunlara ek kronik anemi, hipoalbuminemi ve kaşeksi bulunması KRS'yi süratle düşündürmelidir.

Anlamı: Morbidite ve mortalitesi son derece yüksek klinik bir durumla karşı karşıya gelinmiştir (hasta terminal-evrede).

BÖBREK YETERSİZLİKLİ HASTADA KALP YETERSİZLİĞİNİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Giriş: KY'nin sağkalımı ACE inhibitörleri, ARB (Anjiyotensin reseptör blokleri), Bb (Beta blokerler) ve spironolaktonların kullanılması ile artırılabilir. Bütün önemli KY kılavuzları ACEİ ve Bb tedavilerinin KY ve SV sistolik disfonksiyonu olan hastaların standart tedavisinde kullanılmasını tavsiye etmektedir.^{1,2}

Fakat klinik çalışmalarda çalışma olguları tüm KY hastalarını temsil etmez; bunlar tipik KY hastasına göre daha genç, beyaz ve erkek olma olasılığı daha yüksek, sistolik disfonksiyon bulunma olasılığı ise çok daha fazladır, komorbid durumları ise daha azdır.³ Orta ve ağır böbrek yetersizlikli hastalar ise eksik belirtilmiş ya da çalışma dışında tutulmuştur, dolayısı ile KY ve böbrek yetersizlikli hastaların tedavisini yönlendirecek kanıtlar yetersizdir.

Böbrek yetersizliği, KY tedavisi ile yakından ilgilidir; kısmen prevalansından, kısmen de mortalite ile ilişkisinden dolayı.

SOLVD çalışmasında, ayaktan tedavi edilen orta derecede KY hastalarının 1/3'ünde GFR <60 mL/dk/1.73 m² hesaplanmıştır.⁴ **PRIME-II**'de ise bu derece böbrek disfonksiyonu ağır KY hastalarının yarısında vardı.⁵

Düzeltilmiş ölüm riski, böbrek yetersizliği ile normal böbrek fonksiyonuna göre PRIME -II'de iki kat daha fazla ilişkili bulundu. SOLD çalışmasında ise %40 yükselmiş risk ile birliktedir.

Böbrek disfonksiyonu KY tedavisinde de önemlidir, çünkü birçok önemli ilaç (ACEİ, ARB, spironolakton, digoksin) böbrek yetersizlikli hastalarda artmış ters (yan) etki riski ile birlikte olabilir. Böbrek disfonksiyonu ile komplike KY'de, yaygın olarak kreatinin böbrek disfonksiyonunun kriteri olarak kullanılmaktadır.

Böbrek Fonksiyonunun Sınıflaması

KY tedavisinde böbrek yetersizliğinin etkisini belirlemek için başlangıçta talep edilen böbrek yetersizliği tanımı ile çelişkilidir. GFR'nin ölçülmesi zaman kaybı ve pahalıdır, kullanışsız (hantal) olup radyoizotop madde gerekir. Klinik patik ve araştırma çalışmalarında serum kreatinin düzeyi kullanılmaktadır, ancak bunun böbrek yetersizliğinin duyarlı olmayan markerleridir; GFR ile lineer olmayan ilişkileri vardır (yaş, cinsiyet ırk ve çok zayıf vücut kitlesi ile değişebilir).

- Serum kreatinin düzeyine güvenmekten ziyade, böbrek disfonksiyonu aşağıdaki "*Cockcroft-Gault eşitliği*" ile hesaplanmalıdır:

(140-yaş) X vücut ağırlığı (kg) X 0.85).

Kadınsa/ (72 X serum kreatinin düzeyi (mg/dL)

Ulusal Böbrek Vakfının

(National Kidney Foundation) **GFR'ye**

Göre Böbrek Yetersizliğinin Tanımlaması:⁸

- Orta derece böbrek yetersizliği: GFR 30-60 mL/dk/1.73 m²
- Ağır böbrek yetersizliği: GFR 15-30 mL/1.73 m²
- Böbrek yetersizliği (böbrek iflasi): GFR < 15 mL/dk/1.73 m²

ACE İnhibitörleri

KY ve böbrek yetersizliği hastalarında etkinliği:

ACE inhibitörleri kalp yetersizliği tedavisinin köşe taşıdır; kalp yetersizliği ve SV disfonksiyonunda sağ kalımı artırır. Sistolik KY'de tüm semptom sınıflarında etkilidirler.⁹⁻¹² Bunla birlikte KY ve GFR ile tanımlanmış böbrek yetersizliğinde, ACEİ'lerin etkisi kolaylıkla belirlenememektedir, çünkü; (1) klinik çalışmalarda dışlanma kriteri olarak hesaplanmış GFR'den ziyade serum kreatinin düzeyi alınmıştır. (2) Bu çalışmalara kreatinin düzeyi 2.0 mg/dL'den (>200 micromol/L) büyük olan çok küçük bir hasta bölümü dahil edilmiştir. (3) Çalışmalarda böbrek fonksiyonu esas alınarak altgrup analizleri bildirilmemiştir.

CONSENSUS çalışmasına, alınan hastalar, ağır KY ve ACEİ çalışmaları arasından en büyük oranda böbrek yetersizliği olanlardır. Çalışmaya alınma kriterlerinden; serum kreatin düzeyi 3.4 mg/dL'den büyük olanlar dışlanmıştır, çalışmaya katılanlarda medyan kreatinin düzeyi 1.4 mg/dL, hesaplanmış GFR 45 mL/dk/1.73 m² (ortalama orta derece böbrek yetersizliğini gösterir) bulunmuştur.

Enalapril verilenlerde 1 yılda mortalite %31 düşmüştür, bazal serum kreatinin düzeyi medyan değerden yüksek ve düşük olanlarda ACEİ ile benzer sağ kalım faydası olmuştur.^{26,27}

CONSENSUS, KY ve orta derece böbrek yetersizliği hastalarında ACEİ'lerin etkinliği ile ilgili iyi kanıtlar sunmuştur. Ancak çalışmaya birçok ağır böbrek yetersizliği hastası (hesaplanmış GFR 30 mL/dk/1.73 m²) dahil edilmemiştir, dolayısı ile bu hastalarda ACEİ'lerin etkinlik ve güvenliği arasındaki denge bilinmez ve tartışılır kalmıştır.

- Ağır böbrek yetersizliğinde, ACEİ'ler dikkatle kullanılmaya çalışılmalıdır, çünkü sağkalımı düzeltme potansiyelleri yanında, birçok hasta hiperkalemi ve böbrek fonksiyonun kötüleşmesinden dolayı ilacı iyi tolere edememektedir.

- Orta veya ileri böbrek yetersizliği hastalarında, ACEİ'lerin düşük dozları başlanmalı (2.5-5.0 mg lisinopril gibi), ve böbrek fonksiyonu ile serum kreatini dikkatle izlenerek dozu yavaşça artırılmalıdır.¹³⁻¹⁵

KY ve böbrek yetersizliği hastalarında ACEİ'lerin güvenliği: KY hastalarında ACEİ kullanımında gelecekte olarak en çok korkulan komplikasyon renal fonksiyonun kötüleşmesi ile ilgilidir. Enalapril verilenlerin %30 veya fazlasında takip vizitlerinde serum kreatininde yükselme vardır, çok azında ACEİ dozu azaltılmasa bile takip ölçümlerinde kreatinin düzeyi normale dönmüştür.^{11, 25}

- Kreatinin düzeyi %30'dan fazla yükselenlerde; başlangıçta ortalama kreatinin artışı %49 olmuş, fakat daha sonra kreatinin düzeyi bazalden sadece %9 artmıştır. En önemlisi, ACEİ'lerin sağ kalım faydası serum kreatinin düzeyinde önemli yükselme (>%30) olan ve olmayanlar arasında benzer görülmüştür.^{25, 31}

ATLAS çalışmasında, orta-ağır KY hastalarında düşük ve yüksek dozlardaki lisinoprilin klinik sonuçlara etkisi karşılaştırılmıştır.^{29, 33} Bazal kreatinin düzeyleri 1.5-2.5 mg/dL mg/dL olanlarda, yüksek doz (2.5-5 mg) Lisinopril grubunda ilacın kesilme oranı düşük doza (5-35 mg) göre daha yüksekti, ACEİ'ler böbrek yetersizlikli hastalarda genellikle iyi tolere edilmiştir.³⁴⁻³⁶

- Bu çalışma, KY ve orta derece böbrek yetersizliği hastalarında ACEİ'lerin muhtemel geriye dönüşümsüz zarara sebep olduğuna karşı duyulan korkuyu azaltmıştır. Çok ağır KY hastalarının 1/3'de kreatinin düzeyi bazal değerinden bağımsız önemli yükselmiştir (%30). Ancak sadece küçük bir hasta grubunda tedavinin kesilmesi gerekmiştir, hastaların çoğunda kreatinin düzeyi doz düzeltilmeden bazal düzeyine dönmüştür.
- ACEİ tedavisinin başlanması dahil böbrek komplikasyonlarının insidensini azaltan ölçüler; hastalarda volum optimize (doldurulmuşsa), ACEİ düşük dozlarda kullanılması ve birlikte NSAİİ'lerin yasaklanması.
- Takip sırasında normale dönmeyen ciddi derece yükselmiş kreatinin düzeyleri özellikle yaşlı hastalarda renovasküler hastalığı ima edebilir.

ACE İnhibitörleri ile NSAİİ'ler ve Aspirin Kullanımı

KY'de non-steroidal antiinflatuar ilaçların kullanımı sonuçların kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Çünkü bunlar lokal prostatiklin üretimini bloke ederek aCEİ'lerin faydalı etkilerine karşı koyarlar. Hipovolemi veya böbrek yetersizliğine bağlı böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda ACEİ ve NSAİİ kombinasyonunun yan etki riski özellikle yüksektir, sebebi bunların etki mekanizmalarındaki olumsuz etkileşimdir. Yeni siklooksigenaz 2-selektif NSAİİ'ler (rofecoxib ve rofecoxib) KY'de muhtemelen en az diğer NSAİİ'ler kadar risklidir, kullanımları yasaklanmalıdır.

Aspirin ACEİ almakta olan KY hastalarında da prostatiklin üretimini de antagonize eder, böylece bu ilacın faydalı etkilerini antagonize edebilir. Bununla birlikte,

birkaç çalışmada KY hastalarında Aspirin ve ACEİ'lerin negatif etkileşimi bulunmuştur. Dört randomize çalışmanın metaanalizinde ise aspirin almakta olan KY hastalarında bile ACEİ'lerin sağkalım faydası bulunmuştur (*Lancet* 2000;355: 1575-81). Böbrek disfonksiyonunda Aspirin ACEİ'nin herikiside tolere edemeyenlerde tavsiye edilen Aspirin dozunun 81 mg'a düşürülmesi de ACEİ toleransını düzeltmemiştir.

- Tavsiye edilen: Aspirinin alternatif antitrombotik ajanla (klopidogrel gibi) değiştirilmesi.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

ACEİ ve ARB'lerin Kalp yetersizliğinde böbrek komplikasyonları ve sağkalıma etkileri karşılaştırılmıştır. Bununla ilişkili olarak **ELİTE** çalışmasında Losartanın kaptoprile kıyasla mortaliteye olumlu faydası bulunmuştur, ancak **ELİTE-2** bunu tasdikleyememiştir, daha doğrusu ACEİ ve ARB arasında farklılık bulunmamıştır. Böbrek fonksiyonunda kötüleşme insidensi de (kreatinin düzeyinin 0.3 mg/dL artması) iki grupta farklı bulunmamıştır. **ELİTE**'de ortalama serum kreatinin düzeyi 1.2 ± 0.4 mg/dL olduğundan, çalışmaya katılanların muhtemelen çoğunda böbrek yetersizliği yoktu.

ValHeFT çalışmasında çoğu aCEİ almakta olan KY hastalarında Valsartan ve plasebo karşılaştırılmıştır. Mortalite gruplar arasında fark göstermemiştir. Fakat Valsartan hastaneye yatış riskini düşürmüştür. Ayrıca Valsartan ACEİ almakta olan hastalarda bile mortaliteyi daha fazla (sinerjik) düşürmüştür.

- Özet olarak: ARB'ler öksürükten dolayı ACE'leri tolere edemeyen hastalarda sağkalımı düzelttiği görülmüştür.

ACEİ almakta iken hastalarda ortaya çıkan hiperkalemi veya böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi gibi benzer komplikasyonlar muhtemelen aRB'ler ile de vardır.

Beta Blokerler

KY ve SV disfonksiyonunda mortaliteyi %35 düşüren Bb'ler Bisoprolol, Karvedilol, Metoprolol hemisüksinat bulunmuştur. Bir çalışmada çalışmaya alınmama kriteri olarak böbrek fonksiyonundan bahsedilmemiştir (*JAMA* 2000;283:1295-302). 3 çalışmada ise kreatinin düzeyi 2.8-3.4 mg/dL olan hastalar ekarte edilmiştir, bir çalışmada ise sadece klinik olarak önemli böbrek hastalığı dışlanmıştır, bu çalışmaların hiçbirisinde altgrup analizlerinde dahi renal fonksiyon esas alınarak Bb'lerin KY'de etkileri araştırılmamıştır (*Annals of Internal Medicine* 2003;138:917-24). Gözlemsel bir çalışmada Mİ sonrası SV disfonksiyonu bulunanlarda serum kreatinin düzeyi 2.0 mg/dL üstünde ve altında olanlarda Bb'ler ile benzer sağkalım faydası bulunmuştur (*Am J Med* 2001;110:425-33). Bb'lerin böbrekte daha az yan etkileri bildirilmiştir.

Bb başladıktan sonra kalp debisi ve böbrek kan akımı başlangıçta düşebilir, hipotansiyon ve böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine neden olabilir. Zamanla Bb te-

davi ile SVEF yükselir ve böbrek kan akımı hatta bazalin üzerinde düzelebilir.

- Tüm KY hastalarında, Bb'ler tedaviye bağlı olumsuz ters olaylar, tedavinin olası en düşük dozda başlaması ve sonra her 2 haftada dozunun yavaşça artırılması ile sınırlandırılabilir.
- KY be böbrek yetersizliğinde Bb kullanımı için kanıtların olmamasına rağmen tavsiye edilen: böbrek yetersizliği olan ve olmayanlarda Bb tedavi kullanımlıdır.
- Karvedilol ve Metoprolol ağırlıklı olarak karaciğerden temizlendiğinden bu ajanlar kısmen böbrekten temizlenen nadolol ve atenolola göre böbrek yetersizliğinde daha güvenlidir.

Spironolakton

RALES çalışmasında, ağır KY hastalarında mortaliteyi %30 düşürmüştür. Serum kreatinin düzeyi ≥ 2.5 mg/dL olan hastalar çalışmaya alınmamıştır, medyan kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL idi. Anlamlı tedavi faydası kreatinin düzeyi medyanın üstünde ve altında olan hastalarda gözlenmiştir.

Çalışmaya alınanların sadece %2'sinde ciddi hiperkalemi (≥ 6 mmol/L) gelişmiştir, ancak 80 mg Furosemid ile tedavi hiperkalemiyi kısıtlamıştır.

GFR'si 30-60 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda günde 25 mg spironolakton yüksek değildir. Böbrek yetersizliği ve KY hastalarında araya giren hastalıklarda (daire gibi) dehidratasyon hiperkalemiye predispoze durum yarattığından tedavi durdurulmalıdır.

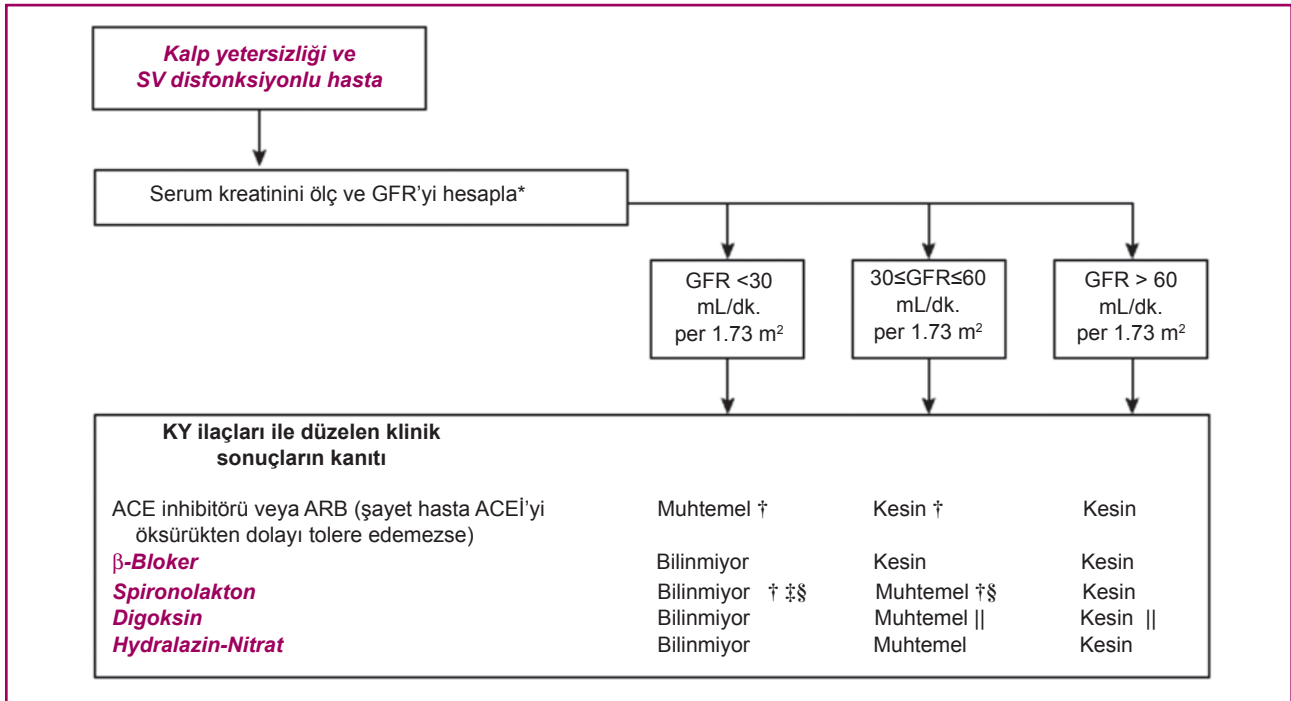
Hidralazin-Nitrat

V-HeFT, hidralazin-nitrat kombinasyonu plasebo ve prazosine göre sağkalım avantajları sunmaktadır, **V-HeFT-II** ise enalapril, hidralazin-nitrat kombinasyonuna göre sağkalımı düzeltmiştir. Çünkü hidralazin-nitrat kombinasyonunun daha sık verilmesi gerekir.

- Bu tedavi rejimi ACEİ veya ARB'yi iyi tolere edemeyenlerde çok kullanışlıdır.

Digoksin

Digitalis KY'nin en eski tedavisidir ve digoksin KY'de en sık yazılan ilaçtır. Digoksin klirensinin GFR ile linear değiştiğinden, böbrek fonksiyonu digoksini etkileyebilir. DIG çalışmasında digoksinin etkisi değerlendirilmiştir, serum kreatinin düzeyi 1.3/1.1 (erkek/kadın) mg/dL üzerinde bulunan hastalar dışlanmıştır. Digoksin sağkalımı etkilemezken KY ile hastane yatışlarını %28 düşürmüştür. Yeni sunulan altgrup analizinde digoksin kadınlarda zararlı bulunmuştur.



ŞEKİL 26. Renal fonksiyon serum kreatinin düzeyine göre hesaplanmış GFR'ye göre (eGFR) kategorize edilmeli. Renal fonksiyona göre her grup için kullanılan ilacı destekleyen kanıt: Renal fonksiyon aralığı esas alınarak: **Kesin**, **Muhtemel** veya **Bilinmiyor** olarak değerlendirilmiştir (klinik çalışmalarda sunulan ve renal yetersizliğe spesifik sonuçlarda bildirilen). ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri. ACE: Anjiyotensin converting enzim.

(*) : Cockcroft-Gault eşitliği veya Renal hastalıkta diyet modifikasyonu formülü. (‡): Renal fonksiyon ve elektrolitlerin dikkatli izlenmesi. (†): Muhtemelen zararlı hipokalemi düşünülmeli hiperkalemi riskinden dolayı volem kaybında kesilmeli. (||): Hastaneye yatış azalır, mortalite değil. (Ann Intern Med. 2003;138: 917-24).

- KY ve böbrek yetersizliğinde güvenli olarak kullanılabilir, digoksin yükleme dozuz başlanmalıdır, ve düşük dozda (0.125 mg) idame ettirilmelidir (gün aşırı).

Özet olarak: KY hastalarının 1/3'de mortalite önemli artış ile ilişkilendirilmiş böbrek yetersizliği vardır. Bunla birlikte, klinik çalışmalarda birçok ilacın sağ kalımı düzelttiği ve KY ile hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir. Bunların çoğunda çok az orta ve ağır böbrek yetersizliği hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Kreatinin düzeyine güvenmekten ziyade klinisyenler GFR'yi hesaplayarak böbrek fonksiyonu kategorize edebilirler.

Mevcut verilere göre; (i) ACEİ'ler KY ve hafi orta böbrek yetersizliğinde sağ kalım avantajı sağlar; bunların ağır böbrek yetersizliğinde kullanımı olası yan etkilerinden dolayı dikkat gerektirmektedir (**Şekil 26**).

(ii) Bb'lerin KY'de sağ kalımın düzeltilmesindeki etkisi böbrek fonksiyonu ile çok düşük olasılıkla değişir, bununla birlikte, orta-ağır böbrek yetersizliği alt grubu Bb çalışmalarına alınmıştır.

(iii) Böbrek yetersizliğinde spironolaktonun hiperkalemi riskinin arttığı görülmüştür, bu ilacın güvenliği ağır böbrek yetersizliğinde değerlendirilmemiştir.

(iv) Digoksinin ağır böbrek yetersizliği hastalarında ki güvenliği bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

- McClellan WM, Lagston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1912-9.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
- Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival; in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10.
- Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008;51 Suppl 1:S1-320.
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-95.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
- Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.
- Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003;90:303-8.
- Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2009-14.
- Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13:387-92.
- Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-30.
- Enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6. [PMID: 7654275]
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77. [PMID: 1386652]
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Tran-dolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333: 1670-6. [PMID: 7477219]
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342:821-8. [PMID: 8104270]
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75. [PMID: 11759645]
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:1295-302. [PMID: 10714728]
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13. [PMID: 10023943]
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:375-80. [PMID: 9033462]
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, 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; 334:1349-55. [PMID: 8614419]
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8. [PMID: 11386263]
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mor-

- tality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17. [PMID: 10471456]
23. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, 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. [PMID: 3520315]
 24. Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long-term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials*. 1996;17:77-97. [PMID: 8721804]
 25. 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. [PMID: 1642186]
 26. Swedberg K. Effect of ACE-inhibition on renal function in severe congestive heart failure. *Z Kardiol*. 1991;80 Suppl 2:50-4. [PMID: 2024543]
 27. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). *CONSENSUS Trial Study Group. Am J Cardiol*. 1990;66:40D-44D; discussion 44D-45D. [PMID: 2220604]
 28. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:518-26. [PMID: 9247527]
 29. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Packer M, Poole-Wilson PA, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med*. 2001; 161:165-71. [PMID: 11176729]
 30. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. *Clin Cardiol*. 1998;21: 103-8. [PMID: 9491949]
 31. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39 Suppl 4:10-21; discussion 22-4. [PMID: 2354670]
 32. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J*. 1999;138:849-55. [PMID: 10539815]
 33. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation*. 1999;100:2312-8. [PMID: 10587334]
 34. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med*. 1987;106:346-54. [PMID: 3028221]
 35. Gottlieb SS, Robinson S, Weir MR, Fisher ML, Krichten CM. Determinants of the renal response to ACE inhibition in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1992; 124:131-6. [PMID: 1615796]
 36. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52. [PMID: 9074572].

Okunması Tavsiye Edilen Kaynaklar:

- RoncoC, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellamo R. Cardiorenal syndrome. *JACC* 2008;52: 1527-39
- Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138: 938-939
- Willenheimer R, Swedberg. Tailoring heart failure therapy. *Martin Dunitz Group*.2003. p.107-121

GEBELİKTE KALP YETERSİZLİĞİ

Tüm gebe kadınların %0.5’de kalp hastalığı bulunur, toplam maternal mortalitenin %10’nundan sorumludur. Azalmasına rağmen romatizmal hastalık en yaygın olanıdır. Son 10 yolda sıklıkla gebelik öncesi düzeltilmiş konjenital kalp hastalığı gebelikte ortaya çıkan kalp yetersizliğinin önde gelen sebebi bulunmuştur. Alta yatan kalp hastalığı orta-derecede olsa dahi, gestasyon (gebelik dönemi) sırasındaki anlamlı hemodinamik değişimler sebebiyle gebelik sırasında bazen KY meydana gelebilmektedir.

Normal Gebelikte Bulgular

Semptomlar: Bitkinlik, yorgunluk, dispne, palpasyon, egzersiz toleransının azalması, alt ekstremitte ödeme, ortopne.

Fizik muayene bulguları: Hiperventilasyon, alt ekstremitte ödeme, şişmiş boyun venleri; belirgin “a ve v dalgarı” ve “x ve y inişleri”.

Yükselmiş kalp hızı ve genişlemiş nabız basıncı.

Maksimal apikal impuls yukarıya ve sola yer değiştirmiş.

Yüksek akım üfürümleri (pulmoner ve aortik).

Meme üfürümü (“souffle”, sol sternal kenarda devamlı üfürüm). Şiddetlenmiş birinci kalp sesi ve kuvvetli ikinci ses çiftleşmesi. Pulmoner bazal raller.

Elektrokardiyografi bulguları: Sinüs taşikardisi, sol aks deviyasyonu, artmış R/S oranı (V1 ve V2’de).

Repolarizasyon değişiklikleri.

Ekokardiyografik bulgular: Artmış SV diastolik çapı, artmış SV duvar kalınlığı.

Hafifce artmış kontraktilete.

Sağ atriyum, sağ ventrikül, sol atriyum büyüklüğünde hafifce artış.

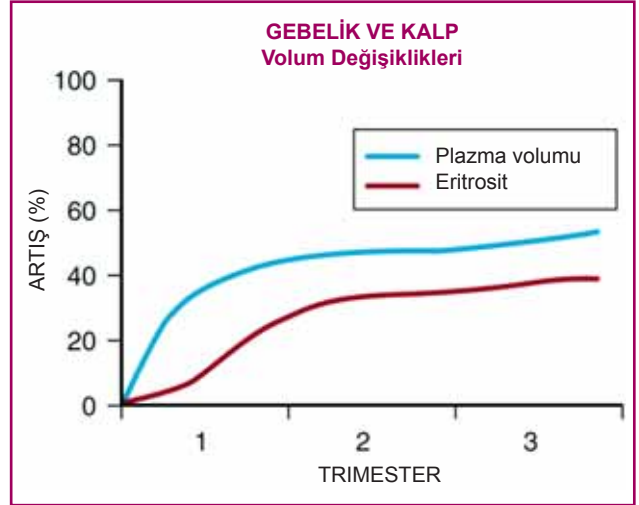
Fonksiyonel triküspit ve mitral regürjitasyonu.

Küçük perikardiyal efüzyon.

Gebelik Sırasında Hemodinamik Değişiklikler

En önemli değişiklik kan volumunun artışıdır, gebeliğin sonunda hemen hemen iki katına çıkar. Artmaya 6 haftada başlar, ikinci trimesterde hızlı artar, son 8 haftada stabil duruma gelir. Eritrosit kitlesi de artar, fakat plazma volumuna göre bu artış daha azdır, dolayısı ile buna bağlı hemoglobin konsantrasyonu düşer, hematokrit düzeyi %33-34 olup hemoglobin 11-12 g/dl civarında seyrederek (Şekil 27).

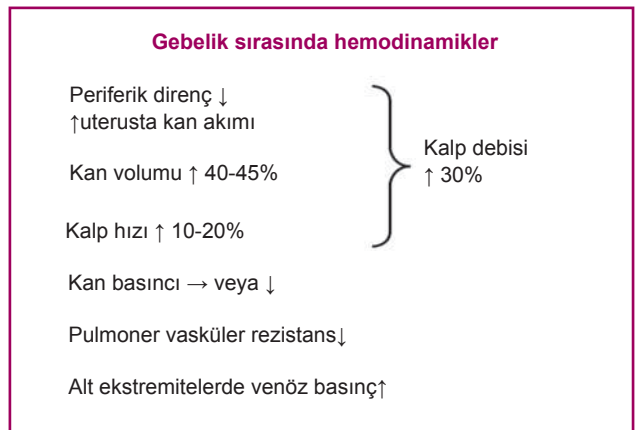
Serum aldosteron düzeyi son trimesterde yükselir, sodyum ve su retansiyonuna sebep olur. Bu hemodinamik değişikliğin annesi doğum sırasında kan kaybından koruduğu anlaşılmıştır, kalp yetersizliğinin en



ŞEKİL 27. Plazma volumu ve eritrositler gebeliğin üç trimester boyuncaya artar. İkinci trimesterde bazale göre plazma volumu %50 artmıştır ve doğuma kadar plato çizer. (Copyright Braunwald’s Heart Disease. p. 1968, 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.).

önemli sebeplerinden birisidir, daha önce kompanse olan birçok hastayı gebelik sırasında kötüleştirir.

Kalp debisinin artışı bir diğer önemli hemodinamik değişikliktir. Bu kısmen kan volum artışına, kısmen kalp hızının artışına bağlıdır. Kalp hızı gebeliğin birinci haftasında birinci trimesterin ilk yarısına kadar dakikada 10-12 vuru yükselmeye başlar. Sonunda, rezistansı düşük utero-plasental dolaşımdan ve dolaşımdaki yükselmiş prostoglandin düzeyinden dolayı periferik vasküler rezistans düşer (Şekil 28). Bu değişiklikler gebelikte fizyolojik bile olsa dispne, palpasyon, periferik ödeme, ve sistolik kalp üfürümlerinin duyulması



ŞEKİL 28. Gebelik sırasında artmış kalp debisi ve düşmüş periferik dirençle ilgili hemodinamik değişiklikler. Kan basıncı aynı kalır veya biraz düşer. Bacaklarda venöz basınç yükselir, ödeme sebep olabilir. (Braunwald’s Heart Disease Copyright 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. p. 1968).

na sebep olabilir, kalp yetersizliğini taklit eder. Bundan dolayı geçmişte kalp hastalığı olan hastalarda fizyolojik ve patolojik değişikliklerin ayırıcı teşhisini yapmak güçtür. Ağrı ve anksiyete yükselmiş kalp debisi ve kan basıncından sorumlu sempatik tonus artışına sebep olur: Dolayısı ile gebelik ve doğumda kalp hastalığında önemli konulardan birisi analjezikler kullanarak ağrı ve anksiyetenin kontrol edilmesidir. Uterus kontraksiyonları sırasında, kanın uterustan sistemik dolaşıma dönmesine bağlı olarak kan volumu yükselir. Doğumun ikinci evresi sırasında venöz dönüşün artışı vena kava da kompresyona sebep olur. Doğum sırasında kan kaybı miktarı 500-700 ml'dir, hemodinamik değişikliklerden dolayı, bu periyod kalp yetersizliğinin meydana gelişi ile yakından ilgilidir, kalp üzerindeki fizyolojik yük maksimuma çıktığından (gebeliğin 28 ve 34 haftaları arasında, doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra).

Gebelik Sırasında Kalp Yetersizliğine Sebep Olan Durumlar

- Kapak regürjitasyonları ve sol-sağ şantlar, gebelik sırasında düşmüş arteriyel rezistanstan fayda bulurlar ve nadiren kalp yetersizliğine yol açarlar gebelik öncesi ventrikül fonksiyonu ağır derecede bozulmuş ve kalp yetersizliği meydana gelmiş hastalarda.

Mitral stenozunda daralmış delikten (kapak alanı) dolayı kalp debisi yükselemediğinden kalp yetersizliği gelişebilir.

Yüksek Riskli Gebelikler

- Pulmoner hipertansiyon (>%50 sistemik basınç).
- Dilate kardiyomiopati, SVEF<%40.
- Semptomatik obstrüktif lezyonlar: semptomatik ciddi mitral stenozu, ciddi Aort stenozu (kapak alanı <1.5 cm²), Pulmoner stenoz.
- Ciddi aort veya mitral regürjitasyonu (NYHA sınıf III veya IV semptomlar)
- Aort koarktasyonu.
- Marfan sendromu: aort kökü>40 mm.
- Siyanotik lezyonlar.
- Mekanik prostetik kapaklar.

Mitral Stenozu

Gebelikte problem yaratan, ensık görülen (%90) valvuler kapak hastalığıdır; gebelik sırasında, doğumda (özellikle üterin kontraksiyonlar sırasında) ve doğumdan sonra 15 dakikaya kadar pulmoner uç basınç sürekli yükselir.

Orta-derece mitral stenozu bile gebelik sırasında medikal veya cerrahi tedavi (veya perkutan mitral balon valvotomi) gerektiren ağır kalp yetersizliğine sebep olabilir. Stenoz ağır olduğunda (mitral kapak alanı 1 cm²'den az), taşikardi ile kısalmış ventriküler dolum

zamanı ve kan volumunun artışı sonucunda pulmoner ödemle sonuçlanan pulmoner kapiller uç basıncında anlamlı yükselmeye sebep olabilir.

® Hafif-orta mitral stenozu olan gebe her zaman, dikkatle diüretikler ve beta blokerler kullanılarak tedavi edilmeli, epinefrin blokajının miyometriyal doku üzerindeki zararlı etkileri önlenmeli.

Ciddi mitral darlığı olan kadında, mümkünse gebe kalmadan önce perkutan mitral valvotomi (PMV) düşünülmelidir.

PMV, gebelik sırasında ağır semptomları gelişenlerde de makul bir tedavidir (*Circulation* 2006;114:e84).

- Şayet mitral stenozu gebelik öncesinde teşhis edilmişse; ciddi stenozu olan (kapak alanı <1 cm²) hasta veya orta şiddette semptomatik stenozu gebelik öncesi PMV veya PMV mümkün değilse kapak tamiri önerilir.
- Halihazırda gebe olan hastalarda optimal tedavi; kalp hızı ve sol atriyal basıncın düşürülmesi hedeflenmelidir. Beta-blokerler seçilen ilaçlardır (Beta-1 selektifler)

Aort Stenozu

Aort stenozu (AS) çok daha seyrek, buna rağmen gebe AS'lilerde kalp yetersizliği aniden meydana gelebildiğinden daha tehlikelidir. Kalp debisi değişmeyen aort kapağın darlığından sabit olacağından, volumun birdenbire artışını karşılayamaz, SV basıncını (sonuç olarak pulmoner kapiller basıncı) artıramaz.

Ağır aort stenozunda ölüm bildirilmiştir. Orta-derece aort stenozu (aort kapakta gradiyent 50-70 mm Hg), dikkatli takip edilmelidir. Gebelik öncesi bulunmayan, SV yüklenmesine bağlı EKG değişikliklerin görülmesi çok önemlidir, sıklıkla agresif tedavi gerektirir.

Gradiyent tedavinin kılavuzu değildir, çünkü kalp debisinin artışına bağlı olarak gebelik sırasında anlamlı yükselir.

® Normal sistolik fonksiyonu ve hafif obstrüksiyonu olan kadında, gebelik sırasında konservatif yaklaşılmalı.

- Obstrüksiyonu ve semptomları orta-ağır olanlarda, aort stenozu düzeltilene kadar gebe kalma geciktirilmelidir.

Semptomları gelişen ciddi aort stenozunda, doğum sancuları başlamadan ve doğumdan önce perkutan balon valvotomi veya cerrahi gerekebilir (*Circulation* 2006;114:e84).

- Ciddi aort stenozunda (kapak alanı <1 cm²) gebeliğin riski anlamlı yükselir ve anlamlı hemodinamik bozulmaya yol açabilir.
- Gebelik sırasında teşhis edilen ciddi aort stenozunda doğumdan önce PABV (perkutan aortik balon valvotomi) yapılmalıdır.

Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu

Sol ventrikül fonksiyonu düşmüş tüm kalp hastaları, gebelik sırasında kalp yetersizliği riski altındadır. Risk yükselişi sadece düşmüş ejeksiyon fraksiyonu ile değil semptomların oluşu ile de ilişkilidir.

SVEF <%40'da, gebeliğin ikinci-üçüncü trimestrinde kalp yetersizliği beklenebilir. Artmış kan volumu ve atım hacmine, ventrikül dilatasyonla adapte olarak bu hemodinamik değişiklikleri iyi tolere edilebilir. Bu durum farklı hastalıklara göre değişebilir, gebelik öncesi öngörülemez.

Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalıklarından, siyanotik kalp hastalığında gebelik sırasında hastaların %60'a kadarında kalp yetersizliği ortaya çıkabilir. Gebelik sırasında hemodilüsyona bağlı olarak Siyanoz azalsa bile, dispne, periferik ödem, ve oksijen saturasyonunda düşme sık meydana gelebilir, tedavi ve erken doğum gerektirebilir.

Konjenital kalp hastalığı için cerrahi girişim yapılmış (tamir) gebe kadınlara dikkat edilmelidir, kalp yetersizliği olasılığından, iki durum dikkatle takip edilmelidir.

1. İntra-atriyal tamirden (Mustard veya Senning) sonra büyük damarların transpozisyonu: Bu durumda sağ ventrikül sistemik dolaşımı destekler.

Erişkin yaşa kadar ulaşan hastaların, %20 kadarının sağ ventrikül fonksiyonu düşmüş bulunabilir. Gebelik sırasında sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ile kötüleşebilir.

2. Fontan Girişimi: Bu girişimde tüm sistemik dönüş direk olarak pulmoner artere veya sağ atriya doğru yönlendirilmiştir. Bu olgularda, gebelik sırasında yüksek debi sağlanamaz ve sağ kalp yetersizliği meydana gelebilir. Cerrahi tamirden sonra bile, gebelikte yüksek sayıda (%40) spontan düşük görülmüştür.

- İzole ASD veya PFO (Patent foramen ovale): Gebelik sırasında genellikle iyi tolere edilirler. Genellikle düşük riskli düşünülürler. İdeal olarak, anlamlı şanti olan ASD (>1.5:1) gebelik öncesinde düzeltilmelidir. Gebelik öncesinde tamir edilmiş sekundum tip ASD yükselmiş komplikasyon riski ile ilişkili bulunmamıştır.
- Ventriküler septal defekt (VSD): Pulmoner hipertansiyonu olmayan VSD genellikle gebelikte iyi tolere edilir. Gebelik öncesi pulmoner hipertansiyon gelişmeden düzeltilmesi riski bertaraf eder. Gebelikte VSD ve pulmoner hipertansiyonda, doğum sırası ve sonrasında kan basıncı düşer, şantin geçici tersine çevrilmesi sonucunda, yakın takip ve volum yüklenmesi ile önlenir.

- Patent duktus arteriyozus (PDA): Pulmoner hipertansiyon gelişmemişse genellikle sonuçları olumludur. Tedavi prensibi VSD'ye benzer.

Prostetik Kapak

Prostetik kapaklarda kalp yetersizliği kapağın malfonksiyonu veya SV disfonksiyonuna bağlıdır. Gebelik sırasında biyolojik kapaklarda dejenerasyonun hızlandığı tecrübe edilmiştir, daha stenotik veya yetersiz duruma gelir. Bu olguların %10-50'sinde, süreç sıklıkla çok hızlı olur, kapak değişimi gerekir. Mekanik kapaklarda, anti-koagulan tedavide dahi trombozis olabilir, bu durumda tromboliz veya cerrahi gerekir.

Peripartum Kardiyomiyopati

Geçmişte kalp hastalığı hikayesi olmayan kadınlarda, doğumdan 1 ay önce ve 6 ay sonraya kadar, meydana gelen açıklanamayan kalp yetersizliği peripartum kardiyomiyopati olarak tarif edilir (bakınız Bölüm 3.5). Peripartum kardiyomiyopatide KY ciddiyetinin her derecesi bulunabilir; hafif SV disfonksiyonundan akut pulmoner ödeme kadar.

Konjestif KY doğumdan sonra birinci günde ağır dispne, ortopne, taşikardi, hipotansiyon, sıvı yüklenmesi, ve bazan mitral regürjitasyonu ile gelişebilir. Ventrikül taşikardisi Klinik KY başlangıcından önce gelebilir. Kalp yetersizliği bulunuyorsa mortalite çok yüksektir.

Birçok gebeliği olan kadınlarda peripartum kardiyomiyopati siktir, bu tek gebeliklere göre daha fazla hemodinamik yüklenmeye (daha yüksek atım hacmi ve kalp debisi) sebep olmuştur.

Ayrırcı tanı; dilate kardiyomiyopati, peripartum miyokard infarktüsü (nadir) ve pulmoner embolizm.

- Peripartum gebelik kardiyomiyopatisi (PPGK) için risk faktörleri: Çok-doğum yapmış (multipar), çok-fetus, eklampsi, preeklampsi, veya doğum sonrası hipertansiyon hikayesi, kokain alışkanlığı ve selenyum eksikliği.
- PPGK geliştikten sonra prognozu değişkendir: %50-60 kadın doğumdan sonra 6 ay içerisinde tam iyileşmektedir (normal kalp büyüklüğü ve fonksiyonu ile).

Gebelik Sırasında Kalp Yetersizliğinin Teşhisi

Kalp hastalığının çoğu gebelikten önce teşhis edilmiştir ve çok azı gebelik sırasında ortaya çıkar.

Kalp yetersizliği riskinde hastanın semptomları; şayet KY'den şüpheleniliyorsa, gebeliğin evresi ne olursa olsun göğüs radyografisi istenmelidir.

Göğüs radyogramının radyasyon dozu 0.07-0.15 rad'ın altında olduğundan fetus için tehlikeli düzeyin altındadır (Willenheimer R. Svedberg K. Tailoring Heart Failure Therapy. Martin Dunitz Publ. 2003. p.49. Environ Health Perspect 1995;103: 1018-23).

Bu metod pulmoner konjesyonun değerlendirilme ve takip edilmesin için çok güvenilirdir. Ekokardiyogram teşhisin isbatlanmasında çok önemlidir; valvular hastalığın ciddiyetini değerlendirir, ventrikül fonksiyonunu kontrol eder.

Kalp yetersizliğinde fetusun hipoksi riski vardır; bundan dolayı yoğun fetal izleme yapılmalıdır (2D ve Doppler ultrason, kardiyotokografi ile).

Gebelikte Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Kalp yetersizliği ve pulmoner ödemin sebeplerinin hızla araştırılmasının yanında, hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve semptomları azaltmak için ilaçlar hızla kullanılmalıdır.

Kalp hastalığı ve KY'li gebe kadının değerlendirilmesinde önemli noktalar:

- Alttaki kalp hastalığı dikkatle incelenmelidir
- KY'yi tetikleyen faktörler tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Enfeksiyonlar, özellikle pulmoner enfeksiyonlar pulmoner basıncı yüksek hastalarda KY ile sonuçlanabilir.
- Gebeliğin evresi gözden geçirilmeli ve fetal sağkalım dikkate alınmalıdır.

Gebelikte Pulmoner Ödem ve Kalp Yetersizliğinin Sık Sebepleri:

- Mitral tenozu ve nadiren diğer valvuler kalp hastalıkları: Mitral stenozu gebelikte pulmoner ödemin en sık sebebidir. Üçüncü trimestir ve erken puerperiyumda hastaların %70'inde KY gelişebilir.
- Preeklampsi ile ilişkilendirilmiş sistemik hipertansiyon.
- Pulmoner hipertansiyon.
- Çok nadiren peripartum kardiyomiyopati.

Kalp Hastalığı ve KY Bulunan Gebe Kadının Değerlendirmesi Önemlidir:

- Alttaki kalp hastalığı dikkatle değerlendirilmeli.
- Kalp yetersizliğini tetikleyen faktörler tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Enfeksiyonlar, özellikle pulmoner basıncı yüksek hastalarda pulmoner enfeksiyonlar KY ile sonuçlanabilir. Pulmoner ödemi önlemek için bu hastalara diüretikler verilmelidir.

Aritmiler, sıklıkla yüksek ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon, özellikle mitral stenozlu hastalarda KY'ye sebep olabilir. Bu hastalarda, kısalmış diastolik dolum zamanı pulmoner uç basıncı birdenbire yükseltebilir ve pulmoner ödeme sebep olabilir. Atriyal fibrilasyonun, Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri (diltiazem, verapamil), digoksin ile kalp hızının kontrol edilmesi veya DC Shock ile sinüs ritmine (kardiyoversiyon ile çevrilmesi) hayati önem taşır.

- Hastaya yaklaşımda gebeliğin evresi düşünülmeli; fetal yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır. Kalp ye-

tersizliği sırasında utero-plasental dolaşım çoğumnlukla bozulur ve fetusun ölüm riski çok yüksektir.

Oksijen ihtiyacını azaltmak için yatak istirahati esastır. Su ve tuz kısıtlanması da önemlidir.

Gebelikte KY'de Sık Kullanılan İlaçlar

- Kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçların çoğu güvenli olarak gebelikte de verilebilir. Maternal hipovolemi ve azalmış plasental kan akımına dikkat edilmelidir.

Diüretikler: *Hipervolemiyi azaltmak için kullanılacak ilk tedavi diüretiklerdir:*

Furosemid: Gebelik sırasında (tercihen son trimestrede) hiçbir kontrindikasyonu olmadığından furosemid seçilecek ilaçtır. Yoğun kullanımında plasental kan akımında azalmaya sebep olabilir, böylece fetal büyümeyi etkileyebilir (*Braunwald 8'th edidition, p.1977*).

Maternal hipovolemi ve hiperkalemi gibi yan etkileri kontrol edilmeli. Siyanotik hastalarda diüretiklere özel dikkat gösterilmelidir.

- "Khan GM"ye göre, furosemid fetal anormalliklere sebep olduğundan kontraindikedir.
- Gebelikte hayati-tehlikesi olan pulmoner ödemde gebeliğin son haftalarında ve doğum sonrasında Furosemid kullanılabilir (*Khan MG. Cardiac drug therapy. Saunders Publ. 2003. p.453*).
- ACEİ'ler gebeliğin her evresinde kontraindikedir.

Spironolakton: Gebelikte KY'de spironolakton kullanılabilir, özellikle hipokalemide tercih edilmeli. Gebelerde bildirilmiş yan etkileri yoktur.

Mitral stenozunda (MS) özellikle pulmoner ödem krizinde kısa süreli semptomatik rahatlatma için, MS PBV (perkutan balon valvotomi) veya cerrahi ile düzeltilinceye kadar, oksijen ve morfinle birlikte tiyazidlerle diüretik tedavi indikedir.

Tiyazidler, seyrek olarak fetal veya yenidoğan sarılığına veya trombositopeniye sebep olur. Fakat kullanılmaları pulmoner ödem ve hipertansiyon ile birlikte preeklampside indikedir (hidroklorotiyazid, 50 mg). Önceden tahmin edilen faydaları, fetusa olası zararları veya yenidoğanın kısa-dönem tedaviye maruz kalmasına karşılık daha ağırlıkta olmalıdır.

Digoksin: Mitral stenozunun sebep olduğu Pulmoner ödemin tedavisinde değeri ve yeri yoktur. Fakat, hipertansif kalp yetersizliği (diastolik disfonksiyon hariç), dilate kardiyomiyopati veya SV sistolik fonksiyonu kötüleşmiş diğer hastaların tedavisinde küçük rolü olabilir. Tercihen ekokardiyografik değerlendirmede hastanın kötü SV fonksiyonu kanıtlanıncaya kadar bu ilacın verilmesi tavsiye edilmemelidir.

- Digoksin toksisitesi hariç İstenmeyen teratojenik fetal etkileri yoktur; kronik digoksin kullanımında bildirilmemiştir, anne ve yenidoğanın digoksin düzeyi

aynıdır (*Ann Intern Med* 1983;98: 47, *N Engl J Med* 1972; 287: 1010).

Ancak, gebe olmayanlara göre gebelerde serum digoksin düzeyleri %50 daha düşüktür. Annenin digoksin intoksikasyonunda fetal ölümler bildirilmiştir (*Am J Cardiol* 1960;6: 834).

Digoksin kullanımı ile ilişkili teratojenite bulunmamaktadır, uzun dönem kullanımı ve kolay elde edilebildiğinden, bazılarına göre gebelikte konjestif KY tedavisinde, sistolik disfonksiyon ve aritmiler bulunduğu seçilecek ilaçtır.

- Gebelik sırasında artmış renal klirensinden dolayı digoksin düzeyi düşük olabilir, dozu artırılmalıdır.
- Azalmış böbrek fonksiyonunda veya amiyodaron ile birlikte alındığında, idame dozunun düşürülmesi gerekir.
- Üçüncü trimestirde, radyoimmünassay ile karışan digoksin-benzer maddeciklerden dolayı serum digoksin düzeyi “*yalancı yükselme*” gösterir. Dolayısı ile tedaviye kılavuz olması için digoksin düzeylerinin izlenmesi fayda sağlamaz.
- Fetus için güvenlidir, yan etkisi yoktur.

Vazodilatörler: ACEİ’ler gebeliğin tüm evrelerinde kontrindikedir. Şayet afterload düşürülmesi KY’nin tedavisi için gerekli ise, gebeliğin üçüncü trimestrde Hidralazin kullanılabilir, fakat birinci trimestrde kullanımı önlenmelidir (hayvanlarda teratojenik etki ?).

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri: Teratojenik etkilerinden gebelik sırasında ACEİ’ler kesilmelidir. Bu ilaçlara ihtiyaç olan hastalarda (kardiyomiopati ile sistemik hipertansiyon), hidralazin, uzun-etkili nitrat kombinasyonu ACEİ yerine geçmelidir.

- Kan basıncını çok fazla veya aniden düşürmemeye dikkat edilmelidir. Çünkü, bu utero-plasental kan akımı bozarak fetal hipoksiye sebep olabilir.
- Fetusta intraüterin büyüme geriliği, oligohidramnios, böbrek yetersizliği, anormal kemik ossifikasyonu bildirilen yan etkileridir.

Anjiyotensin tip-1 reseptör blokerleri (ARB): Gebelikte ARB’lerin kullanımı ile ilgili veri şimdilik yoktur.

Beta-blokerler: Bb’ler, gebelik sırasında mitral stenozunun tedavisinin “köşetaşdır”.

Özellikle Mitral stenozlu gebe hastalarda pulmoner hipertansiyonun korunmasında kullanılır. Mitral kapaktan geçen diyastolik akım yavaşladığında sol atriyal basınç yükselir. Ayrıca, 20-24 haftalarda kalp debisi ve vasküler volum zirveye ulaşır. Kalp hızı ortalama dakikada 10 vuru artar. Kalp hızının yükselmesi sonucunda SV diastolik dolum süresi kısılır ve sol atriyum basıncı yükselir. Sinüs taşikardisi pulmoner ödemi presipite

ederek fatal olabilir. Kalp hızının dinlenimde ortalama 86-78/dk’ya düşmesi hastada belirgin düzelme sağlar.

Beta bloker dozu, hastanın semptomları ve kalp hızına göre titre edilmeli. Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının <80/dk tutulmasında da çok faydalıdır. Digoksin kalp hızını yeteri kadar yavaşlatamayabilir. Pulmoner ödem gelişmişse, diüretik tedavi beta bloker tedaviye eklenebilir.

Gebelik sırasında beta bloker kullanımı ile fetal malformasyonların arttığı bildirilmiştir. Bu ilaçların uzun süreli alınması, utero-plasental kan akımını değiştirdiğinden; fetal büyümenin kısıtlanma riskini artırır.

Teorik olarak, üterin kontraksiyonlara yol açabilir; ancak beta bloker ile tedavi gören hastalarda artmış dönem-öncesi erken doğumlar gösterilememiştir.

- Fetus için rölatif olarak güvenlidir. İntraüterin büyüme geriliği, yenidoğanda bradikardi, hipglisemi olabilir.

Antiaritmikler: Gebe kadınların 1/3’de ektopik vurular bulunur. Fakat kalp yetersizliği sırasında aritmiler olunca, klinik durum kötüleşebilir. Herhangi bir antiaritmik ilaç gebelikte verilebilir.

Supraventriküler ve ventriküler aritmilerin uzun süreli tedavisinde Kinidin ve verapamil kullanılmıştır, bunlarla herhangi bir teratojenik etki kanıtı yoktur (*Eur Heart J* 2001; 22: 458-64).

Bununla birlikte, bu ilaçların tümü miyokard kontraktilesi üzerinde depressif etki (negatif inotropizm) yapmaktadır; dolayısı ile SV sistolik fonksiyonu bozulmuş gebelerde kullanılmamalıdır. Bu olgularda kullanılacak tek antiaritmik ilaç Amiyodaron’dur. Kronik kullanımda, ilacın yan etkileri olabilmekte; annelerde %3-5 olguda, tiroid malfonksiyonu, fotosensivite ve korneal depolanma. Fetusta, amiyodaron ile uzun süreli tedavi neonatal hipotiroidizm sebepleri olabilir, reversibildir.

Adenozin: Adenozin, Atriyoventriküler nodal reenteran taşikardinin (AVNRT) tedavisinde seçilen ilaçtır. Fetal kalp hızında anlamlı olmayan değişikliğe sebep olur, çünkü yarılanma ömrü sadece birkaç saniyedir. Bolus olarak; 6 mg, sonra +12 mg etkilidir.

Amiodaron: Gebelikte yeterli test edilmemiştir. Ağırılığının %40 kadarı iyod olduğundan yenidoğanda guatra sebep olabilmesi muhtemeldir. Gebelik sırasında, diğer antiaritmiklere cevap vermeyen hayati-tehlikesi olan aritmiler (ventrikül taşikardisi, ventrikül hızı yüksek atriyal fibrilasyon) hariç, amiyodaronun kullanılması tavsiye edilmemektedir.

- Fetustaki yan etkileri; guatr, intraüterin büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipertiroidizm.

Beta-Adrenerjik Blokerler: Gebelik sırasında, özellikle diğer antiaritmiklerin fetus veya yeni doğana zararlı olabilecekleri de dikkate alınrsa, bu ilaçların rahatsız edici aritmilerin tedavisinde değeri kendiliğinden kanıtlanır.

Supraventriküler taşikardiler, İV esmolol veya atenolol kullanımı ile, fetus üzerinde yan etkiye neden olmadan sonlandırılmıştır.

- İV beta blokerler doğum sancısı ve doğumda mümkünse yasaklanmalıdır, çünkü nadir de olsa yeni doğanda solunum depresyonu olabilir.

Beta blokerler aşağıdaki durumlarda var olan en güvenli tedavilerdir:

- Rahatsız edici tekrarlayan PSVT (kronik tedavi); bu hastalarda beta blokerler gerekirse digoksin ile birlikte de kullanılabilir.
- Rahatsız edici ventriküler erken atımlar.
- Ventriküler taşikardi; diğer antiaritmikler kullanılmadan önce beta blokerler denenmelidir.

Disipiramid: Plasentadan geçer ve doğum sancısına neden olur.

Lidokayin: Lidokayin plasentadan geçer, teratojenik görünmemektedir. İkinci ve üçüncü trimestirlerde kullanılması güvenlidir.

- Fetal solunum depresyonu olasılığını azaltmak için dozu doğuma yakın en aza indirilmelidir.

Bu ilaç hayati-tehlikesi olan ventriküler aritmilerde indikedir. Yan etkileri; fetal asidoz, solunum depresyonu, apne, bebekte bradikardi.

Kinidin: Fetal yan etkiye sebep olmadan gebelikte ventriküler taşikardiyi başarı ile tedavi etmiştir (*Gynecol* 1979;54:366). Güvenilirliği için genel tavsiye yapılmamıştır. Kinidin plasenta engelini geçer, toksisitesi spontan düşük ve erken doğuma neden olabilir. Fetal kraniyal sinir hasarını presipite edebilir.

Kinidin yüksek proaritmik etkisinden dolayı kötü bir antiaritmiktir. Hayati-tehlikesi olan ventriküler aritmilerde, beta bloker ajanlar veya diğer antiaritmiklerden sonra indikedir. Tedavinin faydası ve etkisi fetusa olası riskinden daha fazla olmalıdır.

- Fetus için rölatif güvenlidir. Nadiren neonatal trombositopeni ile ilişkili bulunmuştur. Minimal oksitoksik etkisi var.

AHA/ACC Kılavuzunda Gebelerde Atriyal Fibrilasyonun Tedavisi

(JACC 2003;41:1633)

- **Sınıf –I:** Girişim/Tedavi (Fayda >>> Risk) Yapılmalıdır/Verilmelidir.

- Digoksin, Bb, dihidropiridin-olmayan KKB (kalsiyum kanal bolkerleri), ventrikül hızını kontrol etmek için gebelerde AF’de tavsiye edilmektedir.
- AF’ye bağlı hemodinamik olarak anstabil duruma gelen gebelerde DC-Kardiyoversiyon önerilmektedir.
- AF’li tüm hastaların (“lone AF” ve/veya tromboembolik riski düşük olanlar hariç) gebelik süresince tromboembolizme karşı korunması tavsiye edilmektedir. Tedavi gebeliğin evresine göre seçilmelidir (Aspirin veya antikoagulan).

Antitrombotikler: Prostetik kapağı bulunanlarda, gebeliğin birinci trimestirinde İV heparin ile desteklenen subkutan heparin kullanımının komplikasyon oranı yüksektir.

Gebe kadınlarda antikoagülasyon seçenekleri (JACC 2003;41:1633): (1) Gebelik boyunca heparin veya düşük molekül ağırlıklı (DMAH) heparinler, (2) Gebelik boyunca warfarin, 40’cı haftada doğum planlananlarda gebeliğin 38’ci haftasında heparin veya DMAH ile değiştirilmeli.

(3) Gebeliğin birinci trimestirinde DMAH veya heparinler, ikinci trimestirde Warfarine değiştirilir ve gebeliğin 38’ci haftasına kadar warfarinle devam edilir, 40’cı haftada doğum planlananlarda 38’ci haftada Heparin ve DMAH ile değiştirilir.

- **Aspirin:** Bebek aspirini zararlı değildir.
- **Warfarin:** Fetustaki yan etkileri, embriyopati; plasental ve fetal hemoraji; santral sinir sistemi anormallikleri, gebelikle kullanılmamalıdır.

Gebelerde Prostetik Mekanik Kapaklarda Antikoagülasyon Rejimi Seçiminde AHA/ACC Kılavuzu Tavsiyeleri

(Circulation 2006;114:284-e231)

Sınıf –I Tavsiyeler (Fayda >>> Risk):

- Mekanik prostetik kapağı olan gebeler sık izleme ile devamlı terapetik antikoagülasyon almalıdır. Gebeliğe teşebbüs eden ve Warfarin almakta olanlarda, sonraki antikoagülasyon için gebelik testleri izlenmelidir. Böylece gebelik meydana geldikten sonra antikoagülasyona kesilmeden devam edilebilir.
- Mekanik prostetik kapaklarda, gebeliğin 6 ve 12 haftaları arasında Warfarinin durdurulmasına karar verilenler; devamlı intravenöz FOH, dozu-ayarlanmış FOH, veyadozu-ayarlanmış DMAH almalıdır.
- Mekanik prostetik kapaklı gebelerde gebeliğin 36’cı haftasına kadar tedavi seçeneği devamlı İV veya dozu-ayarlı subkutan FOH, dozu-ayarlı DMAH veya Warfarin tam olarak tartışılmalıdır. Şayet devamlı İV FOH kullanılırsa fetal risk düşüktür fakat prostetik kapağın maternal riskler; kapak trombozu, sistemik embolizasyon, infeksiyon, osteoporoz ve HIT (Heparin induced trombositopeni) rölatif yükseltir.

- Mekanik prostetik kapaklı gebelerde, doz-ayarlı DMAH alanlarda, DMAH subkutan günde iki defa yapılmalıdır (verildikten 4 saat sonra anti-Xa düzeyi 0.7 ve 1.2 U/mL tutulmalı).
- Prostetik mekanik kapaklı gebelerde, doz-ayarlı FOH verilenlerde, günde en az iki defa aPTT kontrol edilmelidir.

Sınıf III tavsiyeler (Risk $\geq$ Fayda):

- Mekanik prostetik kapaklı gebelere, verildikten 4-6 saat sonra anti-Xa düzeyi saptanana kadar DMAH verilmemelidir.
- Dipiridamol, antitrombosit ajan olarak aspirine alternatif olarak yerine verilmemelidir, çünkü fetus için zararlıdır.

FDA Risk kategorisine göre Gebelikte Kardiyovasküler ilaçların kullanımı

(Curr Probl Cardiol 2007;32: 439)

- **Gebelikte riski bertaraf edilemeyen kardiyovasküler ilaçlar:** Adenozin, Amiyodaron, aspirin, Bb, Kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil, nifedipin), Digoksin, Diüretikler, Flekainid, Lidokain, Nitratlar, Prokainamid, Propafenon, Kinidin, Sodyum nitroprussid, Bretilyum, Esmolol, Metoprolol, Propranolol,, Dopamin.
- **İnsanda risk kanıtı yok:** Nitrogliserin, Dobutamin.
- **Riskin Pozitif kanıtları olanlar:** Aspirin, Bb, Fenitoin, Atenolol.
- **Gebelikte kontrindike ilaçlar:** ACEİ / ARB.

Gebelikte Kalp Yetersizliği Tedavisinde; Perkutan ve Cerrahi Tedavi

Medikal tedavi KY'yi kontrol etmede yetersiz kalıyor, veya inatçı pulmoner hipertansiyonunun bulguları bulunuyorsa valvüler hastalıkta kalp cerrahisi düşünülür.

Perkutan valvotomi: Mitral kapak darlığının perkutan balon girişimi ile genişletilmesi, son zamanda cerrahi olmayan ideal tedavi seçeneği durumuna gelmiştir.

- Mitral kapağı; esnek, nonkalsifik ve subvalvüler yapısı çok bozuk (yapışıklıklar) olmayan, ve orta-ağır mitral regürjitasyonu bulunmayan eko-skoru ≤ 8 hesaplananlarda (özellikle genç erişkinlerde), perkutan mitral balon valvotomi (PMBV) sonuçları mükemmeldir.
- PMBV Röntgen kılavuzluğunda yapıldığından, embriyogenez tamamlandığından ikinci trimestir içinde uygulanmalıdır; bu yaklaşım gebeliğin geç evresinde iyonik-kontrast ajanın sebep olabileceği fetal tiroide negatif etkiyi önler.
- Radyasyonun fetus üzerinde doğrudan zararlı etkileri yoktur (Angiology 2001;52: 205-9).

- Perkutan valvuloplasti sırasında radyasyon dozu 0.05 ve 0.2 rad arasındadır; gebe bir kadının alabileceği maksimum radyasyon dozundan (0.5-5 rad) daha düşüktür. Anne ve özellikle fetus için riski, geçmişte cerrahi mitral kommisürotomi için bildirilenden daha azdır.

Perkutan aortik valvotomi için çok az sayıda hasta bildirilmiştir (Eur Heart J 1996;17: 182-8), literatürde sonuçları iyi olan 4 olgu bildirilmiştir.

- Bu hastalarda gebelik süresinde kapak replasmanına kadar, gradiyentin düşürülmesi girişimin amacıdır.

Açık-kalp cerrahisi: Gebe kadında açık-kalp cerrahisine kolayca karar verilemez. Fetusu riski, kardiyopulmoner bypass sırasında esasen hipotansiyon ve hipotermiye bağlı oldukça fazladır. Bir tek, medikal olarak tedavi edilemeyen, hayati-tehlikesi olan pulmoner ödem gibi ağır durumlarda düşünülmalıdır.

- Herhangi bir kalp ameliyatı için, gebeliğin ikinci-trimesteri tercih edilir. Maternal sonuçlar bu dönemde iyidir, ölüm riski %1, bu gebe-olmayan kadınlardaki aort kapak replasmanının riskine benzerdir. Fetal kayıp yaklaşık %20-30'dur.

Doğumun zamanlaması

Kalp yetersizliği gelişince major problem, doğumun zamanlamasıdır. Gebeliğin devamı sırasında annenin riski ile erken doğumun fetus riski ile dengelenmelidir. Daha ötesi, cerrahi gerektiren hastalarda, gebeliğin sürdürülmesi fetus için de risk olabilir. Mitral kommisürotomide (açık veya kapalı) bildirilen fetal ölüm oranı %6, mitral kapak replasmanında ise %20'dir. Erken doğan yenidoğanlarda, yaşam beklentisi 32 haftadan sonra çok yüksektir (%95), nörolojik sekte azdır.

- Şayet gebelik ≥ 32 hafta ise doğum hızlandırılmalıdır.
- 28 haftadan önce yaşam beklentisi düşük ($< \%75$) ve kurtulan yenidoğanlarda beyin hasarı riski yüksek olduğundan (%10-14); bu evredeki gebelikte, fetus doğumu yapmadan cerrahi dikkate alınmalıdır.

28 ve 32 haftalar arasında seçim yapmak daha zor olabilir ve karar bireyselleştirilmelidir.

- Şayet 34 haftaya kadar bekletilecekse, fetusun akciğer olgunlaşması, anneye dexametazon verilerek sağlanmalıdır. Bu hastaların tersiyer merkezlerde tedavisi gerekir (kardiyolog, obstetrisyen, anestesist ve pediyatrist ile). Doğumun şeklinin sezeryan olduğuna inanılmaktadır.
- Genel veya epidural anestezi sırasında kalp debisi yükselir fakat bu artış spontan doğumdakinden daha azdır (%30'a karşı %50). Daha da fazlası, erken gebelik yaşında doğumun indüksiyonu sıklıkla yetersizdir, uzun zaman alabilir, anne ve yenidoğan bakımının optimize edilmesini daha zorlaştırır.
- Şayet kalp cerrahisi seçilmişse, sezeryanda aynı zamanda yapılmalıdır.

Emzirme ve Kardiyak İlaçlar

Gebelik sırasında KY olanlarda emzirme yasaklanmalıdır; süttten atılan ilaçların yenidoğana geçmesi, ve emzirmenin anneye stres yapması önlenmeli.

Annenin aldığı hemen hemen tüm ilaçlar memeden süttün içerisinde atılmaktadır, miktarı annedeki dozun %2'sinden azdır. Süttteki konsantrasyonu küçük çocukta farmakolojik yan etkiler yapabilmesi için nadiren yeterlidir. Buna rağmen dikkat edilmelidir, çünkü kalp ilaçlarına kılavuzluk edecek yeterli sayıda kanıt yoktur.

- Bundan dolayı, emziren kadınlarda bu ilaçların alınması sadece kesin olarak gerekliyse tavsiye edilmektedir.
- İlaç alımı için en iyi zaman, meme ile beslenmeden hemen sonra. Annenin, en yüksek konsantrasyonda ilaç ihtiva eden sabahki meme süttünün atılması, verilmemesi tavsiye edilmelidir ve ilaçlar alındıktan hiç değilse 1-2 saat sonra çocuk beslenmemeli.

Meme Süttünden İlaçların Atılımını Etkileyen Faktörler

- **Proteine bağlanması:** Proteine az bağlanan ilaçlar sütle atılırlar. Örneğin; atenolol (sadece %5'i bağlanır) sütte küçük çocukta nadir de olsa yan etkilere sebep olan yeterli konsantrasyona ulaşır. Meme süttü ile beslenmede atenolol, acebutolol, sotalol kontrindikedir.
- **Yağda çözünürlüğü:** Meme süttü vucutta etkili olarak metabolize edilemeyen lipofilik maddelerin atılım yoludur. Alternatifleri yoksa kullanılmalılardır. Propranolol lipofilik olmasına rağmen proteine bağlandığından sütte düşük konsantrasyonda bulunur.
- **Molekül ağırlığı:** Çok büyük moleküllu ajanlar hariç, (heparin ve insülin gibi ajanlar süte geçmeyi başaramazlar) molekül ağırlığı sütte atılıma mani değildir.
- **Meme süttünün volumu:** Sabahları meme süttünün miktarı en fazla olduğundan, bu sırada ilaçların taşınması maksimumdur. Sonuçta, bu beslenme önlenmelidir.
- **Süttün pH'sı:** Sütt genellikle asidik olup pH'sı 6.35-7.65'dir. Zayıf baz olan ilaçlar (beta adrenerejik blokerler gibi) sütte yakalanırlar, fakat konsantrasyonları düşüktür.

Yüksek sütt-plazma (SP) konsantrasyonu çoğu ilacı bebeğin almasını artırır. SP oranını birçok faktör etkiler.

240 mg Diltiazemin meme süttündeki konsantrasyonu 200 mg/ml'dir (SP oranı: 1). Meme beslenmesinde diltiazem kontrindikedir.

Atenolol 100 mg sütte 0.6 mcg/ml konsantrasyon sağlar (SP oranı: 3), kontrindikedir. SP oranı 3'e kadar birçok ilaç kontrindikedir.

Erken doğanlarda, annenin ilaç alması engellenmelidir. Karaciğer veya renal bozukluğu olduğundan şüphelenilen anne ve küçük çocuklarda ilaç kullanımı yasaklanmalıdır (ilaçların çoğu böbrekten metabolize olduğundan).

Sık Kullanılan Kalp İlaçları için Tavsiyeler

ACE İnhibitörleri: Sistolik fonksiyonu kötü ağır kalp yetersizliği hariç emzirme sırasında ACEİ'ler kullanılmamalıdır veya meme ile beslenme sonra kesilmelidir.

Amiodaron: Emzirme sırasında kontrindikedir. Çünkü iyodlu bileşikler sütte yüksek konsantrasyonda elde edilir. İyodun salımı teorik olarak zararlı olabilir, hipotiroidizm ve guatra sebep olabilir.

Antikoagülanlar: Coumadin süte çok az geçer, küçük çocukta nadiren kanamaya sebep olur. Dozuna dikkat edilmelidir. Şayet çocuk erken doğmuş ve warfarin kullanımı gerekliyse meme ile beslenme kesilmelidir.

Aspirin: Meme süttünde asetil salisilik asit görülmüştür. Ancak konsantrasyonu düşüktür. Aspirin trombosit fonksiyonuna karıştığından ve nadiren metabolik asidoz meydana gelebildiğinden yasaklanmalıdır. Seyrek görülen Reye sendromu riskinden dolayı kullanımasının engellenmesi gerekir.

Beta blokerler: Beta blokerler zayıf bazdır, meme süttünde yakalanırlar. Hidrofilik beta blokerler (atenolol, acebutolol ve sotalol), proteine zayıfca bağlanırlar, ve süttteki konsantrasyonları; propranolol, metoprolola göre daha fazladır. Lipofilik ajanların konsantrasyonu hidrofiliklerinkinden %30 daha azdır. Tam-dönem yenidoğanda atenolol toksisitesi bildirilmiştir.

Hipertansiyon için atenolol ile tedavi edilen annenin çocuğunda bradikardi, kötü periferik perfüzyon ve siyanoz gözlenmiştir. Serum atenolol düzeyi meme süttü ile beslenme kesildikten 48 saat sonra bile toksik seviyede bulunmuştur. Hidrofilik beta blokerlere böbrek disfonksiyonunda dikkat edilmelidir, çünkü bu ajanlar böbrekten elimine edilir.

- Şayet beta bloker kullanımı gerekliyse; emzirme sırasında propranolol verilmesi tavsiye edilmelidir (SP oranı 0.6) yan etkisi bildirilmemiştir. Metoprololun SP oranı 3, fakat kullanımı ile ilgili kanıtlar yeterli değil.

Emziren annelerde sadece propranolol kullanımı tavsiye edilmektedir (*Pediatrics* 1994;93: 137).

Kalsiyum antagonistleri: Dihidropiridinler ve verapamilin (SP oranı 0.4) sütte saptanan konsantrasyonları, çocuğa zararlı olacak düzeyin altında olduğuna inanılmaktadır.

Digoksin: Meme süttünde atılır, SP oranı 1.5'dir, böbrek fonksiyonuna dikkat edilirse çocukta toksisite ol-

maz. Şayet indike ise toksisiteye dikkat edilmeli, meme ile beslenme için uyumludur.

Lidokayin: Lidokayin tedavisi süt ile meme ile beslenmeye devam edilmesine uyumludur.

Diüretikler: Tiyazidler 25 mg üzerindeki dozlarda laktasyonda supresyon olabilir. Kalp yetersizliği ile pulmoner ödem tedavisi için tiyazidler kontrindike değildir, ancak meme ile beslenme kesilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hameed AB. Pregnancy: Maternal and Fetal Heart Disease. Current Problem in Cardiology. 2007;32:417-482.
2. Willenheimer R, Swedberg K. Tailoring Heart failure therapy. Martin Dunitz. 2003. p.47-55
3. Khan MG. Cardiac drug therapy. Saunders Publ. 2003. p.443-463.
4. Griffin BG, Topol EJ. Cardiovascular Medicine Lippincott/Williams & Wilkins Publ. 2009. p.536-552.

BÖLÜM 3.2

Solunum, KY'de Akciğer Tutulumu ve Ayırıcı Tanı

Prof. Dr. Rasim Enar

SOLUNUM

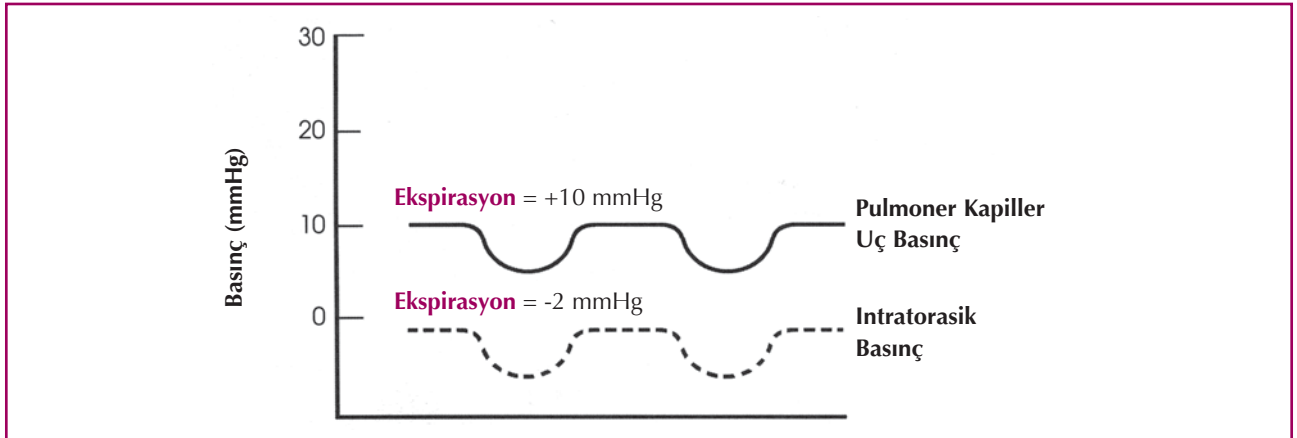
İnsan anatomisi kalbin toraks içerisinde ikamet etmesini belirlemiştir. Bunun sonucuda soluma kalbi ve hemodinamik değerleri etkilemektedir. Solunum çeşitli yollarla hemodinamik değerleri etkilemektedir.

Intratorasik basınç direk olarak kalbe iletilir; yatak-başı tüm kardiyak basınç ölçümleri, esasen intrakardiyak basınç ve intratorasik basıncın toplamını yansıtmaktadır.

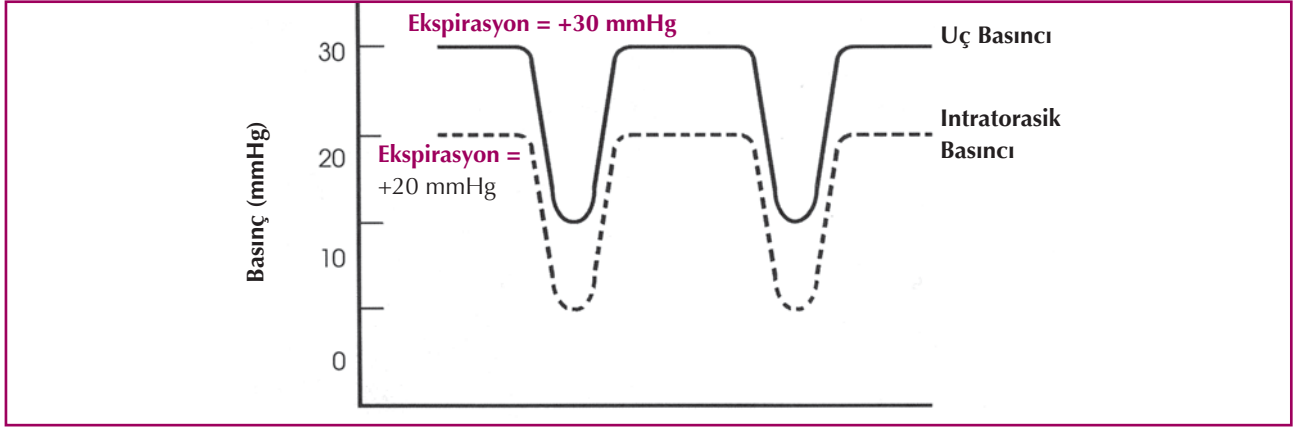
Transmural intrakardiyak basınç, ölçülen şişirilen basınç veya preloadun ölçümüdür. Transmural basınç, ölçülen intrakardiyak basınçtan ölçülen intratorasik basıncın çıkarılmasıdır (Şekil 1).

Pratikte, transmural basınç nadiren belirlenebilmektedir, çünkü intratorasik basınç ölçümü zordur. Akciğer hastalığı bulunmadığında, ekspirasyon-sonu ölçümlerde intratorasik basınç sıfırdır.

- Bu nedenle, intrakardiyak basınç ölçümleri, intratorasik basıncın etkilerini en aza indirmek için ekspirasyon-sonunda belirlenmelidir.
- Anlamlı akciğer hastalığı varlığında, intratorasik basınç sıfırın üzerindedir; bu durum transmural intrakardiyak basınç ölçümlerinin fazla hesaplanmasına neden olmaktadır (Şekil 2).
- Uç basınç ölçümü özellikle intratorasik basınca duyarlıdır. Uç basınç sol atriyal basıncı kesin olarak yansıtır. Bulunan değer, kateterin ucu ve sol atriyum arasındaki bağlantının kan ile doldurulmasıdır. Meydana gelen sol atriyal mekanik olayların (atriyumun boşalması, dolumu; kasılma/gevşeme gibi) retrograd olarak pulmoner kapiller yatağa doğru iletilmesidir. Sağlıklı ölçüm için kanla dolmuş sutun olmalı, pulmoner arter kateterinin ucu pulmoner venöz basıncın alveolar basıncı aştığı segmente yerleştirilmelidir (Şekil 3).



ŞEKİL 1. Normal kişide ölçülen uç basıncın intratorasik basınçla ilişkisi şematik çizilmiştir. Ölçülen uç basıncı 10 mmHg ve intratorasik basınç -2 mmHg'dir. Böylece transmural uç basıncı $10 - (-2) = 12$ mmHg'dir. Transmural uç basıncı, ölçülen uç basıncına çok yakındır, çünkü; ekspirasyon-sonu intratorasik basıncı yaklaşık atmosferik basınçtır. (Sharkey SW: Guide of interpretation of hemodynamic data. Lippincott-Raven Publ. 1997, p. 34)



ŞEKİL 2. Ağır akciğer hastasında ölçülen uç basıncın torasik basınca ilişkisi; şematik çizimi. İnspirasyon ve ekspirasyon arasında intratorasik basınçta 20 mmHg sallanma vardır. Ölçülen uç basıncı 30 mmHg, intratorasik basınç 20 mmHg'dir. Ölçülen uç basıncı oldukça fazla hesaplanır (transmural uç basınca göre), sebebi intratorasik basıncın yüksek düzeyidir. (Sharkey SW. A Guide of Interpretation of Hemodynamic data. Lippincott-Raven Publ. 1997, p. 34)

Pulmoner vasküler ve alveolar basınçlar esas alındığında akciğerler üç bölgeye ayrılır. Fizyolojik akciğer bölgeleri aşağıdaki gibidir:

Bölge-1 = alveolar basınç > her iki pulmoner arter ve pulmoner venöz basınçlar.

Bölge-2 = pulmoner arter basıncı > alveolar basınç > pulmoner venöz basınç.

Bölge-3 = pulmoner arter ve pulmoner venöz basınçlar > alveolar basınç.

- Sırtüstü yatar durumda akciğerlerin büyük bölümü bölge -3' dedir.
- Balonlu pulmoner arter kateteri doğal olarak bu bölge-3'e yönelmiştir.

Uç basıncı dalgalarında net A ve V dalgaları bulunması kateterin ucunun bölge-3 akciğer segmentinde bulunduğunu gösterir.

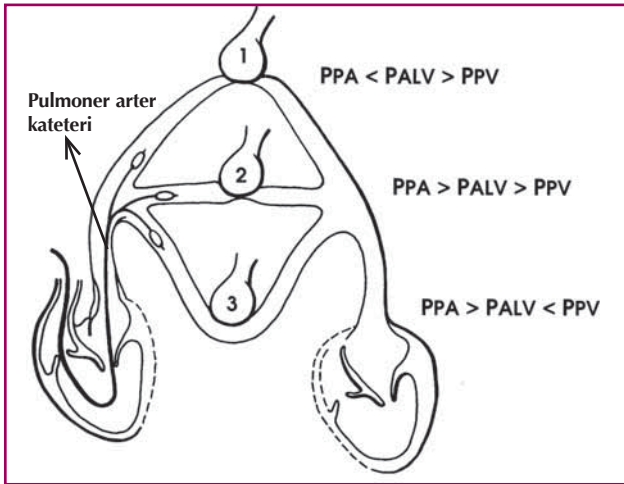
Alveolar basınç pulmoner venöz basınçları aştığı süre (bölge -1 ve -2), A ve V dalgaları uç basıncı dalga formundan kaybolur (**Şekil 4**). Bu durumda, uç basıncı sol atriyal basınçtan ziyade alveolar basıncı göstermeye başlar. Bölge -1 veya -2 koşulları hipovolemide ve alveolar basıncı yükselten durumlarda (ağır akciğer hastalığı veya pozitif basınçlı mekanik ventilasyon) da yaratılabilir. Bazı hastalarda, kateteri bölge -3'e yerleştirmek mümkün değildir.

Intratorasik basıncın yükselmesi sağ ve sol atriya venöz dönüşü azaltır. Oysa ki, intratorasik basınçta düşme atriya venöz dönüşü artırır.

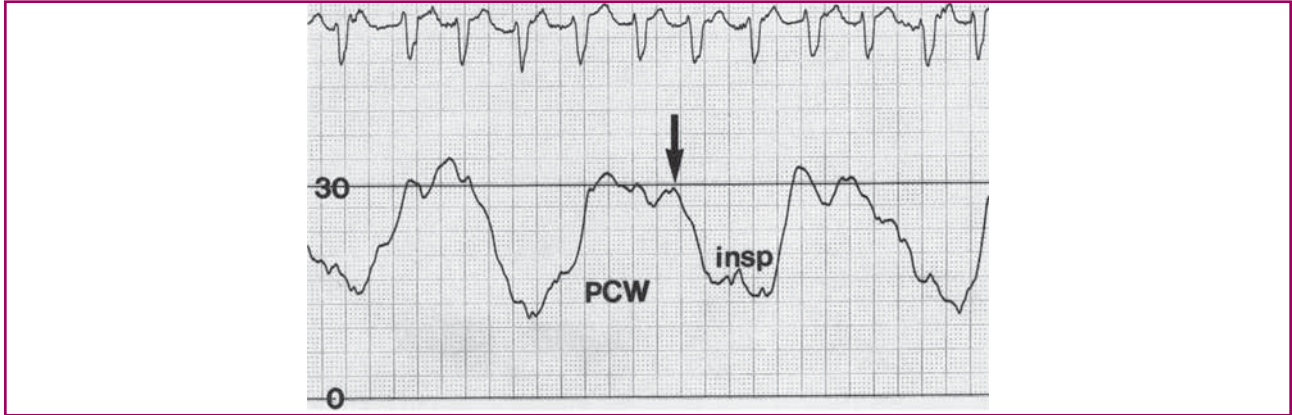
Intratorasik basıncın yükselmesi aynı zamanda sol ventrikül ejeksiyonuna karşı impedansı düşürür (daha yüksek intratorasik basınç, ventrikülden fırlatılan kanın toraks dışına çıkışını kolaylaştırır).

Normal inspirasyon sırasında meydana gelen intratorasik basınç düşüşü, SV ejeksiyonuna impedans artışı olarak yansır. Normal ventrikülden bu etki çok az açıktır. Buna karşı, SV atım hacmi düştüğünde inspirasyonunun atım hacmi ve sonuçta kan basıncı üzerine anlamlı etkisi bulunur. Örneğin; hipovolemik şok hastalarında kan basıncında inspirasyon sırasında belirgin ve keskin düşüş izlenebilir (pulsus paradoksus). Bu primer olarak ejeksiyon impedansına intratorasik basıncın etkisine bağlıdır.

Normal solunum: Normal ekspirasyon-sonu intra-



ŞEKİL 3. Fizyolojik akciğer bölgeleri ve pulmoner arter kateteri ile ilişkisi. Bölgeler 1 ve 2, Alveolar basınç (PALV) pulmoner venöz basıncını (PPV) aşar; kateterin uca yerleştirilmesi, sol atriyal olayların retrograd iletilmesini önler. Bölge 3'de, pulmoner venöz basınç alveolar basıncı aşar ve sol atriyal "a ve v" dalgalarının uçtaki katetere retrograd iletilmesini sağlar. Yerçekimi bu bölgeleri önemli derecede etkiler. Dik pozisyonda, bölge-3 aşağıya yerleşir, sırtüstü uzanır pozisyonda Bölge-3 arkaya doğru yerleşir. PPA: Pulmoner arter basıncı, PALV: Alveolar basınç, PPV: Pulmoner ven basıncı (AM Rev Respir Dis 1983;128:319-326).



ŞEKİL 4. Zorlu solunumun uç basınç dalga şekline (PCW) etkisi. İnspirasyonla (insp) uç basınç birdenbire düşer. Solunumsal gezinme (inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark) 15 mmHg'yi aşar. "A ve V" dalgaları basıncın dalgalı şeklinde kaybolur, alveolar basıncın pulmoner uç basıncı aştığından ekspirasyon-sonu uç basıncı (ok) 30 mmHg'dir. Bu ölçümde, bilateral pnömonili çizimdeki hastada transmural sol atriyal basınç anlamlı fazla hesaplanır. Çizim kağıdının skalası = 0-30 mmHg; kağıt-hızı = 25 mm/saniye. (Sharkey SW. A Guide of interpretation of Hemodynamic data. Lippincott-Raven Publ. 1997, p. 36)

torasik basınç -3-4 mmHg olup, inspirasyon-sonunda -7, -8 mmHg'ye düşer.

İnspirasyon aktif bir süreç olup, diyafram ve eksternal interkostal adalelerin kontraksiyonu gerekir. Ekspirasyon ise pasif olup, normal kişilerde solunumun hareketsizleşmesi/sessizleşmesi sırasında gerçekleşir. İntratorasik basıncın intrakardiyak basınçlara etkisi ekspirasyon-sonunda en azdır. Bu nedenle, intrakardiyak basınçların ölçümü genellikle ekspirasyon-sonunda kaydedilmektedir (bu sırada intratorasik basınç sıfıra yakındır).

Solunum kaslarının aktivasyonu intratorasik basıncı düşürür. Bu dönüp sağ atriya venöz dönüşü artırır (ve daha az derecede de sol atriya venöz dönüş düşer). İnspiratuar kalp dolumunun bu artışına rağmen, paradoks olarak sağ atriyal, pulmoner uç ve pulmoner arter basınçları düşer görülmektedir. Bunun oluşma sebebi; intratorasik basınçtaki düşmenin intrakardiyak basınçların inspiratuar düşüşünden daha fazla olmasıdır. Sol ve sağ atriya normalde kompliant yapıdadır. Transmural basıncı çok az yükselterek artmış venöz dönüşü alırlar (sığırırlar).

- Miyokardiyal veya perikardiyal hastalıkta, atriyal kompliyans azaldığından, artmış venöz dönüş intramural basınçlarda büyük yükselmeye sebep olur. Bu durumlarda, Kussmaul-belirtisi saptanabilir (sağ atriyal basınçta inspiratuar yükselme).

® Anahtar Noktalar: Solunum ve Hemodinamik Ölçümler

- İntratorasik basınç kalbe iletilir. Tüm yatakbaşı ölçümler transmural (şişmiş) intrakardiyak basınç ve intratorasik basıncın toplamını yansıtmaktadır. Normal kişide, intratorasik basıncın etkisi minimaldir. Akciğer hastalığı bulunanlarda; intratorasik basınç

çok yüksek olabilir, transmural intrakardiyak basınçta kapsamaktadır. Uç basınç bu hastalarda SV dolum volumunu doğru olarak ölçemez.

- Uç basınç ölçümü, özellikle artmış intratorasik basınçta hassastır (dış etkilere açık); yüksek intratorasik basınç sol atriyal olayların kateterin ucuna doğru retrograd iletilmesini bloke eder.
- İntratorasik basınç venöz dönüşü (preload) ve SV ejeksiyonunu (afterload) etkiler.
- Zorlu solunum (ventilatör var veya yok, herikisinde), intrakardiyak basınç dalga şekillerinde büyük oynamalara sebep olabilir (>10-15 mmHg). İntratorasik basınç anlamlı yükselmiştir, sonuçta, ekspirasyon-sonu intrakardiyak basınç ölçümleri suni olarak yüksektir.
- Mekanik ventilatörler, özellikle PEEP kullanıldığında intratorasik basıncı yükseltirler. PEEP düzeyi >10 cm H₂O, yatakbaşı intrakardiyak basıncı suni olarak yükseltir. Yüksek düzeyde PEEP, ayrıca atriyal basınç olaylarının retrograd pulmoner kapiller yatağa iletilmesini de bloke eder.

Kardiyak Fonksiyon ile İlgili Normal Solunum Fizyolojisi

Ventilasyon, diyafram ve interkostal adalelerin istemli yapılan kontraksiyonu sonucudur. Bu adalelerin bir arada çalışmaları sonucunda torasik boşluk kraniyo-lateral doğrultuda uzamakta, lateral ve anteroposterior çapları ise genişlemektedir. Akciğer volumunun büyümesi akciğerler etrafındaki intraplevral basıncı düşürür, bu akciğer volumunun passifce artmasına sebep olarak, O₂ ve CO₂ değişimi için havayı alveol içerisine çeker. Dinlenimde normal insanda gerekli intraplevral basınç azalması sadece 5 cm sudur (akciğer dokusunun yüksek

kompliyansına ve havayolu ve dokuların düşük direncine bağlı).

Sonuçta, bu küçük negatif basınç salınımının miyokard fonksiyonu üzerindeki etkileri önemsizdir.

Akciğer hastalağında, akciğer direnci yükselip kompliyansı düşüncü, akciğer ekspansiyonu için daha büyük basınç salınımları gerekir. Bu durum ventriküler afterloadu artırarak ventrikülün kontraktıl fonksiyonuna etkin olarak karşı koyabilir. Akciğerlerin muazzam kompleks yapısında yaklaşık 300 milyon alveol toplanmıştır; hepsi de gaz değişimini sağlamak için ventilasyon yapmaktadır. Sağıkta ventilasyonunun ve kan akımının dağılımı ile iyi uyum göstermektedir. Bu durum normal akciğer davranışının mükemmele yakın gaz değişimi ile kanıtlanmaktadır.

Şayet **kan akımı** ve ventilasyon akciğerlerin her tarafında benzer dağılım göstermezse gaz değişimi, azalır ve bunun yansıması ile kan gazları ölçümünde normal PO₂ ve PCO₂ düzeyleri bozulur.

- Ventilasyon zorunlu olarak bidireksiyoneldir, veya havayolunun yapısından dolayı *“tidal”* dir (gelgitte ait); akciğerlerin pulmoner arteriyel kan ile perfüzyonu da bidireksiyoneldir (sağ atriyum ve ventrikülden pulmoner dolaşım ile sol atriyum ve sol ventriküle doğru).
- Yüksek basınçlı sistemik dolaşımın aksine, pulmoner dolaşım 6-kat (veya daha fazla) daha düşük basınçlar ile yönetilmektedir. Heriki dolaşım da kalp debisinin tamamını sağlamaktadır.
- Sağıkta, Ortalama arteriyel basınç: 100 mmHg, ortalama pulmoner arter basıncı: 15 mmHg iken; sağ ve sol atriyal basınçlar birbirine benzerdir. Genellikle sol sağdan hafifçe daha yüksektir; ortalama 5- 10 mmHg.
- Arteriyel basınçtan atriyal basıncın çıkarılıp kalp debisine bölünmesi ile hesaplanan vasküler dirence göre; pulmoner vasküler direnç sistemik dolaşımınınkinden yaklaşık 10-kat daha düşüktür. Bu oran akciğer sağlığı için kritiktir; çünkü gaz ve kan arasında yeterli PO₂ ve PCO₂ değişimini sağlayabilmesi için pulmoner kapiller ağır vasküler duvar kalınlığı incedir. Mikrovasküler basınç çok düşük değilse, kapiller ağda fiziksel hasar oluşabilir, böylece kan akciğerlerin alveolar boşluklarına sızacaktır.
- Normal pulmoner dolaşımın anahtar özelliği; hem artmış kan akımına, hem de vasküler obstrüksiyona rağmen düşük basıncı idame ettirebilmesidir.

Dinlenimde, kapillerlerin tümü perfüze olamamakta ve bunlar kanla tamamıyla şişirilmiştir değildir. Böylece perfüze olmayan ve şişmiş perfüze olan kapillerlerin ikisinde dolması, artmış pulmoner kan akımı ve vasküler obstrüksiyonda önemlidir (nasıl ki normal kan akımında bile düşük basınç sağlanabiliyorsa).

Sağıkki kişide kan akımı arttığında pulmoner vasküler direnç normalde düşer. Bu mekanizma (kapillerlerin doldurma ve şişme kapasitesi), PVR kullanımını (pulmoner vasküler hastalık indeksi ölçüsü) kısıtlayan pulmoner vasküler hastalığın varlığında bile etkisini sürdürebilir (vasküler hastalığı olmayan damarların %'sine bağlı olarak).

Hafif subatmosferik düzeyde olan intratorasik basınçlar akciğerlerin elastik özelliği ile (kollapsibilite; kollabe olabilme gibi) ilişkilendirilmiştir; bunun anlamı perivasküler basınçlar da subatmosferiktir. Böylece, İntravasküler basınçlar düşük olmakla birlikte, yukarıda bahsedildiği gibi atmosferik düzeyin üstünde kalır. Bu şekilde, transmural basınç gradiyenti mikrovaskülatürden dışa pulmoner interstisyumun içine doğru net **devamlı sıvı hareketini** meydana getirir.

Bununla birlikte, pulmoner interstisyel sıvıya göre daha yüksek plazma ozmotik basıncı ile bu olaya bir miktar karşı koyulabilir, albumin akciğerlerin kapiller duvarlarından serbestce geçer; bundan dolayı pulmoner lenf/plazma protein oranı tipik olarak ortalama 0.7-0.9'dur.

- İyi bilinen **Starling denkleminde göre hidrostatik ve ozmotik kuvvetler arasındaki dengeden net sıvı hareketi sorumludur:**

$$J = K [(PMV - PINT) - p(\tau MV - \tau INT)]$$

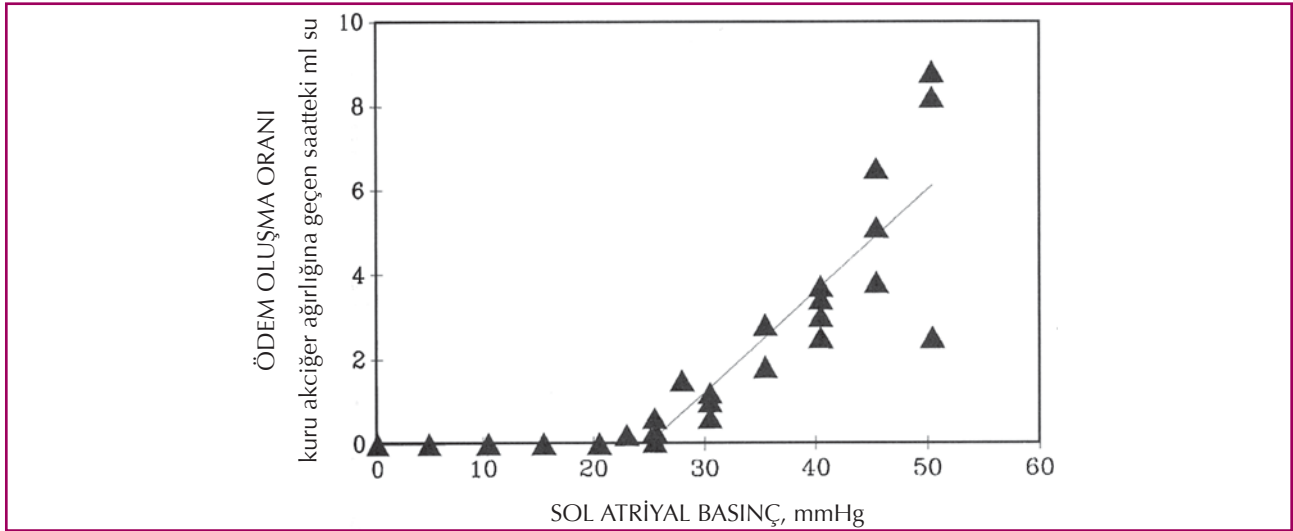
- **J:** Kapiller duvardan interstisyel boşluğa (INT) geçen sıvı hareket hızı; **K:** Mikrovaskülatürün (MV) yüzey alanı ile orantılı katsayı;

PMV ve PINT: Hidrostatik basınçlara karşılığı; ve **τMV ve τINT :** Protein onkotik basınçları ile ilişkilendirilmiştir. **P:** kapillerin protein kaçagını kolayca tarif etmektedir (P = 0; şayet kapiller permeabilitesi serbestse; P = 1: kapiller impermeabil).

Kuvvetlerin dengelenmesi sonucunda kapillerlerden net sıvı kaçagı; bu durumda ödem gelişmesi intravasküler basınçların Starling denklemi ile dengelenemeyen 25 mmHg üzerine çıkması ile gerçekleşmektedir (**Şekil 5**).

Dolayısı ile basınçlar bu değerin altına düşürülürse ödem engellenebilir. Bu noktada bile Transkapiller akış artmaktadır, çünkü akciğerlerdeki lenfatik sistem lenfi geri venöz sisteme taşımaktadır. Bu basınç düzeyinde hızla ödem toplanmasına lenfatik drenaj sisteminin etkisi yoktur. Lenf akım hızı 0.25-1.0 ml/dk. 600 gr. ağırlığındaki akciğerde bu ağırlığın iki katına ulaşması sadece 0-40 saat alır (lenfatik drenaj yokluğunda).

Pulmoner lenfatik sistem insanda iyi gelişmiştir; ihtiva ettiği kapakların sağladığı avantaj sayesinde tidal soluma sırasında akciğerlerdeki basınç ve volum değişikliklerini kolaylıkla almaktadırlar (bu özellik lenfatik drenajın sistemik venöz sisteme geri dönmesine yardım



ŞEKİL 5. Sol atriyal basıncın yaklaşık 25 mmHg'yi aşması ile pulmoner ödem gelişimi. Bu kritik değerin altında pulmoner ödem oluşmaz (Circ Res. 1959:7:649)

etmekte). Böylece, tidal soluma lenfi etkili olarak alveolardan dışarıya doğru geriye vena cava superiorya doğru pompalar.

Alveolden çıkan Lenfatik yol major arterleri yakından izler ve havayollarına komşudur; akciğerlerin hilusundan dışa doğru distalden proksimal dallara doğru.

Kapiller dışına doğru sıvı hareketi lenfatik sistem yerini alamadan çok hızlı oluşunca, havayolları ve kan damarları fazla perivasküler sıvı tarafından sıkıştırılırlar ve böylece kan ve gaz akımına direnç oluşur.

Bu koşullar altında, sıvı pulmoner parenkimal interstisyel boşlukta da toplanır (**Şekil X, sayfa 640**). Bu toplanma meydana gelince, akciğerlerin kompliance'si azalır. Alveol daha sert olmuştur ve istenilen derecede akciğerlerin şişirilmesini sağlamak için daha büyük negatif basınç gerekir.

- Sonuçta, pulmoner sıvı toplanması ventilasyonun iki primer belirleyicisini negatif etkiler: Direnç ve compliance.

Normalde, düşük pulmoner vasküler basınçlar ve lenfatik drenajın etkisi, akciğerleri sıvı toplanmasından korur. Alveolar epitel hücreleri birbirlerine ve kapiller endotel hücrelerine daha sıkı kaynaştığından, transkapiller sıvı endotelden interstisyel aralığa ve gaz boşluğu alveolun epiteline geçemez. Böylece, hastalık durumlarında interstisyel sıvı toplandığında dahi alveol gaz ile dolu kalabilir. Sadece, transmural basınçlar yüksek düzeylere ulaştığında veya alveol hücre bütünlüğü hastalık tarafından zarar gördüğünde bozulan epitel tabakası bütünlüğü sonucunda alveolar taşkın meydana gelir.

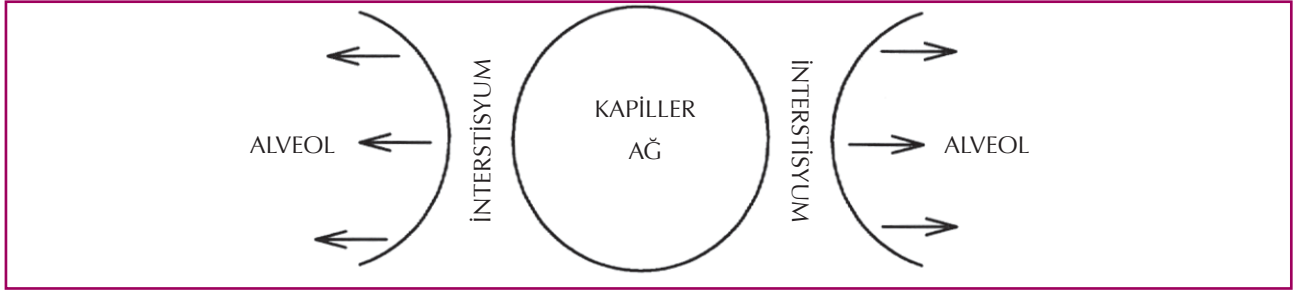
Pulmoner epitelyumunun sıvı hareketine esnekliği akciğerleri kuru tutan önemli defans mekanizmasıdır. Bundan dolayı interstisyel sıvı yukarıda bahsedilen lenfatik drenajla hızla temizlenebilir, alveolar sıvı klirensi

normalde yavaştır; yukarıya havayollarına doğru hareket (er geç ekspektasyon veya yutkunma oluşturur) veya kapillerler içerisine reabsorbsiyon, yalnız bu yüksek basınç veya hücre harabiyetinde (pulmoner ödemin ilk sıradaki sebebi) tersine dönebilir. Sıkı alveol epiteli, alveolu ödemden uzak tutmaktadır, buna destek başka bir mekanizmayı da ihtiva etmektedir; alveolar sürtak-tan sistemi.

Sürtaktan, alveolar tip-II epitel hücrelerinde sentez edilen lipoprotein kompleksler karışımıdır, hava-sıvı arayüzeyleri yüzey tansiyonunun alveolde büyük oranda düşürür (70 dyne/cm su'dan, 5-10 dyne/cm'ye). Bu azalma alveol kollapsını önlenmesine yardım eder. Alveolar hasar nedeniyle proteinlerin alveol içerisine transkapiller sızması sürtaktanı inaktive etmektedir, böylece yukarıdaki mekanizmalar sıvı hareketini ve pulmoner ödemi kötüleştirir.

Kanın anlamlı derecede yoğun olması nedeniyle (yaklaşık suyununkiye eşit) intravasküler basınçlar, akciğerlerde aşağıya (apeksten-bazale) gittikçe yükselme gösterir. Kabaca, 30 cm normal akciğer yüksekliğinde, normal dik durma pozisyonunda kapiller basınç akciğerin bazalinde apeksine göre 20-30 mmHg daha yüksektir. Bu faktör, sağlık ve hastalıkta akciğer bazallerinde rölatif daha büyük miktarda transkapiller sıvı hareketi oluşunu açıklamaktadır. Ancak, yer çekimi dışındaki diğer faktörleri sıvı hareketinin dağılımında rol oynayabilirler (hastalık durumunda hücre harabiyet bölgesel farklılıkları gibi) (**Şekil 6**).

- Solunumun en önemli fonksiyonu gaz değişimidir: (kanın O₂ alımı ile PCO₂'nin uzaklaştırıl-



ŞEKİL 6. Alveolar kapiller ağ etrafında yüzey gerilme kuvvetlerinin interstisyel basıncı nasıl düşürdüğü görüşü. Buna göre sürfaktan, yüzey gerilimini düşürür ve interstisyel hidrostatik basınçta uygunsuz düşüşe karşı korur. Oklar interstisyel basıncı düşüren yüzey kuvvetlerinin etki yönüdür (Poole-Wilson PA: Heart Failure, Churchill Livingstone, 1997, p. 252).

ması; kanın oksijenlenmesi); ventilasyon ve kan akımına bağlıdır. Böylece etkin gaz değişimi için ventilasyon ve kan akımının lokal düzeyde (aynı bölgede) karşılaşması gerekir.

Pulmoner ödem bölgesinde lokal ventilasyon azalır interstisyel ödem ve bronşiyal ödem, ve non-ventile bölgelerde sıklıkla ödem sıvısının alveolar taşma meydana getirmesi ile ventilasyonun dağılımı bozulur.

Akciğerlerin küçük bir bölgesinde ventilasyon (VA) kan akımından (Q) daha az ise, ikisinin oranı (VA/Q) azalır ve böylece lokal alveolar kapiller PO_2 düşmüş, buna karşı PCO_2 değeri yükselir. Tersinde ise VA/Q oranında yükselme meydana getirir. Akciğerlerin ventilasyon (akciğer kompliyansı ve direnci) ve kan akımı (pulmoner arteriyel ve venöz basınçlar, akciğerlerde lokal sıvı toplanması) dağılımını kardiyak fonksiyon ventilasyonun dağılımını belirleyen bu akciğer özellikleri (akciğer kompliyansı ve direnci) ve kan akımını (pulmoner arteriyel ve venöz basınçlar, akciğerde sıvı toplanması) etkileyebildiğinden, VA/Q oranı düşük veya yüksek birçok bölge oluşarak, kardiyak fonksiyona bağlı olarak gaz değişimi kolaylıkla etkilenebilir.

VA ve Q'nun dağılımını kesen hatta dağılımını etkileyen olası provoke eden birçok faktöre rağmen; akciğerlerin her tarafında ventilasyon ve kan akımı şaşırtıcı derecede karşılaşarak ("*matching*"), normal fizyoloji korunur (ventilasyon- perfüzyon uyumu).

Kalp yetersizliğinde olduğu gibi ventilasyon ve gaz değişiminin değiştirilmesi ile gaz değişimini anlamlı derecede etkilenir ve sonuçta hipoksemi oluşur (*dismatch*; ventilasyon ve perfüzyon uyumsuzluğu).

- Solunumun geriye kalan önemli komponenti **solumanın kontrolüdür**. Kompleks bir konudur. Özelleşmiş duyu hücrelerini birbirine birleştiren birçok nöral yol son olayı meydana getirmektedir:

(1) Arteriyel PO_2 'ye duyarlı Karotisteki periferik kemoreseptörler. Hipoksemi, özellikle PO_2 50- 60 mmHg

altında, bu mekanizma ile solumayı uyarmaktadır.

(2) SSS (santral sinir sistemi) duyuvarı akuta karşı olarak (uzun periyotta olmayıp, birkaç dakikada) uyarır, (3) Karotisin kemoreseptörleri ayrıca arteriyel PCO_2 'ye ve pH'ya cevap verir; PCO_2 yükselmesi veya pH düşmesi; solunumu uyarır ve böylece PCO_2 düşmesi ve pH yükselmesi ventilasyonu azaltır.

(4) Ventral medulla nöronları pH'ya duyarlı olup; asidoz sırasında ventilasyonu uyarmakta, alkaloza ise inhibe etmektedir. Bu reaksiyon arteriyel kan ve serebrospinal sıvıdaki PCO_2 ile yönetilmektedir (H^+ iyonunun aksine CO_2 molekülü kandan kemoreseptif bölgelere geçebilir).

(5) Yüksek beyin merkezlerinin aktivitesi, solunumun fizyolojik sınırlar içerisinde isteğe bağlı kontrol edilmesini sağlar, anksiyete ile ilişkili hiperventilasyondan sorumlu olabilir.

(6) Örneğin, demiyeline pulmoner C lifleri, J reseptörlerin (juktakapiller reseptör) alveolar interstisyel bölgelerden gelen sinyallerini iletebilirler (vagus sinirinin şekli bozulmuş veya pulmoner ödem bulunan interstisyel bölgeden); ventilasyonu PO_2 , PCO_2 ve pH'dan bağımsız olarak uyarabilirler. (7) Yavaşca ve hızla adapte olan reseptörler, büyük havayollarındaki demiyeline sinirleri besler ve büyük havayolları etrafında oluşan venöz konjesyon veya extravasküler sıvıya cevap verir, bunların sinyallerini vagus siniri ile beyindeki solunum merkezine iletirler.

(8) Diğer kaynaklardan (adaleler ve eklemler gibi) değişik girdiler, özellikle egzersiz sırasında ventilasyonu etkileyebilir. (9) İyon kanallarının değişik aktivatörleri ve K^+ rol oynayabilir; temel reseptör transdüksiyon mekanizması gibi, duyu hücrelerinin iyon kanal cevaplarını yansıtır. Dolayısı ile birçok pulmoner aferent sistem kalp yetersizliği sırasında ventilasyonu etkileyen (tidal volumu ve soluma sıklığını kontrol eden) uyarıları iletebilir.

Ne kadar derin ve sık soluk alma alveolar ventilasyonu belirleyebilir; hemen ortaya çıkan sonuçları; sırası

ile alveoldeki lokal PO_2 ve PCO_2 ve buna bağlı arteriyel PO_2 ve PCO_2 'de görülmektedir. Hiperventilasyon, alveollerin hepsinde ve arteriyel kanda PO_2 'yi artırmakta ve PCO_2 'yi ise düşürmektedir.

- **Özet olarak:** Akciğer fonksiyonunun temel belirleyicileri veya nitelikleri: Mekanik özellikler ve ventilasyon, kan akımı ve gaz, sıvı değişimi ve solunum kontrolüdür. Bunların hepsi sol kalp disfonksiyonunda az veya çok etkilenmektedir.

SOL VENTRİKÜL YETERSİZLİĞİNİN AKCİĞER FONKSİYONUNA ETKİLERİ

Mekanik Özellikleri ve Ventilasyon

SV yetersizliği sonucunda sol atriyum basıncı yükselince, pulmoner venöz basınçta pasif artma bunu takip eder, akciğerlerin her tarafında öne-doğru kan dolaşımını sürdürebilmek için pulmoner basınç yükselir. Pulmoner venöz ve arteriyel basınçların herikisinde yükselmesi nedeniyle pulmoner mikrovasküler basınç da yükselir. Normal pulmoner arteriyel ve venöz basınçlar örneğin; sırası ile 15 ve 5 mmHg'dan, herikisinde sol kalp yetersizliğinde 20 mmHg'ya yükselmesi nadir değildir. Bu yükselme sağlanana kadar öncesinde, pulmoner damarlar dinlenimde tam olarak perfüze olamamaktadır, az perfüze olan mikro-damarların toplanması ve diğer damarların şişmesi ile birlikte mikrovasküler volum genişlemeye elverişli duruma gelmekte bunun klinik anlamı; intravasküler volumun artması alveolar kompliyansın düşümesidir (alveolar duvarlardaki mikrodamarlarla).

Genellikle, kanın ağırlığıyla, bağımsız akciğer bölgelerinde etkileri daha büyüktür (dikdurma pozisyonunda bazallerde gibi). Dolayısı ile ek olarak yerçekiminden bağımsız etkiler daha benekli (patchy) dağılım etkilerine sebep olmaktadır. Kompliyansı düşmüş bu bölgeler, verilen inspiratuar efora göre daha az genişler; lokal alveolar hipoksi ve dolayısı ile sistemik arteriyel hipoksiye sebep olur. Azalmış kompliyansa akciğer volumuda azalma eğilimindedir.

Havayolu çapını koruyan mekanizma; havayolu-na bağlanmış alveolden elastik radyal çekme; büyük akciğer volumunda düşük volumundakine göre daha yüksektir, havayolu lumeninde azalma olabilir; böylece hava akımına karşı direnci artırmakta ve lokal ventilasyonu azaltmaktadır.

Artmış transkapiller sıvı hareketi ile interstisyel boşlukta sıvı toplanması kompliyans ve ventilasyonun azalmasına yardım etmektedir. Perivasküler veya peribronşiyal sıvı toplanması gelişebilir, ventile olan havayollarının kesitsel alanının daha fazla azalmasına sebep olur, havayolu direncini artırır.

Bu değişikliklerin tümü de interstisyel ödemi yansıtır, yukarıda bahsedilen alveol sıvı olmayan alveollerde, tarif edilen değişiklikler sonucunda soluk almanın yükü artar ve hastanın dispne duygusunun algılamasına katkısı olabilir (vagal yolla iletilen sinyaller ile).

- Belirgin pulmoner ödem gelişmesi için, genellikle 25 mmHg veya daha yüksek önemli mikrovasküler basınç gerekir. Taşkına uğramış alveol taze gaz alamaz, alveolar sıvı ventilasyon sırasında hava ile yer değiştiremez. Akciğer kompliyansı, interstisyel ödeme göre daha fazla azalır.

Akciğer fonksiyonları (rezidüel volum: RV, vital kapasite: VC, 1 saniyede zorlanmış ekspiratuar volum: FEV1, ekspirasyon ortasında maksimal akım hızı: FEF₂₅₋₇₅ gibi) genellikle hafif obstrüktif ve restriktif özelliklerin kombinasyonunu gösterir. Böylece, FEV1/VC ve FEF₂₅₋₇₅ öngörülen standartların altına düşer ve havayolu obstrüksiyonu yansıtır. Akciğerlerin volumunun azalması ise (RV, VC, ve total akciğer kapasitesi= RV+VC) restriktif komponentleri yansıtır. Bulunan herhangi bir akciğer hastalığı yukarıdaki akciğer fonksiyon değerlerine ilave olarak tipik değişikliklere sebep olabilir (KOA, sigara içiciliği gibi).

- Oldukça ilerlemiş olgularında, sol kalp yetersizliğine sağ kalp yetersizliği de eşlik ediyorsa yüksek sistemik venöz basınç plevral ve interstisyel sıvı toplanmasına sebep olabilir. İntraplevral boşluktaki bu sıvı, transudatif kaynaklıdır, akciğer ekspansiyonunun daha fazla bozulmasına ve ayrıca alveolar kollapsa sebep olabilir. Ek olarak, abdomende de sıvı toplanması (asit) daha seyrek olsa bile oluşunca diyaframı yukarıya doğru iter ve akciğer ekspansiyonunu daha fazla kısıtlar.
- Ağır kalp yetersizliği, solunum adalelerinin (interkostal, diyafram) fonksiyonunun olumsuz etkileyerek, temelde oksijen dağıtımını bozar. Oksijen dağıtımı; adale kan akımı ve arteriyel O_2 'nin ürünüdür, ve herikisinde ağır kalp yetersizliği sırasında azalmıştır, ilerlemiş KY'de bunun boyutu; adale yorgunluğunun gelişimine yardımcı olmaktadır (birlikte KOAH da varsa yorgunluk daha da kötüleşir).

Pulmoner Kan Akımı

- Gittikçe artan ağır KY'de total kalp debisi düşebilir. Normal kişide ise kalp debisinin düşmesi (kan kaybı ile) pulmoner hipotansiyona sebep olur ve böylece akciğer apekslerinde yetersiz ve hatta eksik perfüzyon meydana gelir.
- Sol kalp yetersizliğinde ise pulmoner arteriyel ve venöz basınçlar düşeceğine yükselir. Bu durum, normalde akciğerlerin yukarısına doğru yerçekimine bağlı kan akımının progressif azalmasına karşı koyar ve sağlığa göre daha temkinli ve dengeli pulmoner kan akımı dağılımını sağlar. Fizyolojik avantajı çok

azdır, çünkü kan akımının normal apeks-bazal gradiyenti, gaz değişimini zor bozar.

Kalp debisinin düşmesi akciğer fonksiyonunun etkilerini çoğunlukla başka yollarla gösterir: akciğerlere dönen kanda venöz O_2 'de düşme.

Sol kalp yetersizliği sırasında perivasküler ödem ve sıvı toplanmasına bağlı interstisyel alanlar azalmış olup, sonuçta etkilenen bölgesel pulmoner damarlardaki kan akımının dağılımı değişir. Özellikle akciğerlerin bazallerinde yerçekimi üstünlüğüne bağlı olası sıvı ekstrasvazyonu; bu mekanizma, azalmış kompliyansın sebep olduğu akciğer volumunun kaybında şiddetlenir. Bu değişikliklerin hepsi birlikte, kalp yetersizliğinde kan akımı dağılımının sebep olduğu acaip ve çeşitli hüzlem ve bulguları açıklar: Akciğerlerin bazallerinde, yukarı bölgelerine göre daha düşük kan akımı alanı görülür.

- Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon fenomeni; azalmış lokal ventilasyon ve alveolar düşük PO_2 'ye cevap olarak, arteriollerin düz kaslarının vazokonstriksiyonu, ve azalmış lokal kan akımı; kan akımı ve ventilasyon arasındaki dengenin kurulmasını sağlar. Sistemik vazodilatörler (nitro-dilatörler), düşük PO_2 'li bölgelerdeki kan damarlarını dilate eder.

Pulmoner Transvasküler Sıvı Dengesi

Sol kalp yetersizliğinin akciğerlerdeki en önemli sonucu mikro-damarlardan alveolar interstisyum, perivasküler bölgeler ve ve sonunda alveolar boşluklar içerisine doğru net sıvı hareketinin artışıdır. Su ve proteinler kapillerlerden peribronşiyal lenfatik sisteme (hilusun merkezine doğru ve geri superiyor vena kavaya) doğru hareket ederler; bu sistemin iletimi yukarıda bahsedilen akciğer bölgelerinin herhangi birisinde sıvı toplanmasını engellemek için yeterlidir. Ancak, SV diyastolik volumlerinin artışı, pulmoner venöz, mikrodamarlar ve pulmoner arter basınçlarında zorunlu yükselmeye sebep olur.

- Mikrovasküler basınçlar yaklaşık 20 mmHg olduğunda, transvasküler sıvı akışı lenf drenaj kapasitesinin üstüne çıkmaya başlar ve alveol duvarı, havayolları ve pulmoner arterlerin etrafında interstisyel ödem gelişmeye başlar. Toplanan peribronşiyal sıvı havayollarının kompresyonu ve "wheezing"e sebep olabilir; hava akımının bu türbülansı, "*kardiyak astma*" olarak tarif edilmektedir.

Wheezingin ilave başka mekanizmaları da bulunabilir; venöz konjesyon ve peribronşiyal sıvı toplanması, vagus siniri içerisindeki demiyelinize duyu fibrillerinin stimülasyonu refleks bronkonstriksiyona sebep olabilir ve kardiyak astma sendromunun gelişimine yardım edebilir.

- Mikrovasküler basınçlar 25 mmHg üzerine veya daha yukarıya çıkana kadar alveolar epitelyum alve-

ol içerisine sıvı iletmez. Bu olay, alveol içerisine sıvı sızdırılmasına sebep olan mikro-damarların yüksek basınçtan direk olarak hasar görmesi ile ilişkilendirilmiştir, sonucu; az sayıda eritrositin bulunmasına bağlı hafifce pembe boyanmış çıkartılı- balgam ("*hemoptizi*").

- Sol kalp yetersizliği ile birlikte sağ kalp yetersizliği de bulunuyorsa, sistemik venöz basınçlar yükseleceğinden, muhtemelen lenf drenaj engellenmektedir (pulmoner lenfatiklerden vena kava superiyor içerisine doğru lenfatik harekete karşı konulmakta). Dolayısı ile biventriküler yetersizlikte pulmoner sıvı toplanması şiddetlenir.
- Yerçekimi kuvvetlerinin etkisi; ödem ayrıcalıklı ve akciğer bölgelerin lokalizasyonuna (bazal, apeks gibi) bağlı olarak toplanır; pulmoner arteriyel ve venöz basınçların herikisinde yükselmesi beklenildiği gibi ödemin daha az uniform dağılımını sağlar. Kalp yetersizliğinin iyi bilinen birkaç radyolojik değişikliğini oluşturur: Yukarı akciğer bölgelerinin kan damarlarının belirginliği, alveolar opasiteler, Kerley çizgileri, bunlar vasküler basınç değişiklikleri ile açıklanmaktadır (SV dolum ve pulmoner uç basınçların sıvı toplanacak düzeye kadar yükselmesi). Klinik bulgu raller, kapalı küçük periferik havayollarının (ödem sıvısı ihtiva eden) her solukta açılması ile açıklanmaktadır. Kalp fonksiyonları ileri derecede bozularlarda yükselmiş venöz basınçlar (özellikle sağ kalp yetersizliği de eşlik ediyorsa) plevral boşlukta sıvı toplanması meydana getirebilir.
- Bu sıvı genellikle transüdatiftir (Starling denklemine göre sıvı dengelerinin eşitlenmesi sonucu), mikrodamarlar ve akciğer dokusunun hasarında ise plevral sıvı eksuda karakterindedir.

Pulmoner Gaz Değişimi

Ödemli bölgelerde lokal ventilasyon tipik olarak büyük ölçüde azalmıştır (sıklıkla sıfıra kadar). Alveolar interstisyel ödem (lokal kompliyansın azalması) ve peribronşiyal ödem (lokal havayolu direncinin yükselmesi) ventilasyonun dağılımını altüst etmektedir; alveolar taşkın ile ödem sıvısı ventile olmayan bölgeler yaratır (şantlar gibi). Seyrek olmayarak kalp debisinin önemli bir bölümü hala bu ventile olmayan veya kötü ventile olan bölgeleri kanlandırmaya devam eder, bu olay arteriyel PO_2 'de önemli düşmeye sebep olabilir ("*perfüzyon- ventilasyon uyumsuzluğu*").

Hiperventile durumun oluşturduğu etkisiz soluma ile (normal gaz değişimini oluşturamayan ventilasyon) arteriyel PCO_2 de yükselir; kanda O_2 ve CO_2 taşınması farklı olduğundan, arteriyel PCO_2 , PO_2 50- 60 mmHg'ye düşse bile yaklaşık 5 mmHg'dan fazla yükselmez. Bu küçük yükselme, çok düşük derecede hiperventilasyon ile kolayca kompanse edilebilir. Bu hiperventilasyonun arteriyel PO_2 üzerinde faydalı etkisi çok azdır (PO_2 sık-

lıkla 60 mmHg'ya yakındır), çünkü fazla solumaya rağmen şantlar ve kötü ventile olan alveoller halen vardır. Arteriyel PCO_2 değerinin 30-35 mmHg bulunması genellikle net olarak hiperventilasyonu işaret eder.

Sol kalp yetersizliğinde hipokseminin ciddiyetine katkısı olan faktör, düşmüş kalp debisidir. Değişik dokuların oksijen tüketimine devam etmesi, düşük kalp debisinin bir başka yüzüdür; arteriyel kanda oksijen ekstraksiyonu yükselmiş, venöz O_2 düzeyi ise düşmüştür. Sonuçta, kan taşımış akciğer alveolünü şantla geçer; yansıması; düşmüş venöz O_2 , daha az etkilenmiş alveolden gelen oksijenlenmiş kan ile karışır. Bu durum daha kritik sürece yol açar; bu hastalarda değişmiş venöz karışım, düşük kalp debisi ve venöz PO_2 'si normal olgulara göre daha şiddetli arteriyel hipoksemiye sebep olur. Bu nedenle; arteriyel hipoksemi sadece pulmoner ödemin derecesini yansıtmaz, kalp debisinde her hangi bir düşüşü de gösterir.

Pulmoner ödemin yaygınlığı, hipoksik pulmoner vazokonstriktör cevabın süresi, kötü ventile olan, veya ventile olmayan alveolün azalmış kan akımı gibi bireysel faktörler sistemik arteriyel hipokseminin derecesini etkiler. Bunlar gaz değişim defektini azaltsalar dahi hiçbir zaman ödemi kompanse edememektedirler; pulmoner arteriyel basıncın daha fazla yükselmesini zorlayıcı negatif etkileri olmaktadır. Bu yükselme, sadece sağ ventrikül fonksiyonlarını kötüleştiren artmış total pulmoner vasküler dirence bağlıdır.

Kalp yetersizliğinin tedavi yaklaşımında nitrogliserin gibi vazodilatörler vasküler basınçları etkin olarak düşürür, daha sonra kalp debisi ve venöz kanda PO_2 normal değerlere doğru yükselir. Bu durum venöz karışımının etkisini azaltarak beklendiği gibi arteriyel oksijenizasyonu da düzeltir.

Pratikte ise, nitroprussid gibi ilaçlardan sonra arteriyel PO_2 'de düzelmeye az olmuş veya hiç olmamıştır. Bunun sebebi; pulmoner dolaşımı dilate eden ilaçlar ilaveten sistemik vasküler basınçları da düşürmektedir. Bu etki tercihi olarak önce en fazla vazokonstriksiyonlu bölgelerde meydana gelir; bu bölgeler kötü ventile veya hiç ventile olmadıklarından en fazla hipoksiktirler, dolayısı ile nitrodilatörden sonra en fazla kanlanma buralarda meydana gelecektir; fraksiyonel şant belirgin artacaktır (ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu; rölatif artmış perüzyon ve değişmemiş ventilasyon). Yükselmiş venöz PO_2 'nin faydası, büyük şant fraksiyonunu kapatması; ve arteriyel PO_2 'nin, öncesine göre ilaç verildikten sonra değişmemesidir.

Arteriyel O_2 düzeyi değişmese bile kalp debisindeki artışın anlamı; organlara sistemik O_2 sunumu artmıştır. Bu artış genellikle faydalı görünmektedir.

Sonuç olarak; nitrodilatörlere karşı arteriyel oksijenizasyon cevabının eksikliği bu ilaçların kullanımına engel değildir.

Nefes Almanın Kontrolü

KY hastalarının çoğunluğu kronik olarak hiperventilelidir. Ağır hipoksemi (arteriyel PO_2 50-60 mmHg'dan az) bir uyarıcı olabilir, ancak buna ek faktörlerin de rolü vardır.

J-reseptörlerinin keşfi; bunların alveol duvarının içinde bulunmaları, PO_2 'den bağımsız alveol duvarının bükülmesi, konjesyon ve ödem ile tetiklenen vagal demiyelinize fibriller tarafından inerve edilebilmeleri; bunların hiperventilasyonda rol oynadıkları düşündürmektedir. Demiyelinize vagal sinir fibrilleri proksimal (büyük) havayolundaki "hızlıca havayolu adapte-eden" reseptörlerinden çıkmaktadırlar; peribronşiyal sıvı toplanmasını sürekli cevapladığı (devamlı uyarıcı) gösterilmiştir. Bunun sonucu hiperventilasyon ve vazomotor tonus artışı (vazokonstriksiyon ve kardiyak astma sendromunun oluşmasını kolaylaştırabilir). Bu olaylar, uzun dönemde tekbaşına hipokapninin sağladığı inhibisyona rağmen kronik hiperventilasyon ve hipokapniyi desteklediğinden önemli görünmektedir.

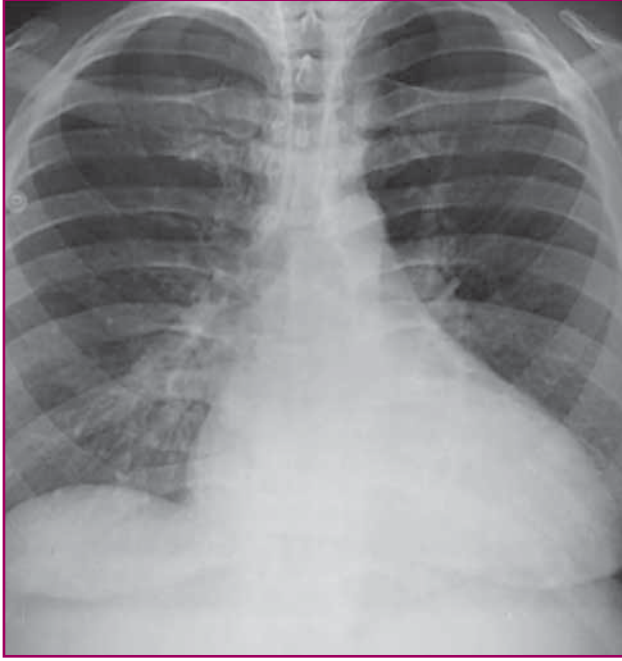
Akciğerlerin içerisinden birçok değişik yerden kalan nöronal refleksler ile, kalp yetersizliğinde dispne, wheezing ve hiperventilasyon izah edilmektedir. "Havayolunu hızlı adapte eden reseptörler" ile hafif kalp yetersizliğinde (peribronşiyal ödem ve venöz konjesyona), belirgin alveoler ödem öncesinde erken bunların cevap verdiği düşünülmektedir. J reseptörler basit venöz konjesyonda cevapsız görünmektedir fakat daha ağır KY'de uzun dönemde, ödem alveoler düzeyde belirgin olduğunda ventilatör cevabı artırmaktadır.

SOL KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER BELİRTİLER

Hastanın semptomlarının kalp veya akciğer hastalığı sonucu meydana geldiğini belirlemek için, öncelikle pulmoner venöz hipertansiyon ve akciğer infeksiyonunun akciğer üzerindeki etkilerini anlamak gerekmektedir.

Pulmoner Konjesyonun Patofizyolojisi

- Kronik KY'de hastaların vucutları kronik olarak yükselmiş pulmoner kapiller uç basıncına (PKUB) olağanüstü iyi adapte olabilmektedir, nasıl ki daha önce sağlıklı bir kişide, PKUB'nin 25 mm Hg'ya çıkması ile pulmoner ödem gelişebilmektedir. Oysa, SV dolum basıncı (=PKUB) 40 mmHg olan eski bir KKY hastası ambulator var olabilmektedir (**Şekil 7**).
- Normal koşullar altında, akciğerlerin apeksinden bazaline doğru pulmoner kan akımı lineer bir artış gösterir. Yükselmiş sol atriyum basıncı pulmoner venöz hipertansiyona ve akciğerlerde daha uniform kan akımı dağılımına sebep olur. Bu yeni kan dağılımı pulmoner kapiller şişmeyi ve artmış kan akımını başarmaktadır. Bu durumda, pulmoner ödem geli-



ŞEKİL 7. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati hastası; şikayetleri nefes darlığı, ağırlık artışı ve ölçülen PKUB >40 mmHg: Göğüs radyogramında; pulmoner ödem, kardiyomegali ve üst lob pulmoner venlerin şişmesi sol kalp yetersizliğinin bulunduğunu işaret etmektedir, PKUB: Pulmoner kapiller uç basınç (*Chest 2004;125: 669-682*).

şimi olmadan çok hafif yükselmiş PKUB kompanse edilebilir (sığdırılabilir, pulmoner damar yatağında bu fazlalığa yetecek kadar yer vardır).

Daha yüksek dolum basınçlarında, sıvı mikrovasküler bariyerleri geçmeye başlar. Akciğerlerde sıvı değişimi pulmoner ödem lehine gelişir; pulmoner kapiller hidrostatik kuvvetler ve bunun tersi interstisyel onkotik basınçlar arasındaki dengenin bozulmasının ürünüdür (hidrostatik basınç mutlak artar, onkotik basınçsa rölatif düşer).

Sağlıkta akciğerler normal olarak kurudur. "Starling kuvvetleri" normal durumlarda sıvı transudasyonu lehinedir. Ancak, pulmoner ödemin oluşmasını önleyen birçok mekanizma vardır (**Tablo 1**).

Yukarıdaki tabloda sunulan "emniyet faktörleri"nin birincisi olan alveolar-kapiller ünitenin kaynağı iki yönlüdür. "İnce" ve "kalın" taraflardan ibarettir (**Şekil 8**). İnce-taraf alveolar havaboşluğuna yakın olan kapilleri ihtiva etmektedir. Burada kapiller endotelyum ve alveolar epitelyum tabakaları incelmıştır ve bazal membranları kaynaşmış olup, kompleks endotelyal birleşme var olmuştur. Bu bölgenin düşük permeabilitesi, diffüzyon için gerekli olan kısa mesafe ile sağlanmış olup böylece ince-taraf gaz değişimi için daha uygun hale getirilmiştir.

Alveolar-kapiller ünitenin kalın-tarafı, jele-benzer protein komponent ile interstisyum ihtiva etmektedir.

Kapiller hidrostatik basıncın yükselmesi ile önce bu interstisyel bölümde ödem oluşmaya başlamakta ve kritik gaz değişim bölgelerinden ödem uzaklaştırılır. İnterstisyel bölgede sıvı toplanınca, hidrostatik basınç da yükselir ve onkotik basıncı düşer, herikiside daha fazla sıvı akışına karşı koyar.

İnterstisyumda bir defa sıvı meydana gelince, bu sıvı negatif basınç gradiyenti ile interlobular septaya, ondan sonrada peribronkovasküler boşluğa, son olarak hilusa taşınır. Ödem sıvısı plevral boşlukta da toplanır, burasının akciğerdeki tüm sıvı fazlalığının ¼'üne kadarını barındıracak kadar yeri vardır.

Sıvı klirensinden sorumlu lenfatik damarlar, interlobular septaların konnektif dokusunda, peribronkovasküler kılıf ve plevrada bulunur. Lenfatik sistemin toplayıcılığı yüksektir, zaman içerisinde akciğerin su klirensini 10 katına çıkarılabilir.

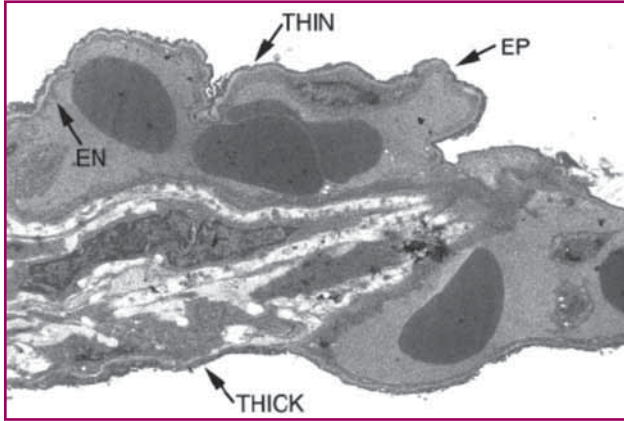
Plevral ve interstisyel boşluklar birlikte, fazla akciğer suyu için pompa gibi çalışır. Yeterli miktarda interstisyel sıvı toplandıktan sonra, alveolu sel gibi su basar. Bu bir defa oluşunca, alveolar epitelyum ve distal havayolları, suyu akciğerin gaz-değişim ünitelerinden uzak tutmak ve geriye taşımak için aktif taşımaya başlarlar.

Yükselmiş kapiller hidrostatik basınçta alveolar-kapiller ünitelerin bazı veya tüm tabakalarında ventilasyon-perfüzyon ve difüzyon fonksiyonlarında aksama tanımlanmıştır, bu fenomen "pulmoner kapiller stres yetersizliği" olarak adlandırılmıştır. Elektron mikroskopisinde, kapiller endotelyal tabaka ve daha seyrek güçlü tip-IV kollagen ihtiva eden bazal membranların kırıldığı gösterilmiştir. Tüm tabakalar kesilince (bütünlüğü bozulunca) eritrositlerin alveolar kapiller membranından bir taraftan öbür tarafa geçtiği görülür.

TABLO 1. Alveolar ödem toplanmasına karşı koruyucu emniyet faktörleri ve tanımı

- **Ödeme karşı Alveolar bariyer özelliği:** Oldukça düşük alveolar epitelyal bariyer permeabilitesi. Düşük alveolar yüzey gerilimi (sürfaktan). Alveolar epitel hücrelerinin aktif transportu.
- **Artmış filtrasyon basıncına karşı mikrovasküler bariyer özellikleri:** Protein geçirgenliği düşük. Peri-mikrovasküler protein osmotik basıncı ile yıkanması. Plazma protein konsantrasyonu. Dışlanmış interstisyel volum.
- **Alveolohilar interstisyel basınç gradiyenti**
- **Perimikrovasküler interstisyel kompliyans**
- **Ödem sıvısının koagülasyonu**
- **Sıvı klirensi yolları:** Akciğerlerin lenfatik sistemi. Perivasküler konnektif doku ünitelerinin gevşekliği. Kan damarlarına reabsorbsiyon. Mediastinal drenaj. Plevral boşluk. Ekspektorasyon

(*Chest 2004;125:669-682*)



ŞEKİL 8. Normal alveolar-kapiller ünitenin elektron mikroskopisi (insan akciğer örneğinde). Alveolo-kapiller ünitenin ince tarafında (THIN), alveolar epitelyumun bazal laminası ve kapiller endotelyum birbiriyle kaynaşmıştır. Kalın tarafı ise (THICK) alveol epitelyumunu kapiller endotelyumdan ayıran interstisyel matriksi ihtiva eder. EP: Alveolar epitelyum, EN: Kapiller endotelyum (*Chest* 2004; 125: 669-682).

Pulmoner kapiller stres yetersizliği, yüksek-basınç ve düşük-basınç pulmoner ödem arasındaki farkı bulanıklaştıran süreci gösterir; alveolar-kapiller membran yüksek hidrostatik basınçla kesilince sıvı ve proteinlere daha geçirgen duruma gelir. Bunun sonucunda, gelecekte yüksek basınçlı pulmoner ödemde beklenenden daha yüksek protein konsantrasyonu olan ödem sıvısı teşekkül eder. Bu gözlemler, farklı görünen bozuklukları da açıklayabilir (yüksek-rakım pulmoner ödemi, nörojenik pulmoner ödem ve mitral stenozunda hermoptizi gibi).

Uzun süreli kronik KY hastalarında pulmoner ödem gelişmeden, PKUB 40 mmHg olabilir. Pulmoner ödeme karşı savunmanın mekanizmaları yukarıda tarif edilen, patolojik anatomik anlamlı pulmoner vasküler değişiklikler ile tanımlanmıştır.

Mitral kapak değişimi sırasında alınan kesitlerin mikroskopik incelemesi alveolar fibrozu göstermiştir, elektron mikroskopunda ise kapiller endotelyal ve alveolar epitelyal bazal membranlarında kalınlaşma görülmüştür.

Bu değişikliklerin alveolar-kapiller membranın suya geçirgenliğini azalttığı düşünülmüştür, böylece pulmoner ödem oluşması önlenabilir. Pulmoner arterlerde müköler tabakanın küçük arteriollerin içine yayılımı ile intimal fibroz ve medial hipertrofi gösterilmiştir (*muskularizasyon* gibi) göstermektedir.

Pulmoner venler anormal kalın duvarlıdır ve lenfatik damarlar ise dilate olup ve nadiren de muskularize olur. Ayrıca, önemli sayıda hastada hemosideroz da bulunmuştur (mikrovasküler travma sonucunda olası alveolar-kapiller membrandan geçen eritrosit kalıntılarından oluşmuş).

Ciddi mitral darlığının doğal hikayesi, pulmoner vasküler remodelinginin pulmoner venöz hipertansiyonun klinik tablosunu nasıl değiştirebileceğini göstermesi açısından mükemmel bir örnektir.

- Hastalığın erken evresi, tekrarlayan pulmoner ödem epizodları ile belirgindir, yıllar geçtikçe pulmoner ödem epizodlarının sıklığı ve şiddeti azalır ve sonuç olarak hastada mitral stenozunun daha sonraki evresinde pulmoner ödem yoktur, bundan ziyade pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği klinik tabloda ön plana çıkmıştır.
- Uzun süreli mitral stenozuna benzeyen, kronik SV yetersizliğinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Heriki durumda da transpulmoner gradiyent (ortalama PAB-ortalama PKUB) yükselmiş ve pulmoner vasküler direnç ile ilişkilendirilmiştir. Pulmoner vasküler direncin yükselmesi anormal vasküler tonusun ve yapısal remodelingin değişen katkılarını yansıtır, önceki faktör tipik olarak reversibldir, sonraki ise değildir. Pulmoner vasküler direncinin reversibilitesi muhtemelen henüz oluşmamış anlamlı vasküler remodelingi işaret etmektedir, hangi faktörler vasküler reaktiviteye neden olur ve neden bazı hastalarda daha az geri-dönüşümlü pulmoner hipertansiyon gelişir. Bu iyi anlaşılamamıştır. KKY'de, PVR'si 480-640 dyne. cm⁻⁵ aşan hastalarda kalp transplantasyonundan sonra post-operatif sağ kalp yetersizliği riski artmıştır. PVR farmakolojik olarak düşürüldüğünde (iv nitroprussid) bu riskin azalacağı düşünülmüştür. Geriye dönüşümlülük anlamlı vasküler remodelingin oluşmadığını gösterir.

KKY komplikasyonları ve ayırıcı tanısında yüksek pulmoner venöz tromboembolizmi riskini de akla getirdiğinden; az geri-dönüşümlü pulmoner hipertansiyon" hastalarında bu faktörün ekarte edilmesi uygun olacaktır.

Kalp Hastalığında Akciğer Fonksiyonu

Sağlıklı kişilerde diürez sonucunda akciğer volumu ve akımları artmaktadır, bu bulgu, sağlıklı olmasına rağmen pulmoner fonksiyonun akciğer su muhtevassından etkilendiğini işaret etmektedir. Kronik KY ve akut pulmoner ödem hastalarında, akciğerin mekanik ve gaz-değişim anormallikleri tarif edilmiştir (**Tablo 2**).

Ventilatuar anormallikler: Total akciğer kapasitesi (TAK) ve FVC'nin herikiside asemptomatik olarak azalmakta, ancak kompliyon değişmemektedir. Volum yüklenmesi havayolu obstrüksiyonunu provoke etmekte ve alveolar-kapiller membran geçirgenliğini azaltmaktadır (Dekompanse KKY'de obstrüktif ventilatuar disfonksiyona benzer değişiklikler).

Pulmoner ödemin iyileşmesi FVC, FEV1, TAK'ın düzelmesi ile birliktedir.

Mitral darlığı ağırlıkta olan mitral kapak hastalığın-

KMODK düşmesi kapiller kan volumu ve hemoglobinin azalmasından veya alveolar-kapiller membranın diffuzyona direncinin artmasından meydana gelmektedir. KKY'de artmış kapiller kan volumu ve bu yüzden OVC'ye bağlı olarak KMODK'nin artması beklenmektedir. Kronik ağır KY hastalarında KMODK ile pulmoner kapiller basınç pozitif korelasyon göstermektedir. KMODK, sıklıkla düşmüştür, bu düşüşün sebebi azalmış membran geçirgenliğidir. Azalmış membran geçirgenliğinde, sıvı ve fibroz birikmesinden dolayı alveolar-kapiller bariyerde kalınlaşma bulunabilir. Bu bariyerin remodellingi kronik KY'de azalmış pulmoner mikrovasküler permeabiliteyi ima eden kanıtları indirek desteklemektedir. Kronik pulmoner venöz hipertansiyonda bu süreç pulmoner ödeme karşı bir defans mekanizması olabilir.

Kronik ağır KY'de azalmış membran geçirgenliği tam olarak geri-dönüştü değildir. KMODK'nin değişmemesi artmış pulmoner kapiller kan volumunu yansıtır, bu artmış membran geçirgenliği ile yeteri kadar kompanse edilememektedir.

- Kronik KKY, olası pulmoner kapiller yetersizlik ve sonradan gelişen remodelling sonuçta alveolar-kapiller membranda geri-dönüşsüz değişikliklere sebep olmaktadır. Bu süreç bir müddet pulmoner ödeme karşı savunma oluşturabilir, ayrıca egzersiz intoleransına katkı da sağlayabilir.

Uykuda solunum bozukluğu ve KKY arasında önemli ilişkiler gösterilmiştir.

Gerek obstrüktif solunum apnesi (OSA), gerekse daha sık görülen Cheyne-Stokes solunumu ile santral uyku dispnesi (CSS-SUD) kronik KKY hastalarının birçoğunda gözlenmektedir (bakınız Bölüm 3.3).

- OSA'nın risk faktörleri: Erkeklerde vücut kilo indeksi OSA ile ilişkilendirilmiştir. Kadınlarda ise yaş yükseldikçe OSA riski artmıştır.
- OSA KKY'nin bağımsız risk faktörü bulunmuştur. Kardiyovasküler sistemde gerilime sebep olabilen OSA mekanizmaları: (1) üst solunum yolu obstrüksiyonuna cevap olarak gelişen anlamlı negatif intratorasik basınç SV afterloadunu yükseltmekte, preloadu düşürmektedir. (2) OSA sonucunda intermitan hipoksi, yükselmiş SSS aktivitesi, sistemik kan basıncında noktürnal artış, ve muhtemelen hipertansiyon gelişmesi. CPAP ile tedavi, sadece obstrüktif havayolu olaylarını azaltmakla kalmayıp, SV preloadunu da düşürmektedir (Bölüm 2.2).

CSS-SUD, kresendo/dekresendo ventilasyon ile takip edilen tekrarlayan santral apne siklusu ile karakterizedir. Bu bozukluk, apneye sebep olacak düzeylerde arteriyel PCO₂'de oynamalara sebep olan instabil so-

lunum kontrolünü gösterir. Hiperventilasyon PCO₂'yi apne eşiğinin altına düşürdüğü zaman, soluma hareketi (soluk, nefes) azalır. Soluma için uyanıklık olmadan, apne meydana gelebilir. Meydana getirdiği sonuçlar; yeni yükselmiş PCO₂, bu düzey uyanıklık için yersizdir (uygun değil). Bunun sonucu hiperventilasyondur. Hiperventilasyonu olan KKY hastalarında, yükselmiş interstisyel basıncın pulmoner J-reseptörlerini uyardığı bulunmuştur. Buna göre KY ile CSS-SUD bulunanlarda, bulunmayanlara göre SV volumları daha büyüktür. Ayrıca PKUB ile hem hipokapni, hemde santral apne sıklığı ve ciddiyeti arasında korelasyon gösterilmiştir.

KKY hastalarında CSS-SUD bulunması kötü prognozu işaret göstermektedir.

CPAP ile tedavi, CSS-SUD'yi iyileştirebilmekte ve KKY'nin tüm diğer sonuçları ve kalp fonksiyonları da düzeltilmektedir. CPAP, uyanık kronik KKY hastalarına uygulandığında SV afterloadunu düşürmektedir. Apne ve hipopnelerin azaldığı gösterilmiştir. Sempato-nöral aktivitenin düşmüş, EF'nin yükselmiş ve dolaşım zamanı ve NYHA fonksiyonel sınıfı ve kardiyovasküler prognoz düzelmiştir (bakınız, Bölümler 2.2, 3.3).

Kalp Hastalığının Pulmoner Semptomları

Wheezing: Pulmoner ödem tablosunda havayolu obstrüksiyonunun gelişmesi uzun süreden beri bilinmektedir.

- Ancak bu olaydan sorumlu mekanizmalar net değildir. Pulmoner veya bronşiyal vasküler basınçta yükselme refleks olası bronkokonstriksiyona sebep olmaktadır. Havayolu daralmasının diğer muhtemel mekanizmaları; azalmış akciğer volumuna bağlı havayolu büyüklüğünün azalması, intraluminal ödem sıvısı ve bronşiyal mukozanın şişmesi sonucunda havayolu obstrüksiyonu gelişmesi. Tüm bunların dışında, SV disfonksiyonu ve özellikle mitral kapak hastalığında metakoline (parasempatik uyarıya) artmış bronşiyal cevap (?).

Ortopne: KKY'li kişilerde, sırtüstü yatar pozisyonun 5 dakikası içerisinde havayolu direncinde artışa sebep olduğu zannedilmektedir; nefes almaya karşı büyük bir direnç yükü meydana getirilir. Ayrıca, sırtüstü yatarken fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) 500 mL azalma da olur. FRK KKY hastalarında düşer. Dik duran KKY hastalarında FRK genellikle normaldir, çünkü ek olarak 500 mL veya daha fazla kan göğüs kafesi içerisinde kalp ve kan damarlarında sığdırabilir, sırtüstü yatar pozisyonda ise zannedilen, normal pozisyona göre 1 litre daha fazla kan göğüs duvarından dışarı doğru çıkarılabilir (yeri değiştirilebilir). Göğüs duvarının kan volumunun bu yer değiştirmesi, diğer katkısı olan faktörler ile dispne meydana getirebilmektedir.

Akut Pulmoner Ödemde Dispne: Vasküler dolgunluk kardiyak büyüme (kardiyomegali) fazladan 500 mL kanın toraks içerisinde olmasına sebep olabilir ve göğüs

duvarını geçmiş olağan pozisyonuna göre genişletir. Bu, göğüs duvarındaki pozisyon algılayıcılarının aktivasyonuna sebep olabilir, böylece nefes almanın elastik işi artmaktadır. Pulmoner kompliyansın azalması da benzer şekilde elastik yükü etkilemektedir; direnç yükü olarak da denilen artmış havayolu direnci.

Beyindeki nöral çıktı ile dezavantajlı solunum adalelerinin meydana getirdiği işin sonuçları arasındaki fark dispneye sebep olabilir. Aynı zamanda solunum adalelerinin çok çalışması sonucu artmış oksijen talebi ve düşmüş kalp debisi ve arteriyel hipoksemiye bağlı olarak bunlara oksijen sunumu bozulabilir, artmış isteği karşılayamaz.

Son olarak, vasküler şişme ve interstisyel ödem direk olarak sinir uçlarını uyarmakta ve sonuçta dispne meydana gelmektedir.

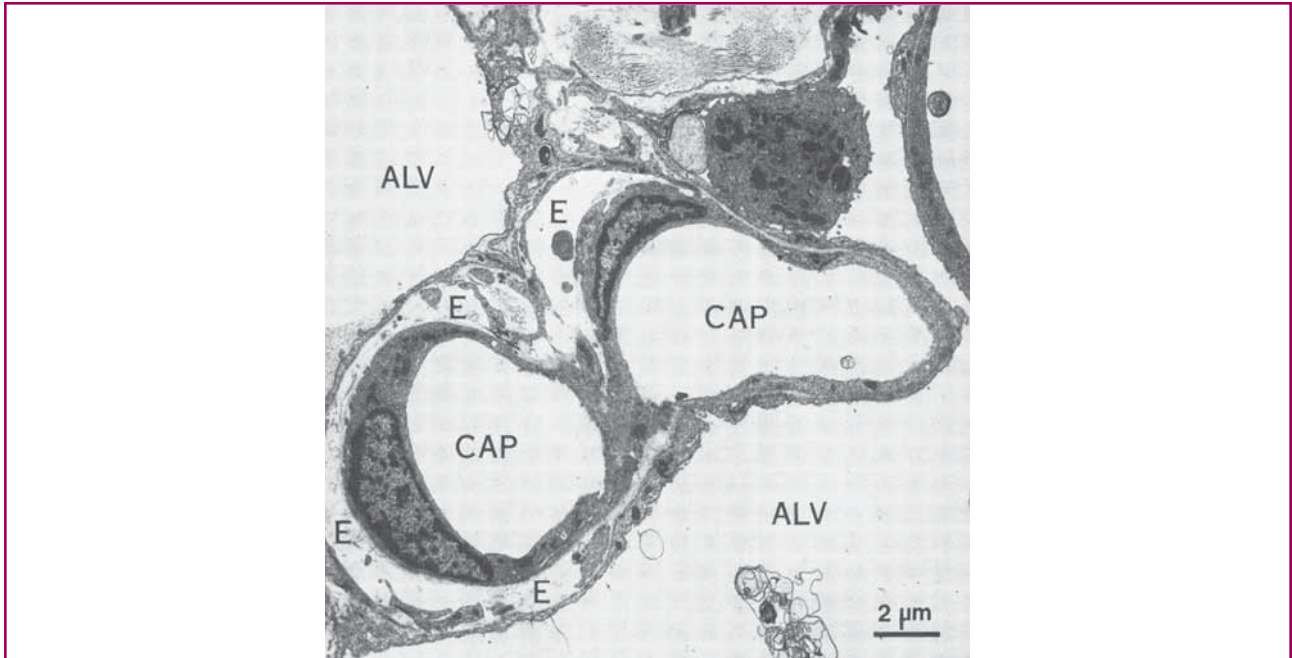
Egzersiz intoleransı: KY hastaları iyi kompanse ol-salar dahi dispne ve bitkinlik şikayetleri sıktır. Hangi sebepten olursa olsun kalp hastasında, düşmüş oksijen alım zirvesi olarak yansıyan egzersiz kapasitesi azalmıştır.

Kronik KY'de ayrıca ventilasyonla yükselmiş karbondioksit oluşuma oranı ile de ilişkilendirilmiştir. VE/VCO_2 : karbondioksitin ventilatuvar karşılığıdır. Yükselmiş VE/VCO_2 'ye katkısı olan birçok olası faktör bulunmaktadır; egzersiz sırasında metabolik asidozun erken

başlaması, ventilasyon için PCO_2 - ayarlama noktasının düşmesi ve kötü pulmoner perfüzyona bağlı orantısız büyük ölü boşluk (işe yaramayan ventilasyon gibi).

- KKY hastalarında egzersiz intoleransına katkısı olan diğer anormallikler. Pulmoner konjesyon akciğer kompliyansını azaltmakta, solunum işini artırmaktadır. Gaz değişimi anormalliğinin klinik önemi kısıtlıdır (egzersizle anlamlı arteriyel oksijen desatürasyonu KKY hastalarında seyrek). Fakat, DM (membran iletkenliği) maksimum oksijen alımı ile korelasyon gösterir, pulmoner vasküler rezistansla ters ilişkilendirilmiştir.
- ACEİ'ler, KMODK'yi düzeltmiş ve egzersiz ölü boşluk fraksiyonu ve VE/VCO_2 'yi azaltmıştır (pulmoner diffüzyon ve ventilasyon-perfüzyon ilişkilerini düzelterek).
- Birlikte Aspirin alınması bu etkiyi ortadan kaldırmıştır (bu etki; prostoglandinlerin pulmoner kan akımı regülasyonundaki rolünü işaret etmektedir).

KKY hastalarında, egzersiz intoleransına katkısı olan, periferik ve solunum adalelerinin de birçok fizyolojik, histolojik ve metabolik anormallikleri tarif edilmiştir. Kondisyonсузлук, tekbaşına olmasa da bu anormalliklere katkısı olabilir. Fizyopatolojide sorumlu güncel teori: Kronik KKY'de düşük -perfüzyona bağlı çeşitli sitokin aktivasyonunun etkileri.

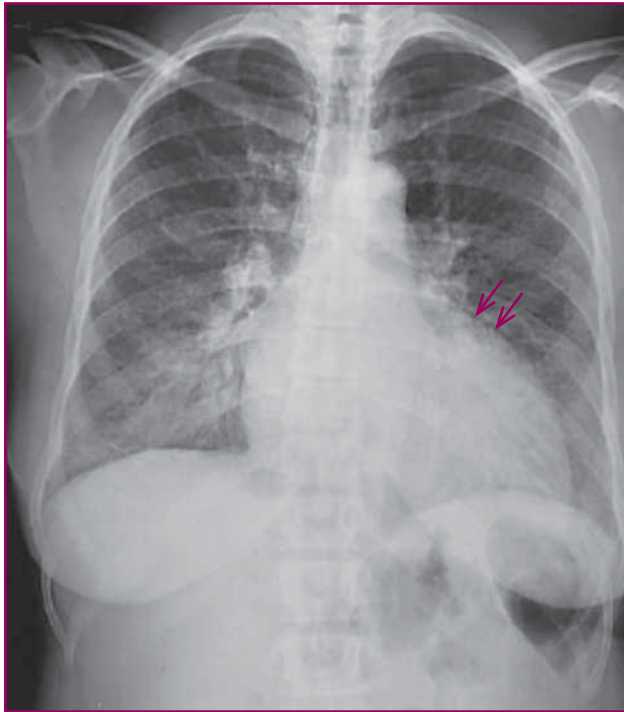


ŞEKİL X. Ödemli akciğer dokusunun dektron mikroskopisi: Alveolar hava boşlukları (ALV), alveol duvarı kapillerleri (CAP), ve interstisyel ödem (E) görülmektedir. Ödem alveolar epidelden kapiller endotelyumunun ayrılması ile görülebilir (Wilson PA. Heart Failure. Churchill Livingstone. 1997, p. 251).

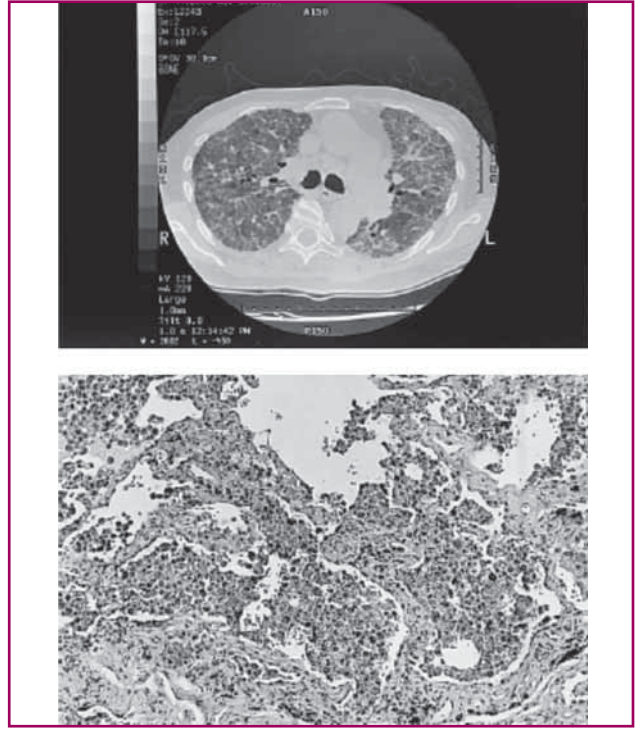
KALP HASTALIĞININ PULMONER MANİFESTASYONLARI

Karakteristik olarak, özellikle mitral stenozunda olağan olmayan pulmoner manifestasyonlar tanımlanmıştır.

- Hemosideroz, mikrovasküler hemorajilere bağlı olup, radyografikte 1-5 mm büyüklüğünde, genellikle alt loblarda küçük nodüller olarak görünmektedir.
- Ossifik nodüller alveol içerisinde oluşmuş kemik dokusu ihtiva etmektedir. Ossifik nodüllerin düzensiz şekil ve büyüklükleri iyileşmiş tüberkülozunkilerden ayırtilmesine yardımcı olmaktadır. Artmış interstisyel işaretler kronik pulmoner venöz hipertansiyon ve hemosideroza bağlı pulmoner fibrozu göstermektedir. Hemoptizi ve/veya pulmoner hemoraji seyrek görülebilir, genellikle mitral mitral kapak hastalarında siktir (**Şekil 10, 11**). Kanama, pulmoner mikrodolaşımdan veya şişmiş submukozal bronşiyal venlerden kaynaklanmaktadır. Kanama, pulmoner venöz hipertansiyonun etkili tedavisi ile (medikal veya cerrahi) tipik olarak iyileşmektedir.



ŞEKİL 10. Hemoptizi şikayeti olan hasta örneğinde (Mitral regürjitasyonu) göğüs radyografisi; kardiomegali ve hafif pulmoner ödem. Sol atriyum genişlemiş ve sağ kostofrenik sinüste Kerley-B çizgileri, her iki akciğerin üst loblarında havalanmanın bazal loblara kıyasla daha iyi olduğu KKY'ye bağlı akciğer konjesyonunun tipik özelliğidir. MR ve KKY'nin uygun tedavisi ile semptomlar gerilemiştir (Chest 2004;125: 669-682).



ŞEKİL 11. Atriyal fibrilasyon nedeni ile warfarin tedavisi almakta olan hasta örneğinde; kahverengi balgam çıkartılı öksürük hikayesi, yakında geçirilmiş nefes darlığı ve hemoptizi. Yüksek çözünürlü CT (üstte) diffüz septal çizgiler ve Lobular duvar kalınlaşması ile hemosideroz ve amiloidoz hastalığına benzer yabancı madde depolanması. Ancak, ekokardiyografide mitral stenozu görülmüştür. Alta: Akciğer biyopsisinde kronik alveolar stenozu ve vaskülit kanıtı olmayan kronik alveolar hemoraji ve pulmoner hipertansiyon görülmekte (Chest 2004;125: 669-682).

Sol Kalp Yetersizliğinin Tanısal Zorlukları

Nefes darlığı bulunan hastalarda, sıklıkla kalp hastalığının akciğer hastalığından ayırtilmesi gerekmektedir. Dispnenin ilk klinik değerlendirmesi kesin tanıyı değildir.

Fizik muayene kronik KY'de duyarlı olmayabilir; özellikle PKUB yükselmiş hastalarda pulmoner ödem ve raller sıklıkla yoktur. Pulmoner ve kalp hastalığının ikisinin birlikte olduğu hastalarda tanısal belirsizlik fazladır. Pulmoner amfizemli hastalarda raller duyulamayabilir.

Tablo 3'de pulmoner ödem teşhisinde göğüs radyografisinin kısıtlamaları sunulmuştur (**Şekil 7, 12**) (Bölüm 2.1).

Birlikte olan akciğer hastalığı yanlış akciğer ödemi teşhisine sebep olan veya onu gizleyen ekstra gölgeler meydana getirebilir. Amfizemde, ilgili hastalığa bağlı vasküler yatağın harabiyetinden dolayı pulmoner ödem radyografik görüntüsü atipik olabilir.

TABLO 3. Sol kalp yetersizliğinin radyografik teşhisinin kısıtlamaları**Birlikte akciğer hastalığı bulunması:**

Akciğerlerdeki gölgeler pulmoner ödem gizleyebilir veya taklit edebilir.

Vasküler yeniden-dağılım kalp hastalığından ziyade akciğer hastalığında olabilir.

Pulmoner ödem paterni altta yatan akciğer hastalığına bağlı atipiktir (damar yok = ödem yok).

Pulmoner venöz hipertansiyon:

- (i) Akut: İnterstisyel ödem az belirgindir.
- (ii) Subakut-kronik: Pulmoner ödemin tipik bulgularının bulunması daha olasıdır.
- (iii) Kronik ve birlikte vasküler remodelling ile: Pulmoner ödemin daha az görülen bulgusudur.

(Chest 2004;125: 669-682)

Pulmoner ödem göğüs radyografisinde hastalığın temposuna bağımlı değişken olabilir. Geçmişte sağlıklı kişide masif volum yüklenmesi veya miyokard infarktüsüne bağlı akut pulmoner ödem muhtemelen medullar dağılım gösteren yoğun alveolar infiltrasyonlar sergilemektedir. Subakut veya kronik venöz hipertansiyonun damgası plevral efüzyonlar olmayabilir.

Diğer taraftan uzun süreli yüksek PKUB'de çok az pulmoner ödem bulgusu görülebilir. Kronik yüksek basınca maruz kalan kan damarları ve alveolar-kapiller membranların anlamlı remodelingine bağlı bu değişiklikler, sadece akciğerleri pulmoner ödemden korumakla kalmayıp göğüs radyografisinin, santral hemodinamiklerin veya kalp fonksiyonunun güvenilir olmayan bir kriteri olmasına sebep olabilir.

Seçilmiş hastalarda, parenkimal akciğer hastalığından ayırıcı tanısı için yüksek-çözünürlüklü CT tarama KKY teşhisini destekleyerek katkı sağlayabilir.

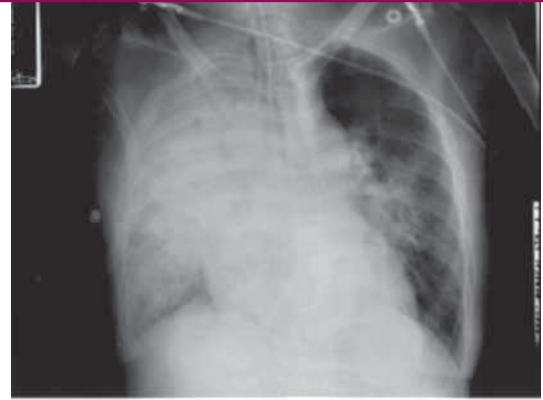
- Karakteristik CT bulguları: Septal kalınlaşma, buzlu cam opasitesi, peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, plevral efüzyonlar ve kardiyomegali.
- Sırtüstü ve yüzükoyun yatar pozisyonların (bakışların) mukayese edilmesi de teşhise yardımcı olabilir. İnterstisyel akciğer hastalığının aksine, pulmoner ödem ile ilişkilendirilmiş baziler infiltratlar yüzüstü yatar pozisyonunda düzelebilir.

Ekokardiyografinin de KKY teşhisinin kısıtlamaları vardır. KKY hastalarının yaklaşık yarısında diyastolik KY saptanmıştır; bu durumun teşhisinin tutarlı bir standart ve kriterleri yoktur (bakınız, Bölümler 1.5, 1.9).

Bilinen veya şüphelenilen KKY'de plevral efüzyonun değerlendirilmesi problemlidir. KKY saptanmış hastaların çoğunda uygun olmasına rağmen torakosentez yapılmamaktadır.

- Olağan koşullarda (ateş, unilateral efüzyon veya iki tarafta büyüklük farkı gösteren efüzyonda) torakosentez yapılması kuraldır.
- Torakosentez yapılan KKY hastalarının %20'sinde hastaların diüretik almalarına rağmen eksudatif efüzyon saptanmıştır. Bu olgularda, ölçülen plevral sıvı/serum albumin gradiyentinin >1.2 g/dL bulunması sıvının muhtemelen KKY'den olduğunu göstermektedir. Diüretik tedavi ile transuda karakterindeki plevral efüzyonun eksuda efüzyona dönüştüğü gösterilmiştir.

Ventriküler gerilime veya yüklenmeye bağlı olarak meydana gelen B-tip natriüretik peptidin ölçümü KKY teşhisinde umut verici çalışmalardır; acil servise akut dispne ile gelen hastalarda yükselmiş B-tip NP düzeyinin tanısallı doğruluğu %80-90 bulunmuştur. KKY teşhi-



ŞEKİL 12. Atipik pulmoner ödem. (Üst): Asimetrik pulmoner ödem: Hipertansiyon ve MR ile solunum yetersizliğindeki hastada akut pulmoner ödem. Göğüs radyografisi; ağırlıklı olarak *periferden ayrılan (özellikle sağda) medullar dağılımlı alveolar pulmoner ödem* göstermektedir. Diürez ile parenkimal infiltrat çözülmüştür. **(Alt):** Koroner arter hastalığı ve progressif dispne şikayeti olan 60 yaşındaki erkek hastada *"Lekeli" (Patchy) pulmoner ödem*.

Göğüs radyogramında özellikle sağda periferden ayrılan ağırlıklı olarak alveolar ödemin medullar dağılım görülmektedir. Ekokardiyografide hastanın SV fonksiyonu ileri derecede bozulmuş (SVEF <%30) bulunmuştur (Chest 2004;125: 669-682).

sinde negatif doğruluk değeri ise B-tip NP<50 pg/mL olanlarda %96 kadar yüksektir (Bölüm 1.3, 2.1).

Önemli olarak; yükselmiş B-tip NP düzeyi sadece sistolik disfonksiyonu olan hastalarda bulunmaz, ekokardiyografide diastolik ekokardiyografik anormallikleri olanlarda da saptanmıştır; bu bulgular, normal sistolik fonksiyonu olan diastolik KY hastalarında bu taramanın önemini işaret etmektedir. Yükselmiş B-tip NP düzeyi kronik sol KY hastalarında ve akut koroner sendrom hastalarında kötü prognozu öngörmektedir.

- Kısacası; bu ölçümün en büyük değeri, acil durumlarda KKY teşhisinin hızla ekarte edilmesine yardımcı olmasıdır.
- **ESC-2008, KY kılavuzuna göre:** KY'nin teşhis de kronik KY tesbit edilen hastaların tedavisinde plazma natriüretik konsantrasyonu faydalı bir biyomarkerdir. Optimal tedaviye rağmen yüksek natriüretik peptid düzeyleri kötü prognozu işaret eder. BNP ve pro-BBNP ölçülmesi KY teşhis ve tedavisinde teşhis aracı olarak kullanılmalıdır.
- Klinik FM, EKG göğüs radyogramı ekokardiyografiye eklenen BNP veya pro-BNP algoritmasına göre: BNP/pro-BNP: <100/<400 pg/mL: Kronik KY olası değildir. 100-400/400-2000 pg/mL: Şüpheli teşhis. >400/>2000 pg/mL: Kronik KY olası.

Pulmoner Ödemin Teşhis Edilememe Olasılıkları

- (1) Sıklıkla, hasta hikayesinde kalbe ait anormalliğinin olmaması ve sadece hafif şikayetlerin (öksürük, egzersiz dispnesi, bitkinlik, açıklanamayan, ağırlık artışı ve seyrek olmayan anoreksi ile zayıflama gibi) bulunması.
- (2) Sol kalp yetersizliğinin manifestasyonlarının çoğunun akciğer tutulumu sonucunda gelişmesi.
Göğüs radyografisinde KY'yi taklit eden pulmoner hastalıklar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

KKY'nin Taklit Ettiği Pulmoner Durumlar

- a. Primer ve metastatik neoplazm
- b. Diffüz pulmoner infiltrat
- c. Plevral efüzyon
- d. İnfeksiyöz süreçler
- e. Obstrüktif pulmoner hastalık

Yükselmiş pulmoner venöz basınç sol kalp yetersizliğinin "olmazsa olmazıdır" SV yetersizliğine bağlı sol ventrikülün tam boşalamaması ile oluşan diastolik yüklenme sonucunda SV veya heriki ventrikülde hipertrofi ve dilatasyon meydana gelmektedir.

SV diastolik basıncının artışı ile yetersiz boşluğun

arkasındaki venöz sistemdeki basınç yükselmekte ve pulmoner dolaşımda kan birikmektedir.

Hidrostatik basınç, plazma proteinlerinin onkotik basıncını aşınca (yaklaşık 20-25 mmHg'ya yükselince) pulmoner kapillerlerden interstisyel boşluğa sıvı sızmaktadır. Pulmoner venöz hipertansiyon ve kalp yetersizliğinin en son sonucu pulmoner ödem ve alveolar ödemdir. Sonraki olayın kliniği tipik olduğundan teşhis edilmesinde problem yoktur, sıklıkla tipik klinik bulgular ile birlikte olup, bunlar akut kötüleşen hastalardır.

Hidrostatik basıncın tedricen artışı sonucunda, daha fazla interstisyel infiltrasyon ve alveolar sıvı taşmasını önlemek için, en azından transudasyon artana kadar artmış lenfatik drenaj sistemi tarafından kompanse edilmektedir. Ayrıca kronik venöz hipertansiyon intra-alveolar boşluğa ödem sıvısının geçmesini inhibe eden fibrin teşekkülünü teşvik etmektedir.

- Kompanse edilebilir ölçülerde artmış end-diastolik gerilme, sinüs taşikardisi, ventrikül duvarının progressif hipertrofisi ve artmış adrenerejik uyarı birleşerek kronik SV yetersizliği ve yeterli kalp debisi arasındaki kronik dengeyi meydana getirmektedir. Bu sürecin sekel, yükselmiş pulmoner venöz hipertansiyon ve interstisyel ödeme bağlı düşük akciğer kompliyansına sekonder gelişen dispnedir.
- İnterstisyel ödemde anormal oskültatuar bulgular bulunmaz; raller yoktur. Radyolojik bulgular ise ödemin süresi, lokalizasyonu ve dağılımına bağlıdır.

Pulmoner ödemin dağılımı aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

Pulmoner Ödemin Anatomik Dağılımı

1. Pre-ödem (vasküler konjesyon):

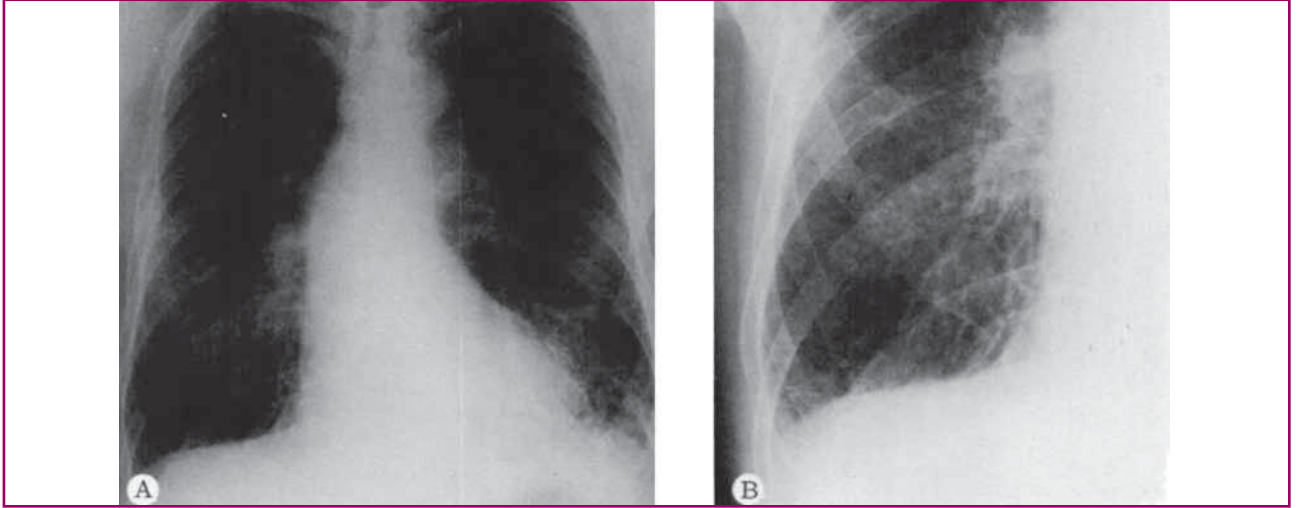
Üst taraftaki pulmoner venlerin şişmesi
Üst taraf pulmoner arter çaplarının artması

2. Ödem:

İnterstisyel
Perivasküler
Septal
Alveolar (parenkimal)

(Chest 1970; 58: 28-36)

- İnterstisyel ödem perivasküler ve septal olmak üzere alt sınıflara ayrılmaktadır. Perivasküler ödem perihiler bölgede daha belirgindir, damarlar daha sisli ve belirsiz hale gelmiştir, bu damarlar kenarlarda görüldüğünde daha net ve belirgindir. Akciğerlerin periferine doğru uzaklaştıkça giden lineer çizgiler daha kalın ve yoğundur. Diffüz olarak değişik sebeplere bağlı pulmoner infiltratlara benzebilirler.

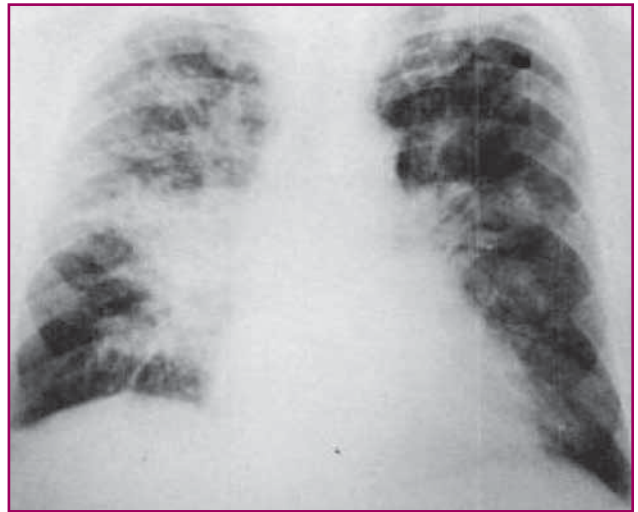


ŞEKİL 13. KOAH'ı taklit eden konjestif KY. 71 yaşındaki hasta amfizem olarak tedavi edilmekte; giderek kötüleşen dispne, öksürük, wheezing epizodları. Bilateral raller atriyal gallop, uzamış ekspiryum bulguları vardı. İki yıldır akciğer radyogramında, Amfizeme uyan hiperinflasyon ile *heriki bazalde fibroz*. (A): İnterstisyel ödeme uyan *diffüz bilateral infiltrat*. Kardiyo-toraksik oran: %48. (B): Sağ bazalde gösterilen *Kerley B- çizgileri* (Chest 1970;58: 28-36).

- Septal ödem pulmoner venlerin dağılım planı boyunca gelişmektedir. Arterlerden farklı interlobular septadan kaynaklanmaktadır. Pulmoner lenfatikler de venlere paralel olarak interlobular septayı meydana getirir. Lenfatik damarlardaki sıvının artışı ve bunların şişmesi artmış akciğer kompliyansına ilave göğüs radyografisindeki radyo-densiteyi daha fazla artırır. Kerley çizgilerinin görülmesi septal ödemin manifestasyonudur (Şekil 13).
- **Kerley B-çizgileri:** 2-3 cm boyunda, plevral yüzeye dikey düz çizgilerdir ve en iyi alt akciğer alanlarında görülmektedirler (Şekil 10). Septal kalınlaşma sonucunda oluşurlar (bilinen lenfatik şişmenin aksine). Uzun süreli pasif konjesyonun zayıf bir karakteristiğidir, genellikle KKY veya mitral stenozunda bulunan kanıttır. Lenfanjitis karsinomatozda ve seyrek olarak akciğer fibrozunda bulunabilir.
- **Kerley A ve C çizgileri:** Septal ödemin nonspesifik manifestasyonlarıdır. **A.** çizgisi, hilustan uzanan ince ve uzun çizgidir. Düz açılı veya hafifçe kavisli olabilir ve üst akciğer alanlarında görülmektedir. **C.** çizgileri, birbirine dolanan ve akciğerlerin her tarafında retiküler görünüş oluşturan ince ve zarif çizgilerdir.
- Pulmoner ödemin dağılımı asimetrik olabilir, asimetrinin sebebi bilinmemektedir (Şekil 14). Olası sebepleri; pulmoner ödem ağırlıklı olarak bir taraftadır, anormal vasküler dağılım anomalisi ve lokal amfizematöz değişiklikler, önceden varolan pulmoner hastalıklardır.

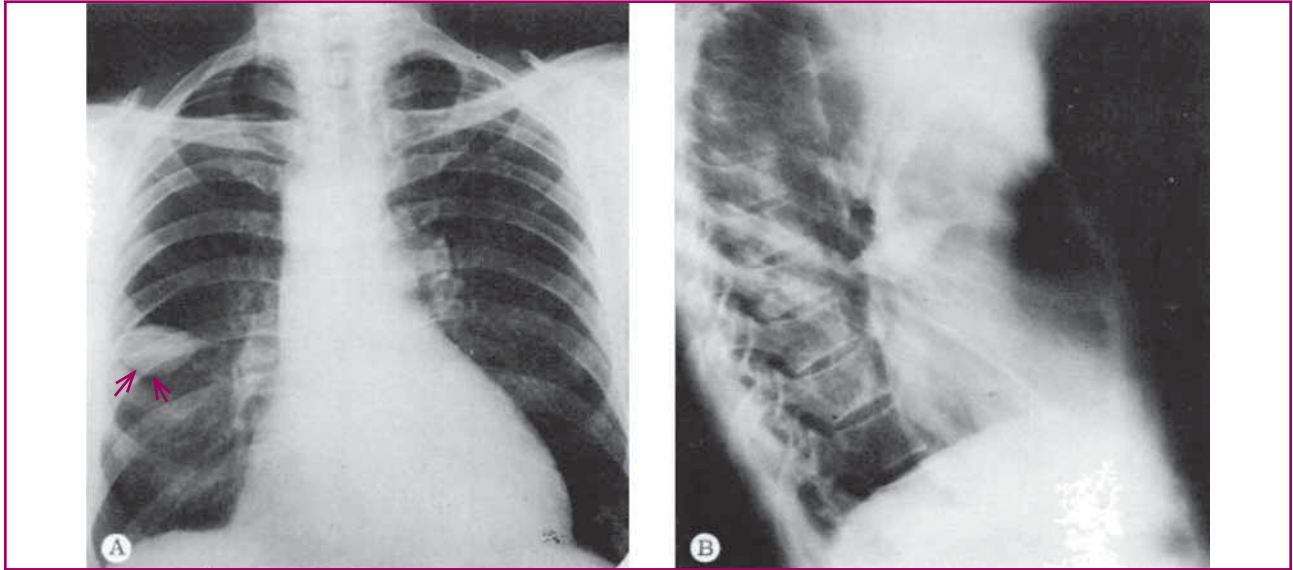
Plevral efüzyon sol kalp yetersizliği hastaların yaklaşık yarısında görülmekte, sağ kalp yetersizliğinde de oluşmaktadır.

- Konjestif kalp yetersizliğindeki hidrotoraks çoğunlukta sağ tarafta oluşur diye yanlış bir kanı vardır. Sadece bir tarafta plevral efüzyon gelişmelerde lokalizasyonun yeri heriki tarafta (sol veya sağ) eşit bulunmuştur.



ŞEKİL 14. Diffüz fibroz: Hasta 74 yaşında erkek hasta, sarkoidoz, diffüz interstisyel pnömonitis veya infeksiyöz hastalık düşünülererek değerlendirilmiştir. Başlangıçta düşünülen konjestif KY teşhisi için tipik semptomlarının olmaması ve hikayesinde zayıflama bulunması ile göğüs radyogram bulguları ile KKY teşhisi reddedilen hastada: *Diffüz asimetrik infiltrat, akciğerlerin üst 2/3'ünde daha belirgin, heriki hilus belirgin olarak şişmiş.* Kardiyo-toraksik oran: %50.

Hasta taşikardi epizodundan dolayı iki yıldır dijital almakta. Pulmoner fonksiyon testleri anormaldir (KOAH'ı taklit etmekte), akciğer biyopsisi düşünülmüştür fakat yerine KKY tedavi stratejisi verilmiş ve radyogramdaki infiltratlar tamamen çözülmüş, hasta 8 kilo daha kaybetmiştir (Chest 1970;58: 28-36).



ŞEKİL 15. Neoplazm: Hasta 62 yaşındaki hastada öksürük eforla ve paroksizmal gece dispnesi hikayesi (A) ve (B) sağ orta akciğer alanında *minor fissürde* “psödötümör” (oklar). Konjestif kalp yetersizliğinin diğer bulguları belirgin değildir. Psödötümör diüretik tedavi ile kaybolmuştur (Chest 1970;58: 28-36).

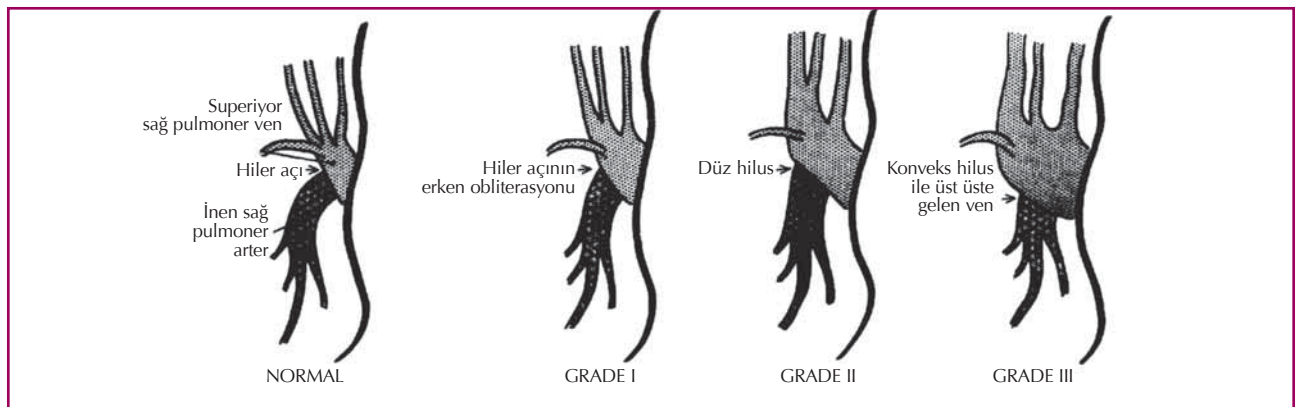
- “İdiyopatik efüzyon”, hem konjestif KY’nin hem de pulmoner hastalığın yegane bulunan özelliğidir.
- Konjestif KY’ye bağlı lokalize olmuş interlober plevral efüzyon; “fantom tümör, psödo-tümör veya kaybolan tümör” olarakta bilinmektedir. Sıklıkla primer ve sekonder neoplazmlar ile karıştırılmaktadır. Lateral göğüs radyografisi bu fenomenin ayırtedilmesine yardımcı olmaktadır; major veya minör fissürlerin herikisinde de lokalize olduğundan genellikle sınırları iyi görülen (belirgin) homojen yoğunluk. Büyük bölümü horizontal fissürde bulunmuştur (Şekil 15).
- Belirgin sağ hilus, sol kalp yetersizliğinin tek manifestasyonu olabilir. Pulmoner venöz basıncın yüksel-

mesine bağlı sağ hilusta tedrici değişiklikler olabilmektedir (Şekil 16).

Pulmoner ödem hastalarının 1/3’de kardio-toraksik oran %50’den küçüktür. Ventrikülün dilatasyonu kardiyak büyümeye sebep olmaktadır.

Şayet konjestif KY, kronik ve kompensatuar durumda ise; ventriküler dilatasyon görülmekte iken, ventriküler hipertrofinin gelişmesi ve yerini alması ile daha sonra saptanamayabilir. Başlangıçta ve ventriküler dilatasyon oluşmamışken ventriküler hipertrofi önceden bulunabilir.

Geçmişte pulmoner hastalığı bulunan hastalar konjestif KY gelişimine daha fazla duyarlı değillerdir (bu duruma predispoze olanlar kadar kadar, eşit). Bu hastaların durumu kötüleştiğinde KKY düşünülmelidir (ka-



ŞEKİL 16. Sağ akciğer hilusunun damarlarının diyagmatik gösterimi. Hiler açının progressif kaybolması ile sağ superior pulmoner venlerin tedricen genişlemesi (Chest 1970;58: 28-36).

nıtlar: S_3 galo kardiyomegali, yakında ağırlık artışı; en değerlisi ise doktorun KKY'den şüphelenmesidir).

Bu süreçte tedavi (tuz kısıtlaması, diüretik, yatak istirahati sonucunda anlamlı diürez ile röntgenografik düzelme) tanısallı olabilir.

Dispne primer olarak akciğer kompliyansının azalmasına bağlıdır (interstisyel ödem, ve pulmoner vasküler sistemde rölatif olarak pozitif basınçlı fazla kan bulunması). Solunum adaleleri akciğerleri şişrebilmek için daha çok çalışmaktadır. Hidrotoraks ventilatuvar boşluğun alanını azaltır. Alveolar boşluklarda sıvı bulunması alveolar-yüzey karakteristiklerini değiştirerek pulmoner kompliyansı azaltabilir. Bu değişikliklere bağlı oluşan pulmoner fonksiyon değişiklikleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Konjestif Kalp Yetersizliğinde Pulmoner Fonksiyonlarda Oluşan Değişiklikler

Vital kapasite ve total akciğer kapasitesi: Azalmış.

Maksimal soluma kapasitesi ve maksimal mid-ekspiratuar akım hızı (kardiyak astma): Azalmış veya hiçbiri.

Kompliyans (soluma işi): Azalmış.

Karbon monoksit difüzyonu: Azalmış.

PCO₂ ve PO₂: Düşmüş.

(Chest 1970;58: 28-36)

Genel olarak, total akciğer kapasitesi ile uyumlu vital kapasite azalmış, rezidüel akciğer kapasiteside değişmiş olabilir.

Kardiyak astma, artmış havayolu direnci, konjestif KKY'nin seyrek olmayan belirgin bir özelliği olmasına rağmen bu tablo bronşiyal astma ve amfizem ile karıştırılabilir. Maksimal soluma kapasitesi ve maksimal mid-ekspiratuar akım azalmıştır.

- Konjestif KKY'de bronkospazm oluşmasının mekanizması: Havayolu submukozasının ödem ve konjesyonu ve refleks bronkospazm. Konjestif KKY hastalarında, eşlik eden başka sebeplerden de bronkospazma karşı predispozisyon vardır (kronik bronşit veya bronşiyal astma gibi), bunların olmadığı duruma göre bu hastalardan daha fazla wheezing bulunur.
- Birlikte akciğer hastalığı bulunmamasına rağmen bu hastalarda daha fazla wheezing olabilir bu durumda kardiyak astmayı bronşiyal astmadan ayırt etmek zordur:

Bu durumda tek yapılması gereken; “sol kalp yetersizliği olasılığının sürekli akılda tutulmasıdır”. Aminofilin ise heriki durumda da faydalı etkileri olabilen ilaçtır. Mevcut durumun daha fazla değerlendirilmesi için kullanılabilir. İskemik etyolojili KKY'de, malin aritmileri uyurabileceği unutulmamalıdır.

Arteriyel oksijen saturasyonu normal veya şiddetli pulmoner ödem, bulunana kadar sadece hafif düşmüştür. Bu durum kronik akciğer hastalığı ile mukayese edildiğinde oldukça terstir. Klinik ve fonksiyonel bozulma gösteren kronik akciğer hastalığında PO₂ anlamlı düşmüştür. PCO₂ ise hiperventilasyon sonucunda sıklıkla düşmüştür, fakat akciğerlerin primer hastalığı ve masif pulmoner ödem veya solunum merkezinin depresyonunu ile ilişkili olarak yükselebilir.

Kronik konjestif kalp yetersizliğinde, sağlanabilen akciğer yüzeyinin düşmesine ve alveolar-kapiller membran değişikliklerine bağlı olarak karbon monoksit difüzyonu azalabilir.

Aortik stenoz ve geçirilmiş miyokard infarktüsünün herikisinde de konjestif KKY'nin kronik ve atipik semptom ve bulguları bulunabilir: Açıklanamayan dispne, öksürük ve göğüs radyogramında anormallikler. Kısa olgu hikayesinde bahsedilmeyen ipuçları ile birlikte bu hastaların neredeyse tamamında EKG bulguları anormaldır (repolarizasyon değişiklikleri, eski Mİ, SV hipertrofi veya bunların değişik kombinasyonları).

- “Bu bulguların bulunması doktoru problemin akciğerler değil kalpte olabileceği yönünde uyarmalıdır”.

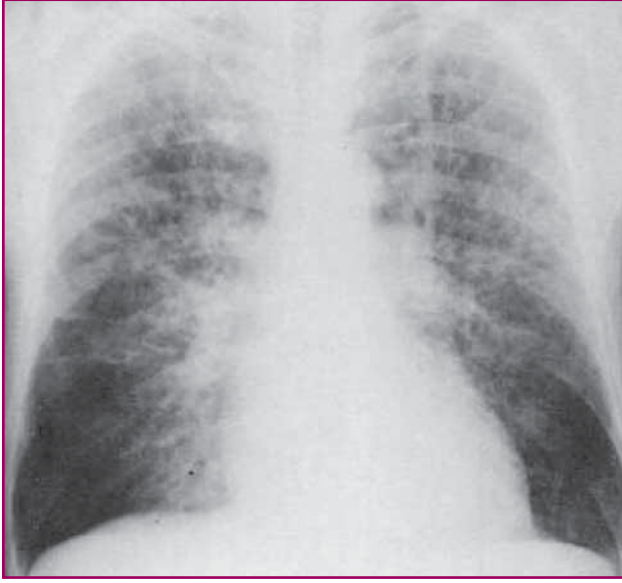
® **Özet:** Kalp ve akciğer hastalığı birçok benzer klinik tabloda pratikte birbirine sık karıştırılmaktadır.

Bunların başında, akut ve /veya kronik kalp yetersizliğinin KOAH ile karıştırılan major semptomları dispne, öksürük ve akciğer enfeksiyonları (pnömoni, bronkopnömoni, bronşektazi) ile karıştırılan göğüs radyografik görüntüleri gelmektedir.

Pulmoner emboli ve infarktüs heriki durumda da (klinik semptomatoloji ve radyoloji ile) kalp yetersizliğini taklit edebilir. Dolayısı bunların birbirinden ayırt edilmesi, olayın her zaman bir bütün olarak kompleks düşünülmesi (hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları, olası teşhisin risk faktörlerinin sentezlenmesi) ve değerlendirilmesi ile mümkündür.

Kardiyak ve Pulmoner Dispnenin Ayırt Edilmesi: Hastaların çoğunda hikayede kalp ve akciğer hastalığının herikisinden açık klinik kanıtları vardır. Gerçekte kardiyak ve pulmoner dispnenin ayırt edilmesi güçtür.

- KKY'li hastalara benzer, KOAH'lılar da gece dispne ile uyanır, fakat bu genellikle balgam oluşması ile ilişkilendirilmiştir; dispne oturmaktan ziyade öksürmekle (zorlanarak, boğulur şekilde) sekresyondan kurtularak rahatlamaktadır.
- Dispne, şiddetlenen öksürük ve ekspektorasyon ile meydana geldiğinde, primer olarak sıklıkla pulmoner kaynaklıdır.
- Akut kardiyak astma (paroksizmal nokturnal dispne ile belirgin wheezing), genellikle kalp yetersizliğinin



ŞEKİL 17. Astmatik bronşit: 66 yaşında, hastaneye kabul öncesinde akut astmatik atak" sırasında intermitan teofilin ve epinefrin ile tedavi edilen ve buna rağmen wheezing ve efor dispnesi devam eden hastanın oskültasyonunda heriki akciğerde wheezing duyulmuş ve KH (kalp hızı) (120/dk) bulunmuştur. Akciğer radyogramının yorumunda diffüz fibroz kanıtları gösterilmiştir. Radyogram daha sonra diüretik ile kaybolan *diffüz fibroz* göstermekte. Radyografik olarak KY lehine olan özelliği *diffüz infiltrat, akciğerlerin 1/3 alt bölümünü çok az tutulmuş* (Chest 1970; 58: 28-36)

aşık kanıtları olan hastalarda olmaktadır ve akut bronşiyal astmadan ilave ayırıcı özellikleri bulunabilir; terleme, "fokurdayan havayolu sesleri" ve daha sık siyanoz gelişimi.

- Havayolu obstrüksiyonu ve dispnenin bronkodilatörler veya sigara içmeyi kesmeye cevap vermesi dispnenin pulmoner kaynağı lehinedir. Oysa, diüretikler ile semptomatik düzelme dispne sebebi olarak kalp yetersizliğini desteklemektedir.
- BNP'nin hızlı analizle bakılması; kardiyak nöro hormon BNP kalp yetersizliğinde yükselmiştir. Dispne bulunması durumunda kalp yetersizliğini akciğer hastalığından yüksek doğruluk oranında ayırmaktadır.
- Dispnenin uygun ve etkili kardiyovasküler veya solunum ilaçlarının kullanılmasına rağmen, devam etmesi durumunda psikososyal faktörler akla getirilmelidir (anksiyete, emosyonel stres gibi).

Pulmoner Fonksiyon Testleri

- Kalp yetersizliğinde pulmoner fonksiyonda major değişiklikler; vital, total akciğer, pulmoner diffüzyon kapasitelerinin azalması ve pulmoner kompliyansın; (hava akımına direnç) orta derecede artmasıdır; rezidüel volum ve fonksiyonel rezidüel volum normaldir.

- Sıklıkla egzersiz sırasında ve istirahatte hiperventilasyon vardır, ölü boşluk artmıştır ve ventilasyon- perfüzyon ilişkisinde bazı anormallikler ile arteriyel karbon dioksit (PCO_2) ve oksijen (PO_2) basınçları hafifçe düşmüştür.
- Pulmoner kapiller hipertansiyon ile pulmoner kompliyans azalır ve bağımlı havayollarının normalden erken kapanması sonucunda hava yakalanır (trapping olayı).

Kalp Yetersizliğinde Göğüs Radyografisi

Pulmoner Ödem:

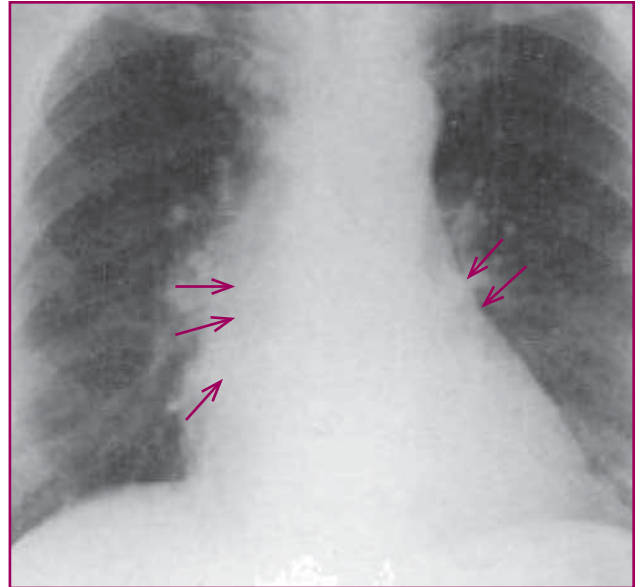
Pulmoner damar sisteminde yükselmiş basınç sonucudur (Hidrostatik veya kardiyojenik ödem); alveolar-kapiller membranın permeabilitesinin artışındandır (non-kardiyojenik veya artmış permeabilite ödemi).

Kardiyojenik ödemin göğüs radyografisindeki görünüş esas alınarak nonkardiyojenik ödemden ayırtılması tartışılan konudur.

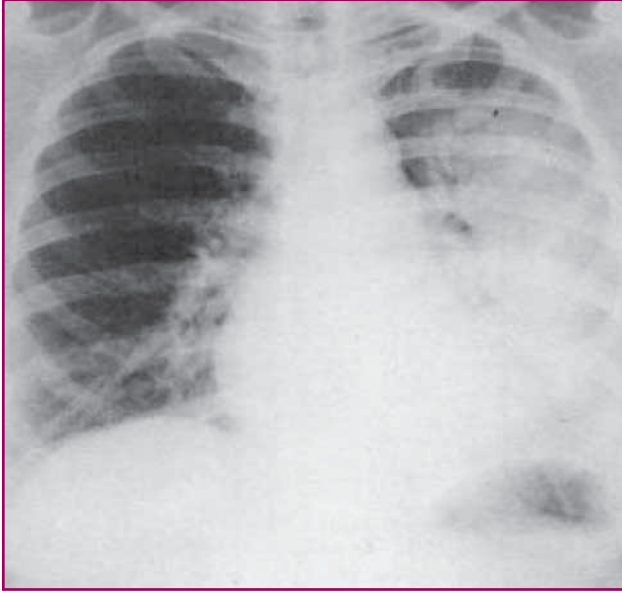
Vasküler Yeniden Dağılım

(Pulmoner Venöz Hipertansiyon):

Pulmoner venöz sistemde basınç yükselince: kan akımının yukarıdaki bölge damarlarına yönlendirilmesi, üst loblarda vasküler genişlemeye neden olur (**Şekil 14, 17**). Seri şekilde alınan radyografide vasküler yeniden dağılımın gelişmesi gösteriyorsa bu bulgu çok güvenilirdir. Bu bulgu iki durumda geçerli değildir:



ŞEKİL 18. Sağ hiler kitle: 64 yaşında sağ akciğer hilusunda bronkogenik karsinomadan şüphelenilen hasta. Semptomları; öksürük, anoreksi ile 8 kilo zayıflama ve egzersiz dispnesi. FM'de anormallik yok, bronkoskopisi normal, torakotomide ise ödematöz akciğer görülmüştür. Sol kalp yetersizliğinin tek bulgusu *genişlemiş sağ hilus*. Kalbin sağ kenarında genişlemiş sol atriya (oklar) ait çift kontur, sol kenar düzleşmiştir (Chest 1970;58: 28-36).



ŞEKİL 19. Asimetrik infiltrat: 33 yaşında, ciddi juvenil diyabet, diabetik nefropati, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (bilinen geçirilmiş MI) olan hasta, sol göğüs ağrısı ve öksürük ile hastaneye yatırılmıştır. Radyogramda görülen unilateral infiltrasyon ile aspirasyon pnömonisi ve bronkopnömoni teşhisi konulmuştur. Hasta iki gün sonra ölmüştür. Otopside; pnömoni görülmemiştir. Sol akciğerde konjesyon saptanmıştır. Göğüs radyogramı: Bilateral pulmoner ödem. Kardiyo-toraksik oran: %47 (*Chest 1970;58: 28-36*).

1. Sırtüstü yatar pozisyonda muayene edilen normal hastada.
2. Vasküler kompliyansı değiştiren, üst lobların perfüzyonunu artıran herhangi bir hastalığın bulunması (bazal amfizem, mitral stenozu gibi). Mitral darlığında sol atriyum genişlemesinin radyografik bulguları aranmalıdır (**Şekil 18**).

İnterisyel Ödem:

Başlangıçta sıvı transüstasyonu akciğerlerin interstisyel boşluğuna olur ve aşağıdaki belirtileri meydana getirir (**Şekil 19**):

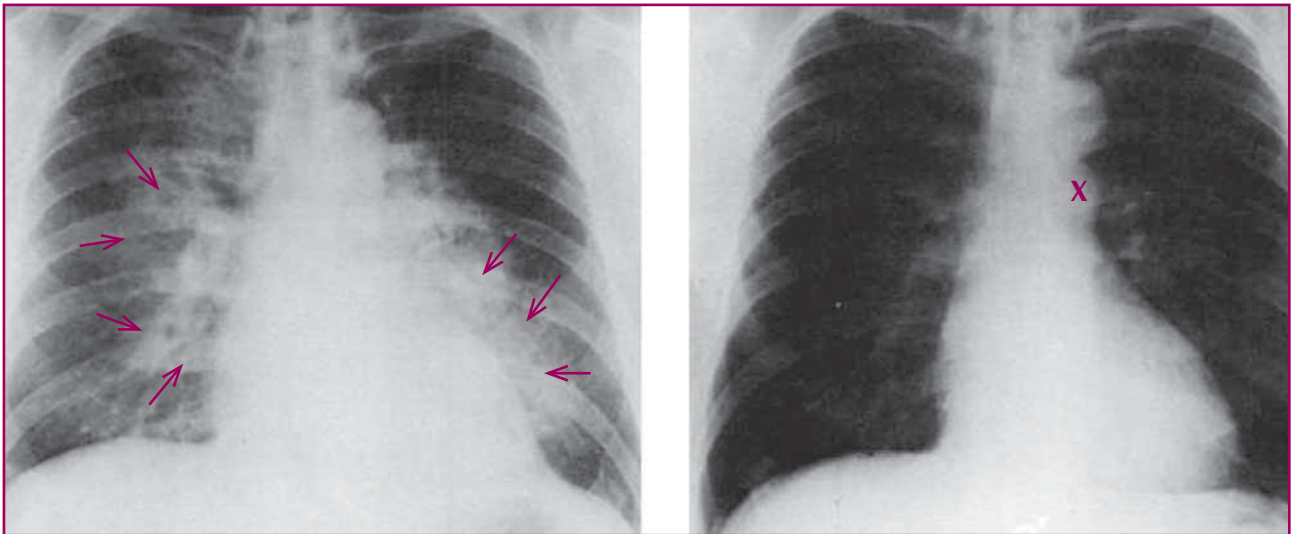
- Pulmoner damarların keskin tanımının (görünüşünün) kaybolması.
- İnterlobuler septanın kalınlaşması (Kerley A ve B çizgileri) (**Şekil 13**).
- Bronş duvarının kalınlaşması
- İnterlobar fissürlerin kalınlaşması
- Pulmoner hilusun bulanıklaşması

Havaboşluğu (Alveolar) Ödemi:

Devam eden sıvı transüstasyonu pulmoner havaboşluklarını doldurur ve parenkimal konsolidasyon ile ilişkili bazı bulgular meydana getirir.

- Bilateral kenarları iyi seçilemeyen opasiteler
- Asiner gölgeler
- **Butterfly** yeniden dağılım paterni (**Şekil 20**)

Kalbin büyümesi ve vasküler sapın genişlemesi ve plevral efüzyonlar sıktır, kardiyojenik pulmoner ödem her zaman aynı şekilde bulunmaz. Artmış permeabiliteye bağlı pulmoner ödemi işaret eden bulgular; normal kalp büyüklüğü, normal damar sapı genişliği, Kerley A ve B çizgilerinin olmaması, plevral efüzyon olmaması, ödemin periferik yeniden dağılımı ve hava bronkogramının bulunmaması.



ŞEKİL 20. Bronkopnömoni, tüberküloz veya malinite: 67 yaşında erkek hasta, 2 ay içinde öksürük, dispne, wheezing ve kötüleşen hemoptizi şikayetleri ile birkaç kez kronik bronşit, bronkopnömoni, sarkoidoz, malinite teşhisleri konmuştur. (A): "Butterfly" (oklar) veya medullar şeklinde dağılım gösteren interstisyel sıvı ve solda aort topuzu altında belirginleşmiş pulmoner kök (X). (B): Tedaviden (diüretik) sonra düzelme (hasta 7 kilo zayıflamış) 47 (*Chest 1970;58: 28-36*).

KRİTİK KARDİYAK BAKIMDA PULMONER HİPERTANSİYON

Tanımı: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik bir terimdir, pulmoner arteriyel basıncın normal değerlerinin üzerine çıkmasıdır.

- Ortalama (mPAB) 15 mmHg olup, anlamlı PH genel olarak dinlenimde mPAB'nin 25 mmHg'dan yüksek ve pulmoner vasküler rezistansında 3 Wood ünitesinden büyük olmasıdır.

Önemi: Pulmoner hipertansiyon (PH), genellikle spesifik tedavi gerektiren kritik bakım durumlarından. Orta derece PH en sık akut veya kronik KY, hipoksemi, veya akut pulmoner embolizm sonucunda gelişmektedir ve rölatif olarak hızla geriye dönebilir.

Akut ve kronik daha ağır PH şekillerinin klinik sonuçları; hipotansiyon, düşük kalp debisi sendromu, sağ kalp yetersizliği ile karaciğer, barsak ve böbrek konjesyonu ile ölüm veya ağır maluliyete neden olabilen değişik derecelerde hipoksemidir.

Fizyoloji, Tanımlama ve Sınıflama

Normalde pulmoner arter basıncı sistemik basıncın 1/5'dir. Pulmoner damarlar çocuklar ve erişkinlerde mükemmel vazodilatör rezerve sahip olup, akımın artışı sağlarlar. Ancak, pulmoner damarlar sistemik damar sistemi gibi, bazı durumlarda çeşitli derecelerde ve patolojik cevaplarda verirler, tetikleyicileri; basınç, akım, hipoksemi, toksinler ve emboli; bunlar endotel disfonksiyonu, elastikiyetinin kaybolmasına, düz kas vazokonstriksiyonu ve hücrel hipertrofiye neden olurlar ve sonuçta rezistans damarlar ve pulmoner arteriollerin lumen çapı daralır.

Anlamlı PH'nın tanımı: Genellikle sPA (sistolik PA) veya sağ ventrikül sistolik basıncının: >40 mmHg veya ortalama PA (mPA) dinlenimde: >25 mmHg, egzersizde: >30 mmHg olmasıdır.

- PAH'nin ilave kriteri: PKUB (pulmoner kapiller uç basınç): ≤15 mmHg ve PVR (pulmoner vasküler rezistans): ≥3 Wood ünitesidir.

Bu tanımlama epidemiyolojik çalışmalar ve yeni ilaçların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

- Daha düşük derecede PH ile düşük PVR, erken (yeni başlayan) PAH'ta hafif semptomatik kişilerde bulunabilir. Obezite, sepsis veya anemi ile atım hacmi artabilir, Doppler-Eko'da hesaplanan sPA veya sağ ventrikül sistolik basıncı (SÇVSB) 40 mmHg'yi aşar.
- Aşağıda sunulan *Modifiye Venice Sınıflamasında*, PH ve değişik etyolojiler arasındaki muhtemel ilişki anlatılmıştır.

Örneğin konjestif KY tablosunda sıklıkla meydana gelen akut veya kronik pulmoner emboli sonucunda

oluşan PH'nın mekanizması; hipoksemi, pulmoner vazokonstriksiyon, azalmış pulmoner damar volumudur. Bu durum konjestif KY tablosunda sık meydana gelir.

Kronik sol kalp yetersizliği veya mitral kapak hastalığı sonucunda gelişen pulmoner konjesyon ve interstisyel akciğer hastalığı, hipoksemi, pulmoner arteriollerin hipertrofisi ve major pulmoner arterlerin uyumsuzluğu (nonkompliyansı) PH'yi meydana getirir.

- sPA'nın belirleyicileri; sağ ventrikül atım hacmi ve ana pulmoner ve dallarının kompliyansıdır. dPA belirleyicileri; pulmoner arteriollerin tonusu, pulmoner damar yatağının büyüklüğü (>100,000 arteriol), pulmoner venöz basınç, atriyal basınç, mitral kapak fonksiyonu ve SV diyastol basıncının yansıması PKUB veya pulmoner arter tıkalı basıncıdır.

PH'nın WHO sınıflaması (Pulmoner hipertansiyon, İtalya-Venice üçüncü dünya dünya sempozyumunda) **Tablo 4'**de sunulmuştur. Patofizyoloji ve tedavileri benzerlik gösteren hasta grupları için temel bir şema sunmaktadır. Primer ve sekonder hipertansiyon adları terkedilmiştir. Önceden primer pulmoner hipertansiyon denilen idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) prototipidir. PH'nın mekanizma/etyolojisinde (anatomik perspektiften prekapiller, postkapiller veya herikisi) ilk düşünülmesi yararlıdır.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Patofizyolojisi

PAH oluşması sıklıkla ağır basan bir predispozan faktörün eseridir, konjenital kalp defektinin sebep olduğu intrakardiyak sol-sağ şant gibi. Olgularında "risk" faktörlerikayınlanmaz olarak klinik PAH'ye neden olmaz; bundan dolayı ikinci bir tetikleyici faktörün bulunmasının gerekliliği düşünülmüştür.

Başlatan komponentlerin ikisinin (veya daha fazlasının) bulunması, genetik zemin ve çevresel durum; PAH gelişimine yol açan vasküler konstriksiyonu, hücrel proliferasyon ve protrombotik durumu presipite edebilir.

Altta yatan provokatif ve müsamahakar faktörlerin, ve hastalığı meydana getiren hücrel ve moleküler mekanizmaların tanınması, koruyucu önlemler, hastalığın erken teşhisi ve agresif tedavi stratejilerin erken uygulanmasına imkan sağlayabilir.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun Moleküler ve Hücrel Mekanizmaları

Altta yatan ve birlikteki sebeplerden ilişkisiz PAH'ın gelişmesi ve sürmesinde birbiri ile etkileşen birçok mekanizma rol oynamaktadır.

Bu mekanizmalar bir veya daha fazla moleküler ve hücrel mekanizmaları yönetir. Endotel hücrelerinin

TABLO 4. Üçüncü dünya sempozyumu pulmoner hipertansiyon sınıflaması ("Venice sınıflaması" 1'den değiştirilmiştir, Venn diyagramı)

Sınıf-I. Pulmoner arteriyel hipertansiyon:

- 1.1 İdiyopatik (İPAH)
- 1.2 Familial (FPAH)
- 1.3 Aşağıdakiler ile ilişkili veya ilişkilendirilmiş PAH:
 - a. Kollajen vasküler hastalık (lupus, skleroderma)
 - b. Portal hipertansiyon
 - c. HIV enfeksiyonu
 - d. konjenital kalp hastalığı ile sağ-sol şant (tamir edilmiş/edilmemiş, büyük/küçük).
 - e. İlaçlar ve toksinler (anoreksijenler (fenfluramin deriveleri), kokain)
 - f. Diğer (Glikojen depo hastalığı, Gaucher, hereditör, hemorajik telenjektazi, hemoglobinopatiler, hemolitik anemi, kronik miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi).
 - g. Anlamalı venöz veya kapiller tutulumla yenidoğanda ilişkilendirilmiş inatçı PH.
 - h. Pulmoner veno-oklüziv hastalık (idiyopatik veya skleroderma/lupus ile birlikte)
 - i. Pulmoner kapiller hemanjiyopatiler.

Sınıf-II. Sol kalp yetersizliğinde pulmoner hipertansiyon (Pulmoner venöz hipertansiyon):

- 2.1. Sol tarafın atriyal veya ventriküler veya kalp hastalığı ve bozuklukları
- 2.2. Fibrozis, mediyastinit, adenopati/tümörler ile kompresyon, ilaçlar (bleomisin, mitomisin C, siklofosfamid, etoposid gibi) ile fibroza bağlı sekonder veno-oklüziv hastalıklar.

Sınıf-III. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksemiye sekonder pulmoner hipertansiyon:

- 3.1. Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
- 3.2. İnterstiyel akciğer hastalığı
- 3.3. Uykuda bozulan soluma (obstrüktif uyku apnesi)
- 3.4. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
- 3.5. Yüksek rakımda kronik kalma
- 3.6. Gelişme anormallikleri (alveolar kapiller displazi, neonatal akciğer hastalığı).

Sınıf-IV. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon (KTEPH):

- 4.1. Proksimal ve distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
- 4.2. İn situ trombotik hastalık, orak hücre hastalığı
- 4.3. Non-trombotik pulmoner embolizm (tümör, şistozomiyazis gibi parazitler, yabancı materyal).

Sınıf-V. Çeşitli, muhtelif sebeplerden:

Sarkoidoz, histiositozis-X, lenfanjiyomatozis, pulmoner damarların kompresyonu (adenopati, tümör, fibrozeleşmiş mediastinit).

(Circulation 2004;43: 405- 475)

de azalmış prostasiklin sentaz aktivitesine bağlı düşmüş Prostasiklin biyoyararlığı; artmış üretimi ve azalmış pulmoner klirensi sonucunda artmış endotelin düzeyi; azalmış nitrik oksit sentaz dışı vurumu; yükselmiş plazma ve trombosit 5-HTT (5 hidroksi triptamin) düzeyleri; vasküler düz kas hücrelerindeki voltaj-bağımlı potasyum kanallarının azaltarak-düzenlenmesi (down regulation); oto-antikorların ve pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitesi ve endotelden yükselen protrombotik durum, koagülasyon ve fibrinolitik kaskad ve trombosit disfonksiyonu.

Bu anormalliklerin sonucu; pulmoner damarların vazodilatasyonundan daha üstün vazokonstriksiyona predispozisyon, apoptozis yolu dışında aşırı hücre proliferasyon ve trombotik diyatezdir. Pulmoner vasküler rezistansın dinamik yükselişi PAH'ın erken zeminidir; bu sürecin patolojik parametreleri endotel hücre proliferasyonuna bağlı intimal hiperplazi, düz kas hücre proliferasyonuna bağlı mediyal kalınlaşma, hastalığın klinik evresinde belirgenleşen pleksiform lezyonların gelişmesi (endotelial proliferasyon ve in situ trombozis).

İdiyopatik pulmoner hipertansiyona önceden primer pulmoner hipertansiyon denmekte idi ve pulmoner arteriyel hipertansiyonunun (İPAH) bir prototipidir.

PAH'ın Anatomik perspektifi (prekapiller, postkapiller veya herikisi gibi) ve mekanizması, etyolojisinin ilk değerlendirilmesinde faydalıdır.

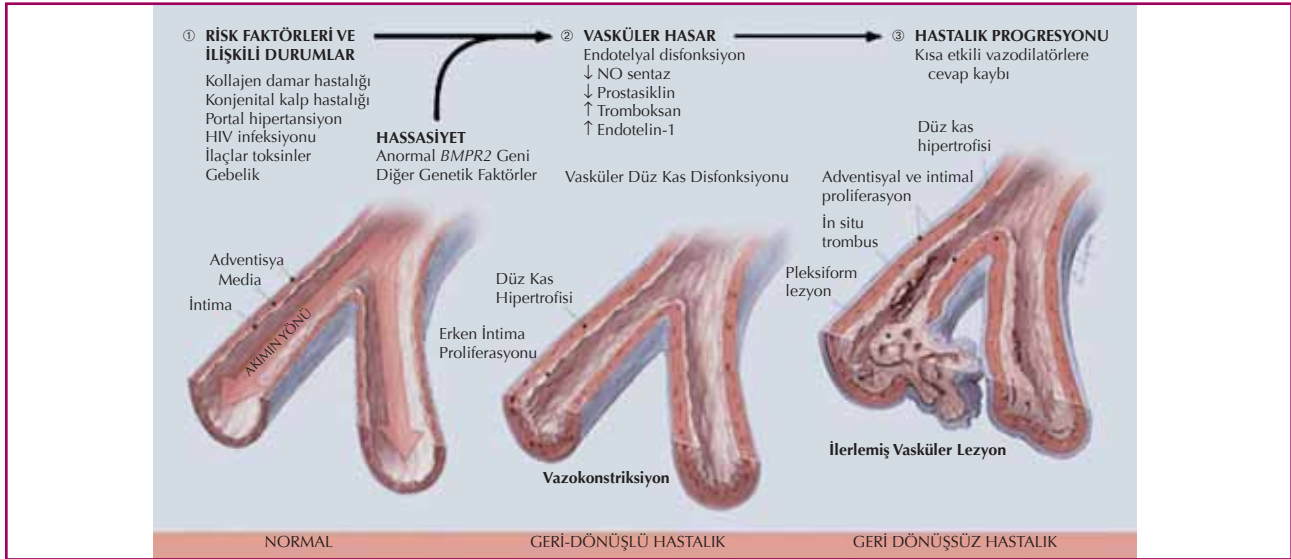
Patogenez

Akut ve kronik PH ile ilişkilendirilmiş hastalık patogenezi **Tablo 4'**de sunulmuştur. PH kronik tromboembolizm (KTEPH) ile ilişkilendirilmiştir; major pulmoner arterin veya dallarının trombus ile sekonder tıkanması sonucudur, bunlar tıkanma veya değişik derecelerde endojen lizisi takiben daralma ile fibrotik kitle durumuna gelirler. Ayrıca, prekapiller PH'nın diğer sebepleri (PAH ve hipoksemi) gibi aşağıya-akıma (downstream) direnç oluşturan damar hastalığı geliştirebilir.

- Kronik PAH patogenezinin 3 major komponenti vardır: (1) Endotelial disfonksiyon ve vazokonstriksiyon, (2) vasküler remodeling ve (3) tedavinin hedefi olan in situ trombus gelişimi (**Şekil 21**). Dördüncüsü PAH'ın ağır ve geç şeklinde meydana gelir (İPAH, skleroderma, Eisenmenger gibi), pulmoner arteriollerde geri-dönüşsüz tıkalı pleksiform lezyonların gelişmesi.

Bozulmuş endotelial fonksiyon en erken görülen anormalliktir, sonucunda endotelde yapılan nitrik oksit ve prostasiklinin azalması ve artmış vazokonstriktör endoteline (ET) bağlı vazokonstriksiyondur.

Anormal endotel fonksiyonu, pulmoner arteriollerde pulmoner arterlerin sekonder dallarında artmış trom-



ŞEKİL 21. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun patogenezi (JAMA 2000;284: 3160- 8)

bus oluşumu ve azalmış lizise bağlı in situ trombus oluşturur.

- Akut ve kronik klinik tabloları kötüleştiren faktörler: Hipoksi, asidoz (enfeksiyon tablosunda) ve gebelik, anemi ve hipertiroidizmdeki gibi artmış kalp debisi (atım hacmi) (**Tablo 6**).

Sağ ventrikülün afterloadunu artıran ve sağ ventrikül yetersizliği meydana getiren her sebep PH gelişimine katkı sağlayabilir (ASD, VSD gibi).

PH'nin klinik anlamı sebep olan hastalığın progresyon hızına bağlıdır, bu seyir sağ ventrikülün PH'yi (sağ ventrikül afterloadu) kompanse edebilme durumunu etkileyebilir.

Örneğin, konjenital kalp hastalığında uzun süren sağ ventrikül hipertrofisinden dolayı Eisenmenger reaksiyonunun, uzun dönem prognozu rölatif olarak iyidir. Halbuki, Skleroderma ile ilişkilendirilmiş PAH ve İPAH, aylar ve birkaç yıl içerisinde ölüme gidebilir (hızlı progresyon).

Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

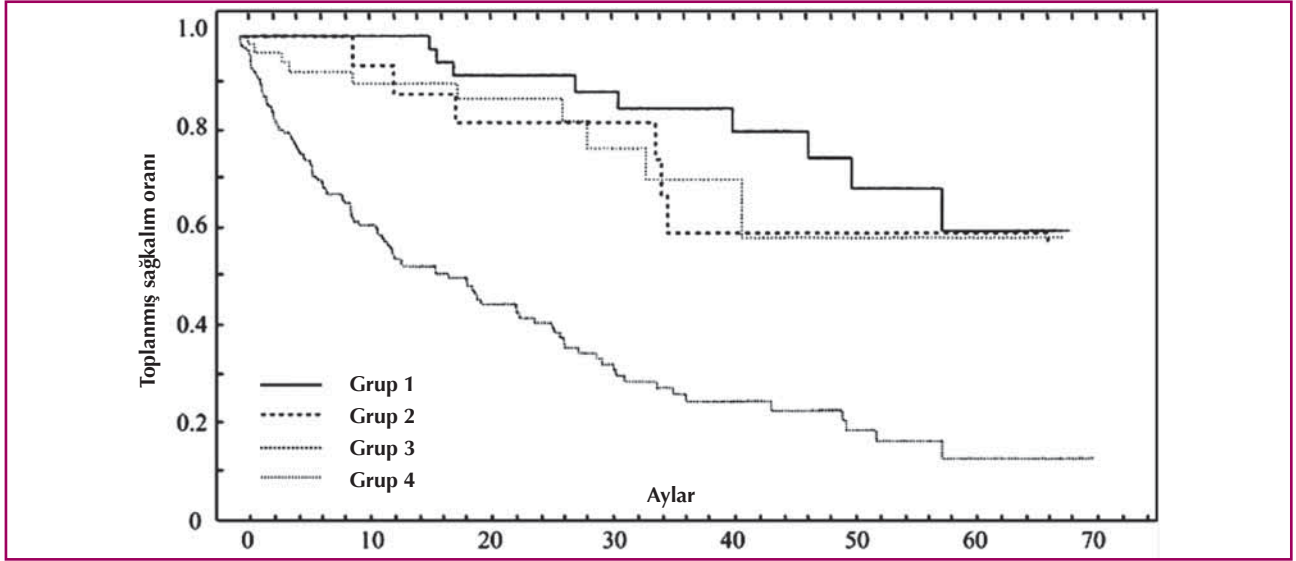
Sol kalp hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Bu hastalar "pulmoner venöz hipertansiyon" olarak da sınıflandırılır ve bunların pulmoner arter patolojisi daha az ciddidir. Tavsiye edilen; tedavinin altta yatan soruna odaklanmasıdır, örneğin mitral stenozundaki strateji başarılı mitral balon valvotomidir. Bununla birlikte girişiminden hemen sonra pulmoner basınç yüksek kalır, sol atriyal basınçta makul kabul düzelleme en fazla kadar 6-12 ay sonra normaleşebilir. Sekonder pulmoner

vaskülopatinin progresyonuna bağlı olduğu zannedilen bazal pulmoner arteriyel basıncı >80 mmHg olanlarda dahi görülür. Sol kalbin dolum basınçlarını yükselten her durumda pulmoner hipertansiyon olabilir, yükselmenin derecesi pulmoner kapiller uç basınçla orantılıdır, fakat bazı hastalarda sağ kalp yetersizliği gelişebilir, bu ortaya çıkınca yaşam beklentisi kötü olup pulmoner arter basıncı ve sola göre sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile daha yakından ilişkilidir (**Şekil 22**). Bazı hastalarda sol tarafın dolum basınçlarının normalleşmesi imkansızdır.

- Eprostenol kullanımı, özellikle yasaklanmalıdır pulmoner hipertansiyonu olmayan konjestif KY'de (KKY) verildiğinde mortaliteyi açıkça artırmıştır. Sildenafil tedavisi ile 12 hafta sonra egzersiz kapasitesi ve hemodinamikler düzelmiştir.

Korunmuş SVEF (diastolik disfonksiyon) yükselmiş pulmoner basıncın önemli bir sebebidir. Teşhisi esasen ekokardiyografi ve gerekirse sağ kalp kateterizasyonu ile konmaktadır. Diastolik KKY'nin tedavisi genelde hipertansiyonun normalleşmesi, atriyal fibrilasyonun ventrikül hızının kontrol altına alınması ve pulmoner konjesyonun diüretikler ile tedavisine odaklanmıştır.

- Ancak, pulmoner basınçlarda bir defa yükselme olunca, hastanın sıklıkla hastalığı ilerlemiştir, burada diürez kalp debisini düşürebilir, sol kalbin dolum basınçlarını kontrol etmede yetersizdir, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliğini kötüleştirir. Bu hastalarda diüretik dozu ve sıvı dengesi yakından takip edilmelidir.



ŞEKİL 22. KKY (Konjestif KY) ile sistolik disfonksiyon hastaları arasında sağkalım oranları. KKY ve SVEF <%35 ve acil kalp transplantasyonuna gitmeyen hastalarda sağkalım oranları; PAB (pulmoner arter basıncı) yüksek ve sağ ventrikül EF'si (RVEF) düşük olanlarda y (sağ kalım oranı) daha düşük. **Grup-1:** Normal PAB/korunmuş RVEF. **Grup-2:** Normal PAB/düşük RVEF. **Grup-3:** Yüksek PAB/korunmuş RVEF. **Grup-4:** Yüksek PAB/ düşük RVEF (JACC 2008;51: 1527-38).

Teşhis, Klinik Karakteristikler ve Klinik Değerlendirme

PH teşhisi, pulmoner basınçların yükselmiş saptanması, ciddiyetini nitelendiren birlikteki klinik bulgu ve hemodinamik parametrelerin araştırılmasını kapsamaktadır. Spesifik ve uygun tedavisi PH'nın sonuçlarına bağlı olduğundan teşhis sırasında PH'nın nitelendirilmesi esastır (akut veya kronik). Bunun için sağ basınçların, karışık venöz oksijen saturasyonunun ve kalp debisinin ölçümü ile sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi gerekir. PH teşhisine kademeli yaklaşım ACCP'de önerilmiştir (Şekil 23).

- PAH'da semptomların major belirleyicisi, istirahat ve egzersizde sağ ventrikül fonksiyonudur.
- Bozulmuş oksijen transportu ve düşmüş kalp debisine bağlı hastada yorgunluk ve nefes darlığı bulunur.
- Sistemik vazodilatasyon ve sağ ventrikül ile SV'nin normalin altında az doluşu sonucunda senkop ve sağ ventrikül iskemisi ile ilişkilendirilmiş angina, sağ kalp yetersizliği semptomları (alt ekstremitte ödemi, karaciğer konjesyonu ve asit) görülebilir.
- Juguler venöz basınç 10-15 mmHg'yı aşınca, hastada erken doygunluk, anoreksi ve konstipasyon, karın ağrısı ve malabsorpsiyon ile ilişkilendirilmiş barsak ödemi bulunabilir.
- Düşük kalp debisi ve yüksek venöz basınç mezenterik iskemik, pankreatit ve iskemik nefropatiye neden olabilir.

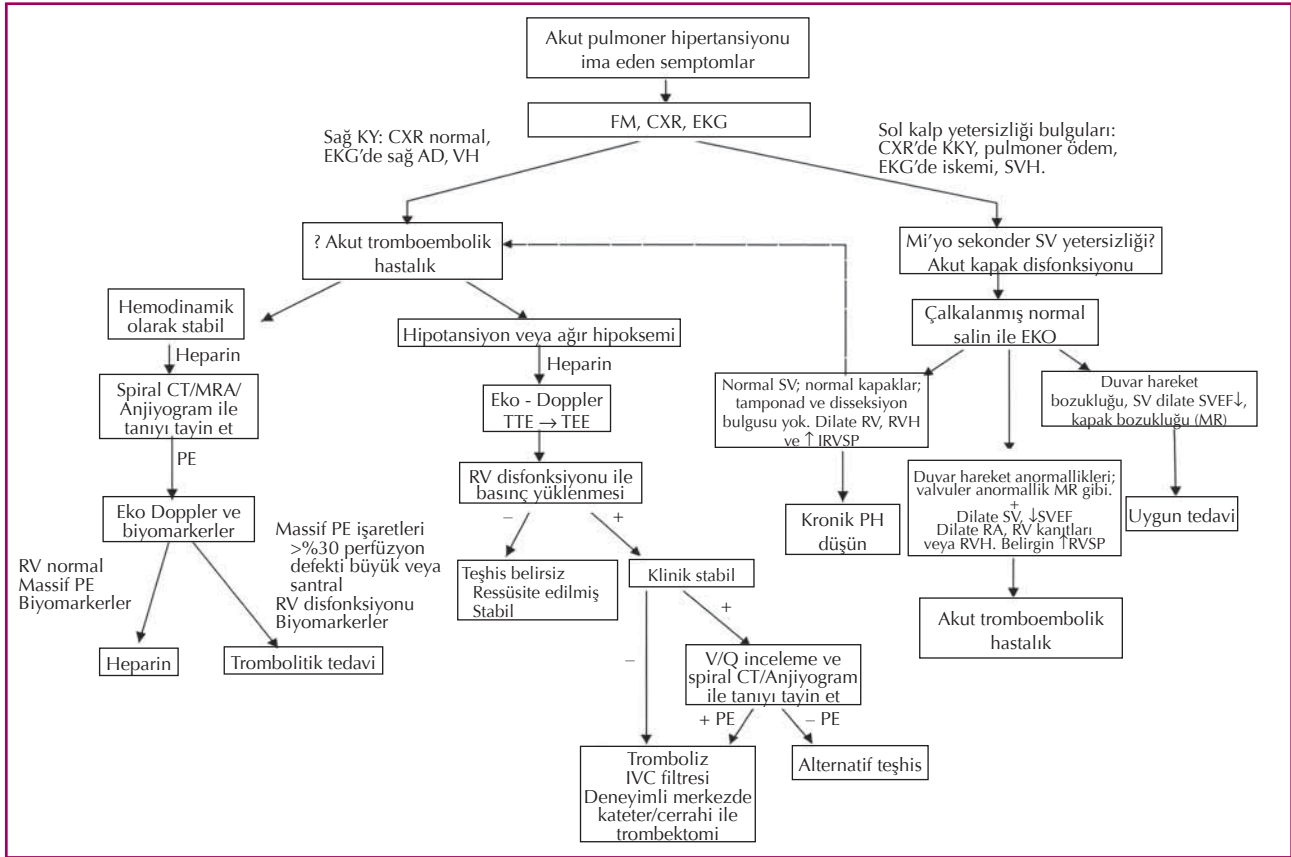
WHO terminolojisine göre KY'de NYHA sınıflamasına benzeyen sınıflandırılmış klinik semptomlar aşağıdaki **Tablo 5**'de sunulmuştur:

- Ağır hipoksemi, hipotansiyon ve sağ kalp yetersizliği bulunan PH hastaları yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. PH'ın aşağıdaki sunulan **Tablo 6**'da sebepler ile birdenbire kötüleşmesi bazen ölüm ile sonuçlanan ciddi hemodinamik bozukluklar ile birlikte olabilir.
- Dispneli hastada birlikte binebildiğinden sağ ventrikül hipertrofinin etkileri ile iskemik hastalık varlığı değerlendirilmelidir.

TABLO 5. Pulmoner hipertansiyonunun fonksiyonel değerlendirilmesinde WHO sınıflaması

Sınıf-I: Olağan fiziksel aktivite aşırı dispne veya yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkopa-yakın semptomu sebep olmaz.
Sınıf-II: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma; olağan fiziksel aktivite dispne veya yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkopa-yakın duruma sebep olur.
Sınıf-III: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma; istirahatte rahat, fakat olağandan az aktivitede dispne veya yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkopa-yakın semptomu sebep olur; sağ kalp yetersizliği bulguları bulunabilir.
Sınıf-IV: Herhangi bir fiziksel aktiviteyi semptomsuz yapamama; dispne ve/veya yorgunluk istirahatte dahi bulunabilir; herhangi bir fiziksel aktivitede rahatsızlık bulunabilmektedir; genellikle sağ kalp yetersizliğinin bulguları bulunur.

(Critical care clinics 2007;23:801-834)



ŞEKİL 23. Akut başlayan pulmoner hipertansiyonda teşhis algoritmi. CXR: Göğüs radyografisi, RV: Sağ ventrikül, AD: Atriyal dilatasyon, VH: Ventrikül hipertrofisi, PE: Pulmoner embolizm, TEH: Tromboembolik hastalık, İVC: İnferior vena cava, V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon, MR: MR Anjiyografi, PH: Pulmoner hipertansiyon RVSP: Sağ ventrikül sistolik basıncı (Critical Care Clinics 2007;23:806).

EKG: Bulgularının yorumlanmasına dikkat edilmelidir.

$S_1Q_3T_3$ paterni (Derivasyon I'de S, derivasyon III'de Q ve tersleşmiş T dalgaları); sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenmesini yansıtır. Birdenbire görülmedikçe, sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenmesinde pulmoner emboliyi diğer PH sebeplerinden ayırmada değeri yoktur.

Sol atriyal anormallik veya genişleme (SAG) sol ventrikül hipertrofisinde meydana gelebilen yükselmiş pulmoner venöz basıncı ima edebilir. SAG paterni spesifik olmayıp sağ atriyal genişlemeyi de yansıtabilir.

- Sağ preikordiyal ve inferior derivasyonlarda, sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenmesindeki tipik ST-T bulguları inferior Mİ ve "anterior iskemideki bulguları taklit edebilir. Bu bulgular sağlanabilen diğer verilerin ışığında yorumlanmalıdır.

PH'yı göz ardı etmememizi düşündüren **Tablo 7**'deki semptomların yanında PH'de bulunan fizik bulguların da aranıp saptanması PH teşhisine önemli katkı sağlayacaktır.

PH'yı tam olarak değerlendiren teşhis ve yaklaşım kılavuzu **Şekil 24**'de anlatılmıştır.

Teşhiste klinik ipuçları: Dispne, göğüs ağrısı, ödem ve senkop non-spesifik semptomlardır. Genç veya orta-yaş bir kadında bunlardan herhangi birisi bulunuyorsa, PAH olasılığı yüksektir. Kondisyonuzsuzluk veya anksiyete gibi alternatif teşhisler kesin olarak ekarte edilmesinde, fizik muayenede kayda değer bir bulgu olmasa bile Doppler- ekokardiyografi ile daha ileri inceleme faydalıdır.

Temel teşhis stratejisi: Semptomatik veya yüksek riskli hastalarda PH araştırılmalı; sistemik muayenede altta yatan olası durumlar için uygun testler yapılmalı; öngörücü faktörleri belirlenmeli, fonksiyonel durumun değerlendirilmesini yapmak ve hastalığın hemodinamik profili invazif testler ile kanıtlanmalı.

Aşağıdaki tabloda bulunan PH düşündüreren semptom ve fizik bulgular dikkatle değerlendirilmelidir (**Tablo 7,8**).

Gaz Değişimi ve Pulmoner Fonksiyon Testleri

Hipoksemi PH'da sıktır, hastada dakika ventilasyon sayısı artmış, PCO_2 normal veya düşmüştür.

Çok faktörlü etyolojisi vardır, ventilasyon- perfüz-

TABLO 6. PAH'nın hızlı kötüleşme sebepleri

1. Hastalığın doğal hikayesi.
2. Kateter okluzyonu veya pompa malfonksiyonu (prostastiklin infüzyonu sırasında).
3. Pnömoni.
4. Balonlu-kateter enfeksiyonu (Swan-Ganz veya geçici kalp pili kateterleri gibi).
5. Sağ ventrikül iskemisi, stunnning, infarktüsü.
6. Pulmoner embolizm.
7. İn situ pulmoner trombus.
8. Gastrointestinal kanama.
9. Anemi.
10. İskemik barsak.
11. Pankreatit.
12. Akut renal yetersizlik.
13. Hipotiroidizm.
14. Hipertiroidizm.
15. Aritmiler (atriyal fibrilasyon/flutter).
16. Subdural hematoma (konfüzyon/santral sinir sistemi semptomları).
17. Hiponatremi.
18. Hipokalemi.
19. Dehidratasyon (nadiren).

(Critical care clinics 2007;23:801-834)

yon eşitsizliği, damar yatağı volumunun azalması, düşmüş kalp debisi ve bazı olgularda intrakardiyak şant veya ilişkili olduğu interstisyel akciğer hastalığı.

Tam oksijen içeriği (arter, ven, kapiller kan), hem de alveolar- arteriyel (A-a) oksijen gradiyenti pulmoner emboli teşhisinde faydalıdır, ayrıca da PH'nın çeşitli sebeplerinin ayırt edilmesine katkı sağlar.

- %100 oksijen solutulmasının arteriyel oksijen tansiyonunu değiştirememesi istisnadır; bu durum intrakardiyak şantın varlığını işaret eder. PAH ve KTEPH'de, pulmoner fonksiyon testi restriktif patern gösterir ve akciğerin difüzyon kapasitesi (DLCO) düşer, kalp debisi çok düşmedikçe herikisi de genellikle hafif değişmiştir.
- Obstrüktif ve daha ciddi restriktif hastalık komorbid parenkimal akciğer hastalığını ima eder ve hasta yüksek- rezolusyonlu CT incelemeye hazırlanmalıdır. DLCO'nun ağır derede düşmesi ilişkili interstisyel akciğer hastalığını, çok düşük kalp debisini veya herikisini gösterir.

Pulmoner Hipertansiyonunun Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Anstabil hastalarda, yatakbaşında transtorasik ekokardiyogram (TTE) yapılabilir; boşluk basınçları, volumları ve kapak yetersizliği tayin edilebilir; pulmoner venöz

hipertansiyonu PAH'den ayırt etmede kullanılabilir. Tanısal algoritim **Şekil 23**'te gösterilmiştir.

Sağ ventrikül sistolik basıncı (SĞVSB), Dopplerde elde edilmiş sistolik triküspit regürjitasyon akım hızının zirvesinden hesaplanır, bulunan değer sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu bulunmuyorsa sPAB'ye (sistolik pulmoner arter basıncı) eşittir.

- SĞVSB'nin 40 mmHg'den yüksek bulunması PH'yı çağırıştırır, ancak mevcut diğer bilgiler ile birlikte yorumlanmalıdır. SĞVSB'nin 80-90 mmHg'dan yüksek bulunması kronik hastalığı ima eder; akut stres altındaki ventrikül yüksek basınç meydana getiremediğinden dolayı.
- PH'nın diğer ekokardiyografik özellikleri; SĞV hipokinezisi, sağ atriyum ve SĞV dilatasyonu, triküspitin anular dilatasyonu ve SV içerisine doğru intraventriküler septumun anormal sistolik bombeleşmesi; "D"- şekline gelmiş SV'dir (**Şekil 25**).

Eko-Dopler SĞV disfonksiyonu kanıtları bulunan anstabil hastalarda faydalıdır.

- **Akılda tutulması gereken nokta:** Tekbaşına sağ kalp basıncı yükselmesi (SĞA/SĞV dilatasyonu, SĞV yetersizliği veya interventriküler septumun anormal

TABLO 7. Pulmoner hipertansiyonun ayırıcı tanısında düşünlmesi gereken semptomlar

Dispne:

- Azalmış oksijen transpotu: Hipoksemi, düşük kalp debisi.
- Azalmış akciğer difüzyon kapasitesi
- Düşük karışık venöz oksijen satürasyonu
- Artmış solunma işi

Angina:

- Artmış miyokardiyak oksijen ihtiyacı
- Yükselmiş SĞV duvar stresi (volum, basınç)
- Yetersiz oksijen sunumu: Aorta- SĞV sistolik gradiyentinin düşmesi
- Sol ana koroner arter kompresyonu

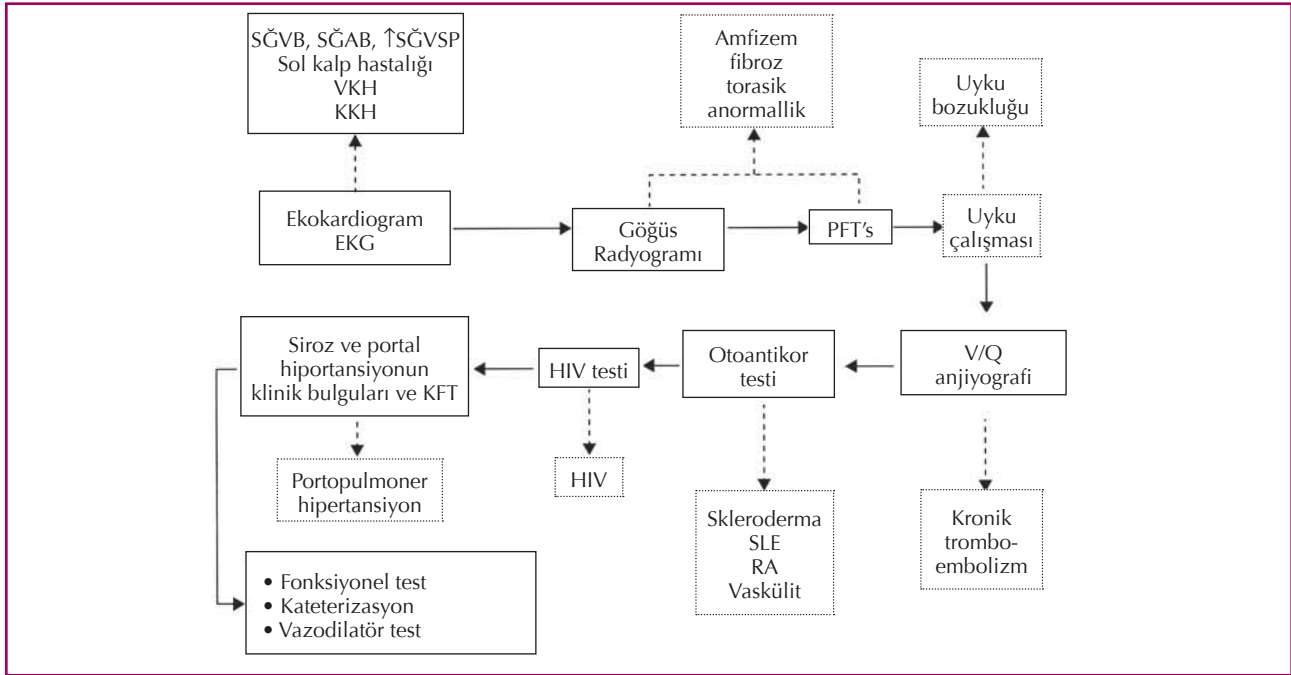
Senkop:

- Hemodinamik: Sistemik vazodilatasyon (egzersiz, ortostatik, vazodepresör) ve yüksek pulmoner rezistansa bağlı sabitleşmiş kalp debisi
- Aritmik: Benin aritmiler sonucunda kalp debisine katkısı olan atriyal kontraksiyonun kaybolması. Duvar gerilmesi, iskemisi ile provoke edilmiş malin aritmiler.

Ödem:

- SĞV yetersizliği
- Triküspit regürjitasyonu
- Sedanter yaşam şekli
- Kronik derin ven yetersizliği

SĞV: Sağ ventrikül



ŞEKİL 24. PH'de temel tanısal strateji: İlişkili olan altta yatan akciğer hastalıklarını ekarte etmek için uygun stratejilerin kullanımı. RÇVSP: Sağ ventrikül sistolik basıncı, VKH: Valvüler kalp hastalığı, KKH: Koroner kalp hastalığı, PFT: Pulmoner fonksiyon testleri, SĞAB: Sağ atriyal büyüme, SĞVB: Sağ ventriküler büyüme, KFT: Karaciğer fonksiyon testleri (*Lancet* 2001; 358 (9288):1119-1123)

sistolik bombeleşmesi olmadan), hemodinamik instabilitayı açıklamak için yeterli olmayabilir.

- Akut olarak anstabil duruma girmiş hastalarda, TTE ve/veya transözefajeal ekokardiyografi (TÖE); ayırıcı tanıda SV ve mitral ve aortik kapakların değerlendirilme ve kardiyak tamponad, aort diseksiyonu ve miyokardiyal infarktüsünün araştırılıp ayırıcı teşhiste teşhiste ekarte edilmesine yardımcı olur.

Çalkalanmış-salin rutin olarak kullanılmalıdır ve intrakardiyak şantları (ASD ve patent foramen ovale gibi) bulmak için öksürük ve Valsalva manevraları ile desteklenmelidir. TTE PH şüphelenilen durumlarda da faydalıdır; hareketli (bir yerden başka bir yere giden) trombusun görülmesi ve SĞV fonksiyonu ve prognozun değerlendirilmesi ve tedavi stratejisine karar vermede önemli katkılar da sağlayabilir.

Pulmoner emboliye sekonder SĞV hipokinezisini diğer sebeplerden ayırmak için "McConell belirtisi" kullanılabilir: SĞV apeksindeki kontraktile ile SĞV bazalindeki hipokinezi (pulmoner embolide sensitivitesi %77, spesifitesi %94).

Pulmoner Tromboembolik Hastalık

- Yükselmiş juguler venöz basınç, temiz akciğerler, hipoksemi, soğuk ekstremiteler ile dar nabız basıncı kombinasyonu akut sağ kalp yetersizliğini akla getirir (büyük olasılık). Bu tablonun ayırıcı tanısı; masif

PE, sağ ventrikül infarktüsü, perikardiyal konstriksiyon ve dekompanse PAH'dır.

Bilinen PH'sı olmayan ağır hipoksemi ve/veya izole sağ kalp yetersizliği kanıtları bulunan hastalarda PE teşhisi için çalışılmalıdır. Bazı hastalarda Eko-Dopler yapılması uygun olabilir, diğer hastalarda ise teşhisi kanıtlamak veya ekarte etmek için CTA (kompüterize tomografik anjiyografi), ventilasyon-perfüzyon incelemesi veya geleneksel anjiyografi gerekebilir.

- SĞV yetersizliği bulunan ve altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan oldukça anstabil hastalarda teşhis kesinleşmeden ampirik trombolitik tedavi düşünülebilir (*Cardiac critical care* 2007;23: 801-834).

PE teşhisi olasılığını dışlamak için birçok strateji vardır.

Teşhisi dışladığı düşünülen bulgular; normal invazif pulmoner anjiyografi, normal ventilasyon/perfüzyon incelemesi (V/Q), klinik olarak olasılığı düşük venöz tromboembolik hastalıkla kombine negatif D-Dimer, ve negatif seri kompresyon ultrasonografisi.

MD (multidetektör sıralı) CT anjiyografi klinik pratiğe hızlı girmiştir. Venöz tromboembolizm teşhisinde en sık kullanılan teşhis yöntemi durumuna gelmiştir. PAH varlığından şüphelenilen akut olmayan hastalarda, santral veya periferik KTEPH, önce V/Q incelemesi ile ekarte edilmelidir. Şayet gerekirse CT veya pulmoner anjiyogram ile PE kanıtlanabilir.

TABLO 8. Pulmoner hipertansiyon ile ilgisi olan fizik bulgular ve anlamları**PH'yi yansıtan fizik bulgular:**

- S2'nin pulmoner komponentinin şiddetlenmesi (%90): Yüksek pulmoner basınç pulmoner kapakların kapanma kuvvetini artırır.
- Erken sistolik klik: Yüksek basınçlı pulmoner arterin içine doğru pulmoner kapağın açılışının kesilmesi.
- Mid-sistolik ejeksiyon üfürümü: Transvalvular pulmoner çıkış yolunda türbülans.
- Sol parasternal kaldırışı: Yüksek SĞV basıncı ve hipertrofinin bulunması.
- SĞV S₄ (%34): Yüksek SĞV basıncı ve hipertrofisinde bulunur.
- Yükselmiş juguler "a dalgası": Yüksek SĞV doluş basıncı.

Ağır PH'yi işaret eden fizik bulgular:**Orta ağır PH:**

- İnspirasyon ile şiddetlenen holosistolik üfürüm.
- Yükselmiş juguler "v dalgaları", pulsatil karaciğer: Triküspit regürjitasyonu (TR).
- Diyastolik üfürüm: Pulmoner regürjitasyon.
- Hepato-juguler reflüks: Yüksek santral venöz basınç

SĞV yetersizliği ile ilerlemiş PH:

- SĞV S3 (%23): SĞV disfonksiyonu.
- Belirgin şişmiş juguler venler; hepatomegali: SĞV disfonksiyonu veya TR veya herikisi.
- Periferik ödem (%32), asit.
- Düşük kan basıncı, azalmış nabız basıncı, soğuk ekstremiteler: Düşmüş kalp debisi, periferik vazokonstriksiyon.

PH ile birlikte altta yatan olası sebebi gösteren fizik bulgular:

- Santral siyanoz: Hipoksemi, sağ- sol şant.
- Çomaklaşma: Konjenital kalp hastalığı, pulmoner venopati.
- Sistolik üfürümler, açılma sesi dahil oskultasiyon bulguları: Konjenital veya sonradan olmuş kalp veya valvular hastalık.
- Raller, matite, azalmış solunum sesleri: Pulmoner konjesyon veya efüzyon, herikisi.
- İnce raller, yardımcı solunum adalelerin kullanımı, wheezing, uzamış ekspirium, çıkartılı öksürük: Pulmoner parenkim hastalığı.
- Obezite, kifoskolyoz, büyümüş tonsiller: Ventilasyon bozukluğunun olası sebepleri.
- Sklerodaktili, artrit, döküntü: Konnektif doku hastalığı.
- Periferik venöz yetersizlik veya obstrüksiyon: Olası venöz tromboz.

(JACC 2009;53:March 30)

Kompüterize Tomografi (CT) ile Pulmoner Embolizm Protokolu

CT'nin major avantajı pulmoner parenkimi ve mediastinal yapıları değerlendirebilmesidir. Eko-doplerdeki PE kanıtları gibi, CT'de saptanan genişlemiş sağ ventrikül ve septal bombeleşme yükselmiş mortalite ve morbidite riskini ve antikoagülasyonun ötesindeki tedavilerinin değerini gösterir.

MD-CT anjiyografi PE teşhisinde birlikte yapılan CT venografi ile kombine edildiğinde sensitivitesi %90, spesifitesi ise %95 bulunmuştur (**PIOPED-II**). Klinik olasılığa diskordan sonuçların anlamlı olarak düşük öngörülüşü vardır (örneğin; klinik olasılığı yüksek hastalarda negatif CT tarama veya düşük klinik olasılıkta pozitif CT tarama).

• **ESC-2008: Pulmoner emboli tanı tavsiyeleri** **Tablo 9'**da sunulmuştur (*European Heart Journal* 2008;29: 2276- 2315).

CTEPH'de CTA bulguları: Ana pulmoner arter ve dallarının büyüklüğünün artması, keskin damar sonlanması, intraluminal trombus veya ana pulmoner arter ve sekonder dallarında fibrotik materyal, subplöral dansiteler, bronşiyal arter kollateral akımı (arteriyovenöz malformasyonlar) ve pulmoner parenkim mozayikinin azalması.

Negatif CTA sonuçları V/Q güvenilirliği gibi CTEPH'yi dışlamaz, bu nedenle stabil hastalarda PH'nin değerlendirilmesinde önce V/Q taramasının yapılması tavsiye edilmektedir. CTA, V/Q taramasında intermediyer veya yüksek olasılık bulunan hastalarda anatomik karakteristiklerin tayini için kullanılabilir.

Ventilasyon/Perfüzyon Taraması: PE'den şüphelenilen hastalarda, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/Q tarama) uzun süre ilk teşhis yöntemi olarak kullanılmış ve yerini CTA'ya bırakmıştır.

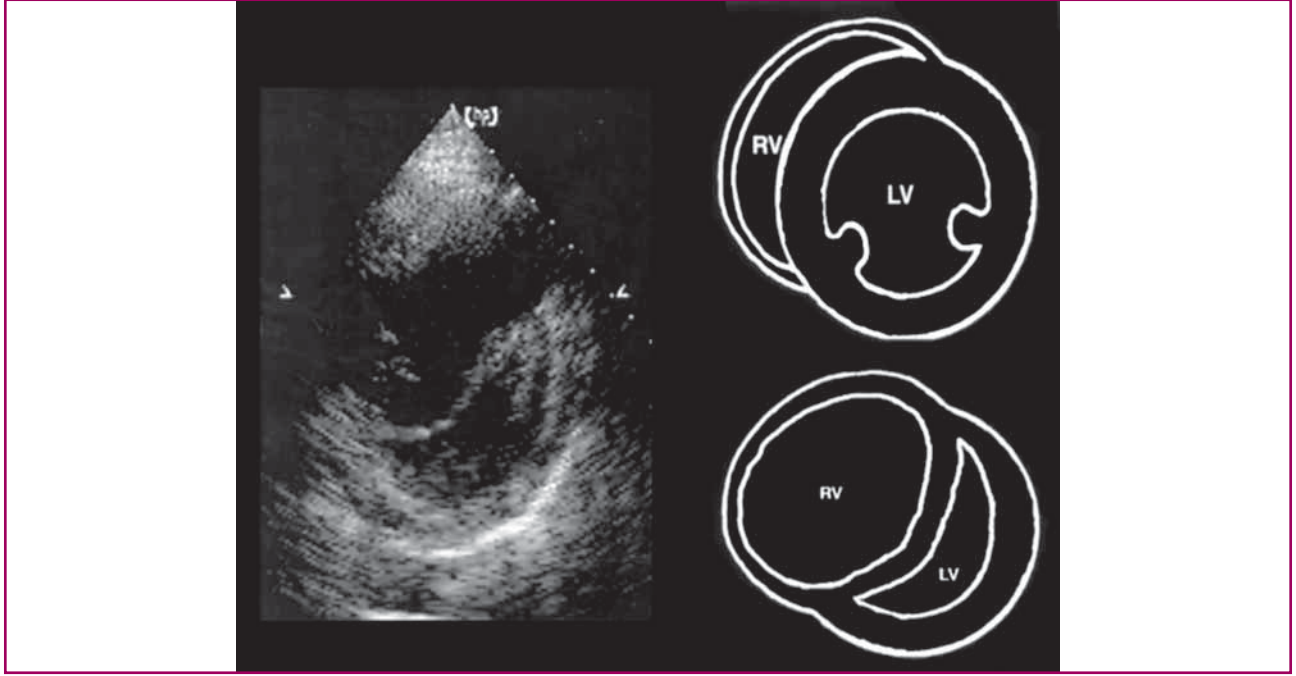
Klinik olasılığa konkordan, yüksek olasılıklı V/Q taramanın pozitif öngörülüşü %96, normal taramanın ise negatif öngörülüşü %96 bulunmuştur (**PIOPED**).

V/Q taramanın başlıca dezavantajı sık düşük ve intermediyer olasılık sonuçlarıdır.

Yüksek olasılıklı V/Q tarama tümörler, vaskülitler, veno-oklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatozide görülebilir.

Pulmoner Anjiyografi: Sağ kalp kateterizasyonu ve pulmoner anjiyografi yüksek maliyet ve zorluklarından ve invazif işlemin taşıdığı risklerden dolayı klinik pratikte yerini CTA'ya bırakmıştır.

İnvazif anjiyografi embolizmin lokalizasyonunu saptamaya ve hemodinamik parametrelerin ölçülmesine imkan sağlar. Avantajı, aynı zamanda tedavi girişiminde de bulunabilmesidir (özel kateter tekniğine bağlı; vena kava filtresi yerleştirilebilir ve trombus parçalanıp çıkartılabilir).



ŞEKİL 25. Nifedipine hipotansif cevap veren hasta: sol; kısa aks görüntüsü azalmış SV büyüklüğü ve soldan sağa septal kavislenme (bowing) göstermekte. Sağda yukarıda; normal, sağda aşağıda; soldaki ekokardiyogramın çizimi. (RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül) (Chest 1999;116:1218-23).

- Hasta hemodinamik olarak stabil kaldıkça ve antikoagülasyonun ötesinde bir tedavi gerekmedikçe, noninvasif teşhis yöntemleri yeterlidir. Durumu kritik hastalarda, hızla kesin teşhis ve muhtemel tedavi girişimleri sağlanmalıdır; bu amaçlara ulaşma gayreti pulmoner anjiyografiyi teşhis-tedavi stratejisinde birinci sıraya taşır.
- Noninvasif test sonuçları kesin değil ve ampirik tedavi başarısızsa pulmoner anjiyografi faydalı olabilir.

Hastalar anstabil veya en az WHO sınıf-II ise, CTEP'de pulmoner arter ve sağ kalp kateterizasyonu gereklidir. Klinik, hemodinamik ve anatomik veriler cerrahi girişim ile pulmoner tromboendarterektomi adaylarını belirlemede kullanılabilir. Anjiyografi ve hemodinamik değerlendirme deneyimli merkezlere bırakılmalıdır.

Pulmoner Hipertansiyon Biyomarkerleri

- Hemodinamik olarak stabil hastalarda, D-dimer ölçümü, özellikle test öncesi VTE olasılığı düşükse venöz tromboembolizmin (VTE) dışlanmasına katkı sağlayabilir.

Ancak D-dimerin akut veya anstabil hastalarda rolü kısıtlıdır; kesin teşhisin hızla konması gerektiğinde ve

yalancı-pozitif sonuçlara sebep olan komorbidlerin prevalansının yüksek olması.

PE'de kardiyak troponin-I ve troponin-T yükselmesi olabilir ve bubiyomarkerler risk tabakalandırılmasına katkı sağlayabilirler.

Troponin artışının derecesi, sağ ventrikül disfonksiyonu ve hastane komplikasyonları ile korelasyon gösterir.

Troponin düzeyi normal hastaların hastanede ölüm riski düşüktür, bunlar güvenli olarak sadece antikoagülasyon ile tedavi edilebilir.

Saptanabilir düzeyde troponin-T bulunması, PAH'ta da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

PAH ve CTEPH hastalarında saptanabilir düzeylerin akut olayı her zaman göstermesi gerekmez, bunlarda kronik elevasyon da bulunabilir (Bölüm 1.3).

- BNP ve NT- BNP (N- terminal natriüretik peptid), miyokardiyal strese cevap olarak salınır ve dispnenin pulmoner ve kardiyak sebeplerini ayırır. Ancak, ikisinde de sol veya sağ ventrikül basınç yükü yükselmiştir, PE, CTEPH, ve PAH'ın değişik şekillerinde. WHO sınıf -IV ve PH ile birlikte bulunan hipotansiyonda beklenen BNP düzeyi 500-3000 pg/mL arasındadır. BNP obeslerde yanlış olarak düşüktür.

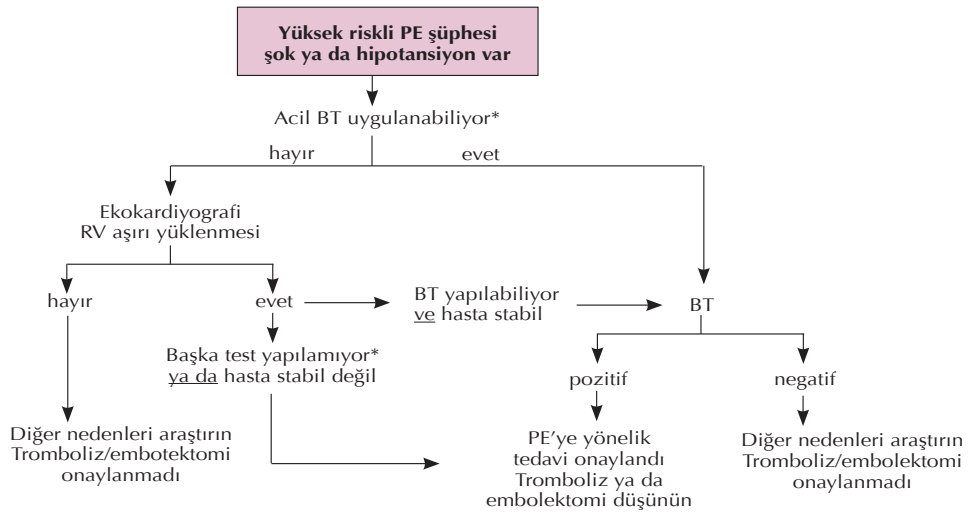
Akut veya kronik yetersizlikte hafif-orta derecede yükselmiştir. Normal BNP düzeyi, PE ve PAH'de iyi prognozu işaret eder (Bölüm 1.3, 2.1).

TABLO 9. PE Tanısı için Tavsiyeler

Yüksek riskli PE şüphesi

- Şok ya da hipotansiyon bulunan yüksek riskli PE'de, tanısal amaçlı olarak acil BT ya da yatak başında ekokardiyografi (uygulanabilirliğe ve klinik koşullara göre) tavsiye edilir.
- Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda (şok ya da hipotansiyon ile başvuran) hastalarda önerilen tanı algoritması (TKD 1).
*Hastanın kritik durumda olmasının, yalnızca yatakbaşında test yapılabilmesine olanak vermesi halinde, acil BT uygulanmadığı düşünülür.
- Transözefajyal ekokardiyografi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ve son olarak spiral BT ile doğrulanan hastaların önemli bölümünde, pulmoner arterdeki trombüsleri saptayabilir: DVT'nin KUS ile yatakbaşında doğrulanması da karar vermede yardımcı olabilir.

Kısalt: DVT: Derin ven trombozu. KUS: Kompresyonlu ultrasonografi.



TKD 1. ESC 2088 PE Kılavuzuna göre yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda algoritmi (European Heart Journal 2008;29:2276-2315/TKD Arşivi).

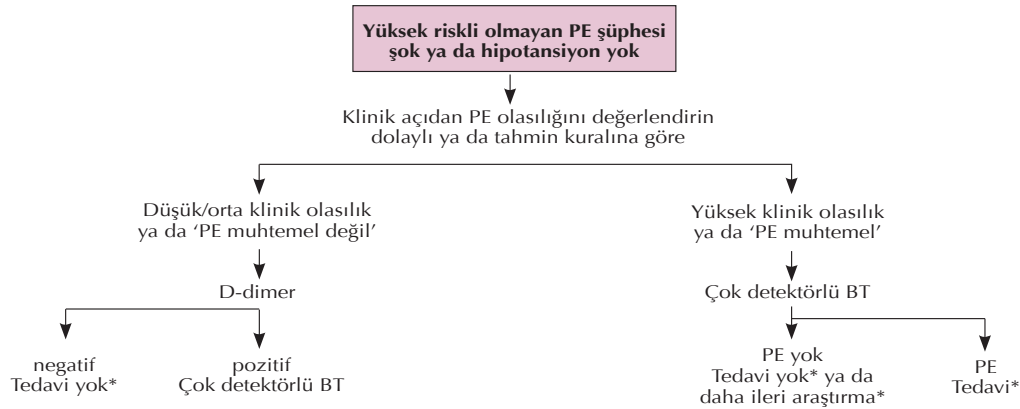
Yüksek riskli olmayan PE şüphesi

- Yüksek riskli olmayan PE'de, tanı stratejisinin, dolaylı yoldan ya da geçerliliği sınanmış bir tahmin kuralı kullanılarak değerlendirilen klinik olasılığa dayandırılması tavsiye edilir.
- Gereksiz görüntüleme ve radyasyona maruz kalmayı azaltmak için, acil servise başvuran hastalarda, tercihen duyarlılığı yüksek bir test kullanılarak plazma D-dimer ölçümü yapılması tavsiye edilir.
- DVT araştırılmasında bacak KUS'u, sonucun pozitif gelmesi halinde daha ileri görüntüleme incelemesinin önüne geçmek için seçilmiş hastalarda düşünülebilir.
- Hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda ekokardiyografinin sistematik kullanımı tavsiye edilir.
- Klinik değerlendirme ile invazif olmayan görüntüleme incelemelerinin sonuçları arasında uyumsuzluk varsa, pulmoner anjiyografi yapılması düşünülmelidir.
- PE tanısı konmasında geçerliliği sınanmış ölçütlerin kullanılması tavsiye edilir. Klinik açıdan PE olasılığına (düşük, orta, yüksek) göre geçerliliği sınanmış bu ölçütlerin ayrıntıları aşağıda verilmiştir (Tablo 10).

Yüksek riskli olmayan PE şüphesi (şok ve hipotansiyon yok) taşıyan hastalar için önerilen tanı algoritması (TKD 2)

- Klinik olasılığı değerlendirmek için iki farklı şema olabilir: 3 düzeyli şema (klinik olasılık düşük, orta veya yüksek) ya da 2 düzeyli şema (PE muhtemel). Orta derecede duyarlı bir test kullanılırken, D-Dimer ölçümü, klinik olasılığın düşük olduğu ya da "PE muhtemel değil" sınıfında yer alan hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Buna karşılık duyarlılığı yüksek olan testler klinik açıdan PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda kullanılabilir. Plazma D-Dimer ölçümü, hastanede yatan hastalarda gelişen PE şüphesinde sınırlı kullanım alanına sahiptir. *PE'ye yönelik antikoagülan tedavi.

* En proksimaldeki trombüs en azından segmenter ise, PE için tanı koydurucudur. *Tek detektörlü BT negatif ise, PE'yi güvenle dışlamak için negatif bir proksimal alt bacak US'sine gerek vardır. Klinik olasılığı yüksek hastalarda ÇDBT negatif ise PE'ye yönelik tedavisi ertelemekten önce daha fazla araştırılmalıdır.

TABLO 9. PE Tanısı için Tavsiyeler (European Heart Journal 2008;29:2276-2315) (Devamı)

TKD 2. ESC 2008 PE Kılavuzuna göre yüksek riskli PE şüphesi olmayan hastalarda tanısal algoritmi (European Heart Journal 2008;29:2276-2315/TKD Arşivi 2008).

Düşük düzeyde klinik olasılık

- Yüksek ya da orta duyarlı bir test kullanılarak belirlenen D-dimer düzeyinin normal olması, PE'nin dışlanması sağlar.
- Akciğer perfüzyon sintigrafisinin normal olması PE'nin dışlanması sağlar.
- Tanı koydurucu olmayan (düşük ya da orta olasılıklı) V/Q sintigrafisi, özellikle de negatif proksimal KUS (Kompresyonlu ultrasonografi) ile bir araya getirildiğinde PE'nin dışlanmasını sağlayabilir.
- Negatif ÇDBT sonucu, PE'nin güvenle dışlanmasını sağlar.
- Negatif TDBT sonucu, yalnızca negatif proksimal KUS sonucuyla bir araya getirildiğinde PE'nin dışlanmasını sağlar.
- Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi PE'yi doğrulayabilir; ancak seçilmiş hastalarda PE'nin doğrulanması için ek incelemeler yapılması düşünülebilir.
- Proksimal DVT gösteren KUS, PE'yi doğrular.
- KUS, yalnızca distal DVT'yi gösterirse, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülmelidir.
- Segmental ya da daha proksimal trombüs olduğunu gösteren TDBT ya da ÇDBT, PE'yi doğrular.
- TDBT ya da ÇDBT yalnızca subsegmental pıhtılar gösterirse, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülmelidir.

Yüksek riskli olmayan PE şüphesi

Orta düzeyde klinik olasılık

- Duyarlılığı yüksek bir test kullanılarak saptanan D-dimer düzeyinin normal olması, PE'nin dışlanmasını sağlar
- Daha az duyarlı bir test kullanılarak saptanan D-dimer düzeyinin normal olması halinde, ek tetkik yapılması düşünülmelidir.
- Akciğer perfüzyon sintigrafisinin normal olması, PE'nin dışlanmasını sağlar
- Tanı koydurucu olmayan bir V/Q sintigrafisi söz konusuysa, PE'nin dışlanması ya da doğrulanması için ek inceleme yapılması tavsiye edilir.
- Negatif ÇDBT sonucu PE'nin dışlanmasını sağlar
- Negatif TDBT sonucu, yalnızca negatif proksimal KUS sonucuyla bir araya getirildiğinde PE'nin dışlanmasını sağlar
- Yüksek olasılıklı akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE'yi doğrular
- Proksimal DVT'yi gösteren bir KUS, PE'yi doğrular
- KUS yalnızca distal DVT'yi gösteriyorsa, ek inceleme yapılması düşünülmelidir
- Segmental ya da daha proksimal bir trombüs gösteren TDBT ya da ÇDBT, PE'yi doğrular
- Subsegmental pıhtılar varsa, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülebilir

Yüksek riskli olmayan PE şüphesi

Yüksek düzeyde klinik olasılık

- Duyarlılığı yüksek bir test kullanılarak yapıldığında dahi normal sonucun PE'nin güvenle dışlanmasını sağlayamaması nedeniyle, D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda tavsiye edilmemektedir
- BT sonucu negatif olan hastalarda, PE'yi dışlamak için, seçilmiş hastalarda ek inceleme yapılması düşünülmelidir
- Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE'yi doğrular
- Proksimal DVT gösteren KUS, PE'yi doğrular
- KUS yalnızca distal DVT'yi gösterirse, ek inceleme yapılması düşünülmelidir.
- Segmental ya da daha proksimal trombüs gösteren TDBT ya da ÇDBT, PE'yi doğrular
- Subsegmental pıhtılar varsa, PE'nin doğrulanması için ek inceleme yapılması düşünülebilir.

ÇDBT: Çok detektörlü BT, KUS: Kompresyonlu ultrasonografi, TDBT: Tek detektörlü BT (European Heart Journal 2008;29:2276-2315)

Pulmoner Hipertansiyonda Hemodinamikler

Sağ kalp kateterizasyonunda, direk olarak ölçülen ve hesaplanarak elde edilen hemodinamik parametrelerin sağlıklı erişkinlerdeki normal aralıkları aşağıda verilmiştir.

- Ortalama pulmoner arter basıncı (oPA): 9-19 mmHg'dır. oPA: 20-24 mmHg olması hafif PH; 25-35 mmHg hafif-orta; >45 mmHg ise ciddi pulmoner hipertansiyon için karakteristiktir.
- PAH'da PATB (pulmoner arter tıkalı basıncı) veya PKUB: ≤ 15 mmHg'dır. Oysa ki pulmoner venöz hipertansiyonda PATB: >15 mmHg'dır. PH hastalarında, triküspit regürjitasyonunun jetinin yüksek hızı, genişlemiş ve kalınlaşmış damarlar ve yükselmiş basınçlar Swan- Ganz kateterinin balonunun damarı tıkamasını önlediğinden dolayı PATB'nin doğru olarak ölçülebilmesi güçleşir.
- PH tablosunda PATB veya PUB yükselmişse sol kalp kateterizasyonunun yapılması gereklidir; yükselmiş PKUB'nin doğruluğunu tasdiklemek ve SV dolumuna "*Venn diyagramındaki*" gibi oPA, dPA, PVR'nin katkıları yorumlanmalıdır.
- Multifaktöryel PH'de hemodinamik veriler yorumlanır ve tedaviye karar verilirken her zaman akla getirilmelidir. Örneğin; Sklerodermada, sklerodermanın kalp hastalığı ve intrinsek pulmoner arteriyel hastalık gibi; bulunabilir. Sistemik hipertansiyon ve SV disfonksiyonu ile birlikte bulunabilir. PATB ve SV diyastolik basıncın yükselmiş bulunması tedavinin esas hedefi olan pulmoner arteriolar vaskülopatinin katkısını dışlayamaz.
- Arteriolar faktörden, oPAB ve PATB arasındaki gradiyent 10 mmHg'dan yüksekse şüphelenilmelidir (veya dPA ve PATB arasındaki gradiyent $>5-10$ mmHg ise).

Kalp debisi Fick ve termodilüsyon metodları ile belirlenmelidir. Anlamlı triküspit regürjitasyonu varlığında termodilüsyon yöntemi ile kalp debisi eksik hesaplanabilir, buna karşılık sol- sağ intrakardiyak şantta sistemik kalp debisi fazla hesaplanabilir. Sol-sağ şant veya bidireksiyonel şantlar bulunmuyorsa, heriki tekniğe faydalıdır (Fick ve termodilüsyon).

Bu yöntemlerin en önemli dezavantajı; oksijen tüketimini hesaplandığından, hastalar genellikle oksijen desteği altında ve anemik olabilir. Bu durumlarda karışık venöz oksijen saturasyonunun (mVO_2) tek veya sürekli izlenmesi kalp debisinin hesaplanması ve prognozun tayin edilmesinde faydalıdır.

- mVO_2 : <60 , PAH'ta kötü prognoz ile ilişkilidir.
- Ortalama sağ atriyum basıncı (oŞGAB): ≥ 8 mmHg ve SĞV diyastol-sonu basıncı: ≥ 12 mmHg bulunması, SĞV yetersizliğine uymaktadır. SĞA "v-dalgası $>a$ -dalgası" ile karakterize hafiften fazla triküspit yetersizliğine gelişene kadar, mSĞA SĞV dolum basıncı ile koreledir. Ağır derecede sağ ventrikül yetersizliğinde (SĞA genellikle $>10-12$ mmHg, "V-dalgaları 25 mmHg kadar

yüksektir). Sonuçları belirgin yükselmiş SĞV diyastolik basıncında (mid-diyastolik 10-15 mmHg, diyastol-sonu 15-20 mmHg), SV'yi sıkıştırarak SV dolum basıncında artışa sebep olur ve SV dolum volumunu azaltır.

- SĞV ve SV arasındaki dinamik etkileşim prekapiller PH'de yükselmiş PKUB ile ilişkilendirilebilir. Sol ventrikülün az dolması sonucunda atım hacmi ve kalp debisi belirgin düşer.
- Sağ ventrikül basınçlarının belirgin yükselmesi ile birlikte düşük SV atım hacmi ve sistemik basıncı; sağ koroner akımı tehlikeye atar ve bunun sonucunda oluşan sağ ventrikül iskemisi sağ kalp yetersizliği gelişimini daha kolaylaştırır.

Hemodinamik Ölçümler Sırasında Vazodilatör Cevap

Vazodilatörlere hemodinamik cevap tedavi ve prognoza karar ve yön vermeye yardımcı olur. Vazodilatör rezerv (vazoreaktivite testi ile) daha iyi prognoz ve kalsiyum-kanal blokerleri tedavisine daha iyi cevap anlamına gelir. Kullanılan vazodilatörler: Nitrik oksit inhalasyonu, intravenöz (İV) epoprostenol ve İV adenozin (**Tablo 10**). İV nitrogliserinin kullanımı yarar sağlamaz.

Pozitif cevap: oPA basıncında ≥ 10 mmHg azalma ile mPAB'nin ≤ 40 mmHg'ya düşürülmesi ve birlikte kalp debisinin artması veya değişmemesi. PAH hastalarının yaklaşık %10-20'sinde pozitif cevap bulunur. Kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinin faydasını gösterir.

- KKB, sağ kalp yetersizliği bulunan anstabil hastalara verilmemelidir.

Genel olarak, ilerlemiş PAH, özellikle SĞV yetersizliği tablosundaki hastalar başlangıçta parenteral prostasiklin analogları ile tedavi edilmelidir.

Şekil 26'da hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan algoritm anlatılmıştır.

TABLO 10. Vazoreaktivite testi

Cevap verenler:

- Ortalama pulmoner arter basıncında >10 mmHg düşme, indeks değeri ise OPAB'ın <40 mmHg olması.
- Kalp debisinin yükselmesi veya değişmemesi.

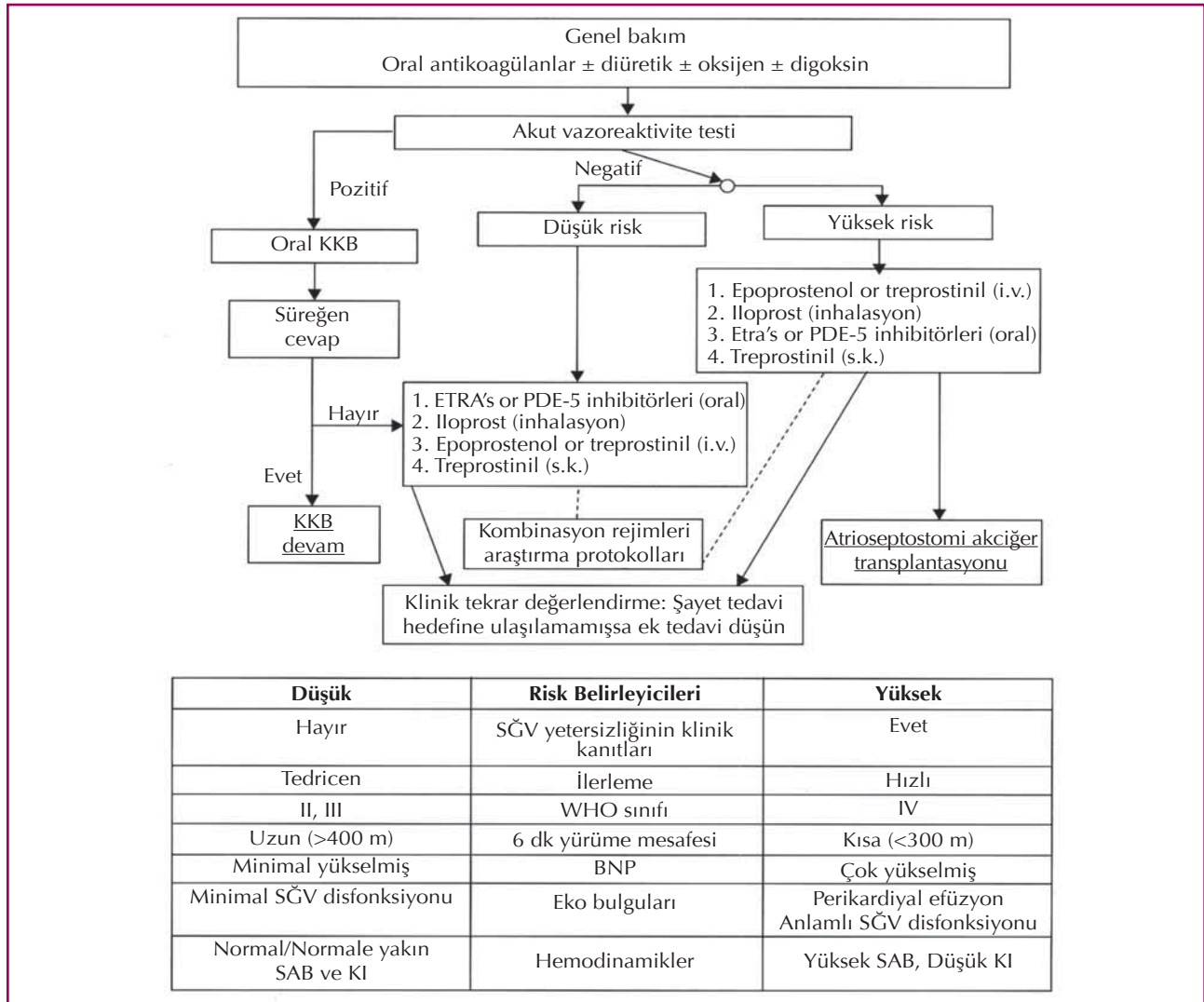
Vazoreaktivite testinde sıklıkla kullanılan ajanlar:

Epoprostenol: Başlama-infüzyonu 2 ng/kg/dk ve her 5-10 dakikada kan basıncı klinik olarak anlamlı düşene, kalp hızı yükselene veya yan etki semptomları (bulantı, kusma gibi) görülüne kadar doz 2 ng/kg/dk artırılır

Adenoazin: 50 mcg/dk/dk infüze edilir ve yan etki semptomları göğüs ağrısı, AV blok görülünceye kadar her 2 dakikada artırılır (veya 200-250 mcg/kg/dk'ya ulaşınca kadar).

Nitrik oksit: İn hale edilen nitrik oksit milyonda 10-20 kısım (ppm) 5 dakika verilir.

(JACC 2008;51: 1527-38)



ŞEKİL 26. Hastalığın ciddiyetinin parametrelerini temel alan tedavi yaklaşımını belirlemek için bildirilen algoritmi: Akut vazoreaktivite testi sağ kalp kateterizasyonu sırasında yapılmalıdır (kısa etkili pulmoner vazodilatörler kullanılarak; epoprostenol veya nitrik oksid gibi). Ortalama pulmoner arter basıncında (oPAB) kalp debisi düşmeden oPAB indeks değeri <40 mmHg'ye, >10 mmHg düşmesi pozitif cevap olarak düşünülür. KI: Kardiyak indeks, SÇV: Sağ ventrikül, SAB: Sağ atriyum basıncı, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri, ETRA: Endotelin reseptör antagonistleri, PDE: Fosfodiesteraz. (Nguyen TN, HuD, Grines CL. Management of complex Cardiovascular problems. Blackwell Futura. 2007, p. 205)

Akut ve Kronik Tromboembolik Hastalığın Tedavisi

Akut pulmoner embolizm:

Akut PE'ye uyan semptom ve bulguları bulunan hastada değerlendirme ve tedavi algoritmi **Şekil 23'**de sunulmuştur.

- Kontrindikasyon yoksa fraksiyone olmayan heparin (FOH) ile antikoagülasyon PE'den şüphelenilen hastaya başlanmalıdır. Tekrarları ve kanama komplikasyonunu azalttığından düşük molekülü heparinler FOH yerine tercih edilebilir.
- PE teşhis edildikten sonra warfarin ile antikoagülasyon,

ya da, şayet olay geri-dönüşlü risk faktörü ile ilişkili ise en az 6 ay, değilse 5 yıl veya daha uzun süre tedaviye devam edilmelidir. Bazı hasta gruplarında ilave tedavilere izin verilebilir.

- PE'de mortalite Doppler-eko veya CT ile gösterilen sağ ventrikül disfonksiyonunda, sistemik hipotansiyon, şok ve kardiyak arrestte artar.
- Akut PE ile sistemik hipotansiyon, şok veya kardiyak arrestde cerrahi embolektomi ve kateter ile girişim tedavi seçenekleridir. Ancak, bu tedavi modellerinin kullanılması randomize klinik çalışmalar tarafından tam desteklenmemiştir.
- Anlamlı hipotansiyon, hipoksemi ve diğer risk kri-

TABLO 11.A. Pulmoner embolide onaylanmış trombolitik rejimler

Streptokinaz: 250 000 IU yükleme dozu olarak 30 dakikada, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatte

Hızlı rejim: 1.5 milyon IU, 2 saatte

Ürokinaz: 4400 IU/kg yükleme dozu olarak, 10 dakikada, takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saatte

Hızlı rejim: 3 milyon IU, 2 saatte

rtPA: 100 mg, 2 saatte ya da 0.6 mg/kg, 15 dakikada (maks. doz 50 mg)

TABLO 11.B. Uzun süreli tedavi tavsiyeler

- Geçici (geri dönüşlü) bir risk faktörüne ikincil PE'si olan hastalarda, bir KVA (K vitamini antagonisti) ile 3 aylık tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir.
- Uyarılmamış PE'si olan hastalarda, bir KVA ile en az 3 ay süreyle tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir.
- İlk uyarılmamış PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan, kararlı antikoagülasyonun sağlanabileceği hastalarda uzun süreli antikoagülasyon uygulanması düşünülebilir.
- İkinci uyarılmamış PE atağını geçiren hastalarda uzun süreli tedavi uygulanması tavsiye edilir.
- Uzun süreli antikoagülen kullanan hastalarda, bu tür bir tedaviye devam etmenin risk/yarar oranı, düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.
- PE'li kanser hastalarında, ilk 3-6 ayda DMAH kullanılması düşünülmelidir. Bu dönemden sonra, KVA ya da DMAH ile tedaviye kanserde şifa sağlandığı düşünülenene kadar ya da süresiz olarak devam edilmelidir.
- PE'li kanser hastalarında, KVA dozu, tedavi süresine bakılmaksızın, hedef INR 2.5 (2.0-3.0 aralığında) olacak şekilde ayarlanmalıdır.

TABLO 11.C. Akut tedavi tavsiyeler**Yüksek riskli pulmoner emboli**

- Yüksek riskli PE hastalarında fraksiyonlanmamış heparin ile antikoagülasyona gecikmeden başlanmalıdır.
- Sağ ventrikül yetersizliğinin ilerlemesini ve PE'ye bağlı ölümü önlemek için, sistemik hipotansiyon düzeltilmelidir.
- Hipotansif PE hastalarında vazopressör ilaçlar tavsiye edilir
- Kalp debisi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dopamin ve dobutamin kullanılabilir
- Agresif sıvı tedavisi uygulanması tavsiye edilmez
- Hipoksemili hastalara oksijen uygulanmalıdır
- Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon ile başvuran yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi kullanılmalıdır
- Trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli PE hastalarında, cerrahi pulmoner embolektomi uygulanması tavsiye edilir
- Proksimal arterdeki pıhtılarda, kateterle embolektomi ya da fragmantasyon, trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviye bir alternatif olarak düşünülebilir.

Yüksek riskli olmayan pulmoner emboli

- Klinik açıdan orta ya da yüksek riskli PE olasılığı bulunan hastalarda, tanıya yönelik araştırmalar sürerken, gecikmeksizin antikoagülasyona başlanmalıdır
- Yüksek riskli olmayan PE'li hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak DMAH ya da fondaparinux kullanılması tavsiye edilmektedir
- Yüksek kanama riski taşıyan hastalarda ve ağır böbrek yetersizliği olanlarda tavsiye edilen başlangıç tedavisi, aPTT'yi normalin 1.5-2.5 katı bir hedef aralıkta tutacak fraksiyonlanmamış heparin uygulanmasıdır.
- Fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinux ile başlangıç tedavisine en az 5 gün boyunca devam edilmeli ve peş peşe 2 gün süreyle hedef INR düzeylerine ulaşılmasından sonra, K vitamini antagonistlerine geçilmelidir.
- Yüksek riskli olmayan PE hastalarında tromboliz uygulanması tavsiye edilmemektedir; ancak orta riskli seçilmiş PE hastalarında uygulanması düşünülebilir
- Düşük riskli PE hastalarında trombolitik tedavi uygulanmamalıdır

terleri bulunan hastalarda kontrindike olmadıkça trombolitik tedavi kullanılmalıdır.

Hipotansiyonu olan hastalarda, deneyimli merkezlerde cerrahi embolektomi ve kateter ile trombusun çıkartılması uygun olur; trombolitiğe kontrindikasyonda alternatif indikasyon kardiyak cerrahi gerektirenlerde, heriki yaklaşımında kontrindikasyonları üst üste binebilir.

- **2008-ESC** Pulmoner embolizmde akut ve uzun süreli tedavi için tavsiyeleri ile onaylanmış trombolitik tedavi rejimlerini **Tablo 11A, B, C'** de bildirmiştir (*European Heart Journal* 2008;29:2276-2315).

Sağ ventrikül disfonksiyonu ve sistemik kan basıncı korunmuş olanlarda uygun tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Bu hastalarda mortalite oranı komplike olmamış PE'nin yaklaşık iki katı kadar yüksektir, bundan dolayı bazı otoriteler ağırsif girişimi teşvik etmektedir, ancak bu yaklaşımla PE sonuçlarının düzeldiği gösterilememiştir.

Normotensif sağ ventrikül disfonksiyonlu hastalarda iv. Trombolitik tedavi verilenlerde komplike tedavi ihtiyacı (entübasyon, basınç desteği, açık-etiketli; dozu-sınırsız trombolitikler) azalmıştır, ancak mortalitede fark bulunmamıştır (**MAPPET-3**). PE'de kullanılan trombolitiklerin metaanalizinde tam fayda gösterilememiştir (*Circulation* 2004;110: 744-9).

- İnferiyör vena kava filtresi (İVC), antikoagüle edilemeyen ve antikoagülasyon yetersiz olan veya kardiyopulmoner rezervinin yeterli olmayıp daha fazla tromboemboliyi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda gerekli olabilir (kronik tromboembolik PH). Oral antikoagülasyonu tolere edebilen hastaların, filtreye göre az miktarda avantajları vardır.
- İVC (İnferiyör Vena Kava) filtresi ile kısa dönemde pulmoner embolide azalma, takıldıktan iki yıl geçene kadar belirgin değildir.

Sebebi; filtreye doğru trombusun ilerlemesi ve kollateral damarların oluşması uzun dönemde artmış derin vental trombus oluşumu ile dengelenir.

Akut PE'de hipotansiyon, sağ ventrikül yetersizliğini yansıtır ve tedavisi PAH'a bağlı sağ kalp yetersizliğine benzer.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH): CTEPH'nin, bir veya daha fazla akut masif veya submassif PE'nin inkomplet rezolusyonunu takip ettiği düşünülmektedir. Ağır PE ile sonuçlanan tekrarlayan küçük pulmoner emboli görüşü, klinik veya patolojik bulgular ile desteklenememiştir.

Primer ve sekonder pulmoner arter dallarının okluzyonundan sonra pulmoner damarların volumu kaybolur ve progressif sekonder vaskülopati gelişir, bu patoloji PH'nin diğer şekillerinden histolojik olarak ayırt

edilemez ve herikiside pulmoner vasküler rezistansın yükselmesine katkı sağlar.

Anlamli CTEPH'de bulunan hemodinamik parametreler PAH'ta bulunanlara benzer, ancak daha düşük derecelerde PH semptomları meydana gelir (özellikle anemi, KOAH veya KKY birlikte ise).

- CTEPH hastasında, PE hikayesi bulunup, bulunmamasına bakmadan ömürboyu warfarin ile antikoagülasyon gerekir. Antikoagülasyon, yerini fibröz dokuya terk etmiş kronik emboli/trombusu etkilemez, pulmoner vaskülopatinin progresyonunu da önleyemez. Fakat, insitu trombus ve tekrarlayan tromboembolileri azaltabilir.
- Bu hastalar daha fazla akut emboliyi tolere edemediklerinden İVC filtresi takılması indikedir.
- Pulmoner tromboendarterektomi (PEA), WHO $\geq$ sınıf-III ve pulmoner rezistansı en az 3 Wood ünitesi olanlarda indikedir. PEA'nın riski ise cerrahi ekibin deneyimi ve hastanın risk faktörlerine bağlı olarak %25'e kadar yükselebilir, kurtulanların %90'dan fazlası cerrahiden fayda görenlerdir. Kurtulanların önemli oranında sürekli veya tedricen kötüleşen ve PAH'a benzer tedavi gerektiren PH bulunabilir. Bu nedenle cerrahi girişim seçimi için net bir kılavuz yoktur.

Embolinin lokalizasyonu operasyonun teknik olarak uygulanabilirliğini etkilemektedir, daha distal trombusların operasyon yapılabilirliği düşüktür. Distal damarın vasküler remodeling derecesi, hastalığın geç evresinde cerrahiye giden hastalarda önemli prognostik anlamı vardır; bunlar, yükselmiş perioperatif mortalite ve azalmış postoperatif hemodinamik düzelme ile ilişkilendirilmiştir. CTEPH bulunan hasta operasyona adaylığının belirlenmesi için deneyimli merkeze gönderilmelidir.

CTEPH ve ağır periferik pulmoner vaskülopatili hastalarda PEA'ya köprü olarak iv. Epoprostenol kullanılmalıdır. Tıkalı-olmayan damarlardaki pulmoner vaskülopatinin, tedavi ile hemodinamiğinin düzelmesi cerrahi sonuçlarını düzeltebilir bunun anlamı; yüksek preoperatif PVR kötü prognozu işaret eder.

- Cerrahiye aday olmayanlar veya PEA yetersiz olan CTEPH hastalarında tedavi: İloprost inhalasyonu, sildenafil ve bosentan. Klinik sonuçların düzelmesi ve 6- dakika yürüme mesafesinin artması, ve PVR dahil hemodinamik sonuçlar bu ajanların herbirisi ile tedavi sırasında not edilmelidir.

Sub-Q treprostnil ile devamlı infüzyon CTEPH'de tarihsel kontrollere göre düzelmiş yaşam beklentisi ile ilişkilidir.

İntravenöz prostasiklinler, treptostnil ve epoprostenol WHO sınıf -III ve -IV CTEPH'de etkili olabilir.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ

PAH veya pre- kapiller hipertansiyonunun tedavi seçenekleri kompleksdir. Herikisinde de indikasyonların ve komplikasyonların anlaşılması önemlidir. Bilinen kötüleşmiş veya WHO sınıfı -III, -IV PAH hastalarının hastaneye yatırılmalı ve mümkünse erkenden deneyimli PAH merkezine gönderilmelidir (**Şekil 27**).

Hızla kötüleşen PAH'ta belirgin yorgunluk ve dispne, ödem ve asitin artışı (anazarka), renal yetersizlik, beslenme ve emilim bozukluğu, hipoksemi, hipotansiyon ve konfüzyon dahil SSS semptomları eşlik eder. En önemli sebepleri aşağıda özetlenmiştir (**Tablo 12**).

Akut kötüleşmenin tedavisinde acil olarak altta yatan mekanizmalar hedef alınmalıdır.

Hipotansiyon: WHO sınıf-IV PAH'ta hipotansiyon nadiren düşük intravasküler volum ile ilişkilidir (akut gastrointestinal kanama, aşırı-diürez, kusma ve diyare hariç). PH ile sağ ventrikül yetersizliğinde üst ve alt

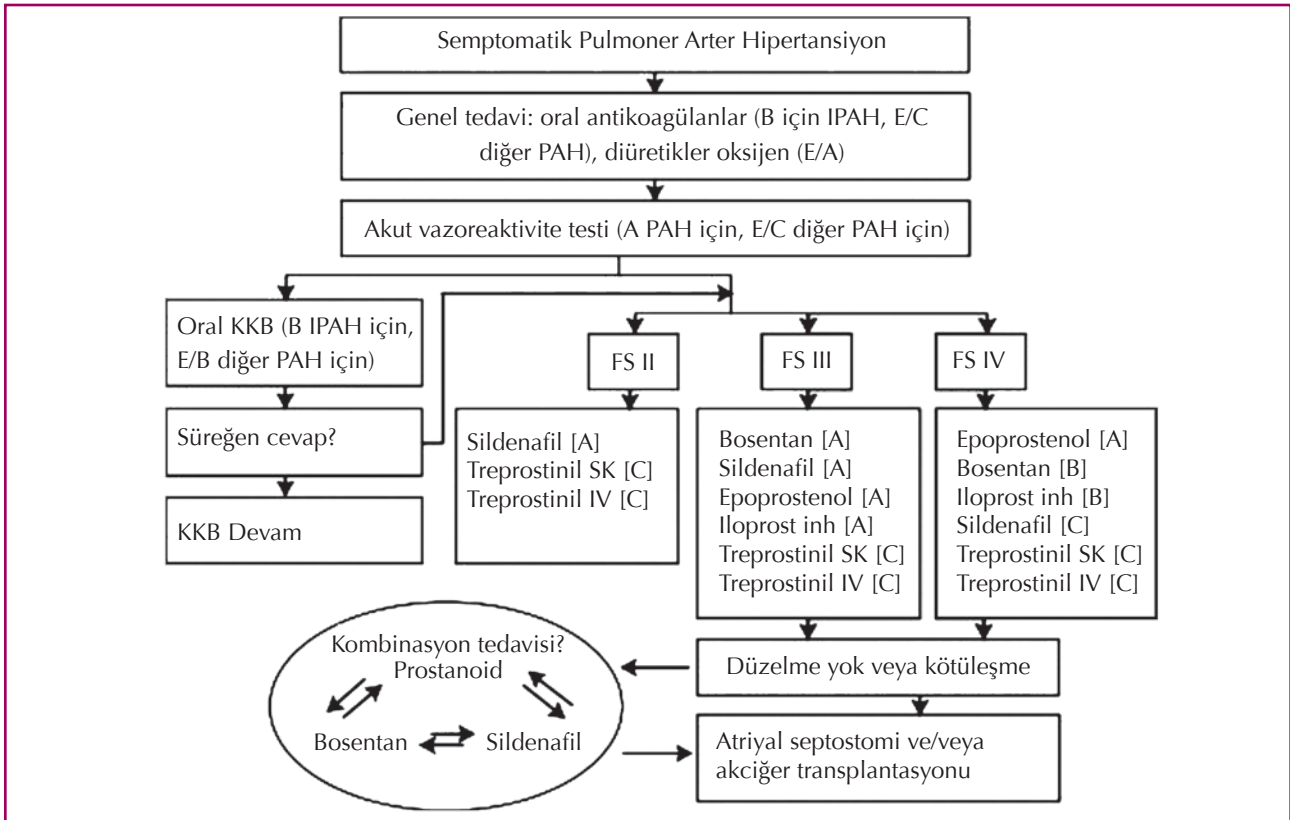
gastrointestinal sistem kanama riski artmıştır: Hipotansiyon azalmış gastrik boşalma; hipoperfüze olan iskemik ve konjesyonlu barsak; warfarin ve prostasikline bağlıdır.

Prostasiklin güçlü trombosit antagonisti olup %10 olguda trombositopeniye sebep olabilir (immün yönetilen ve trombosit sayısı genellikle 40-75 K).

Hipotansiyon sıklıkla SĞV yetersizliğinin kötüleşmesi yüzündendir. Şayet ilaç verilmesinde pompa yetersizliği veya kateter okluzyonu gelişmişse, ilaçlar zaman kaybetmeden başka yollardan tekrar başlanmalıdır (periferik büyük venler gibi).

- Hipotansiyonun nedenleri: KKB (engellenmeli), sildenafil, ACEİ veya ARB ile gelişen sistemik vazodilatasyon ve negatif inotropik etkisi olan beta blokerler ve diltiazem olabilir. iv. Prostasiklinin (epoprostenol, treprostnil) aşırı dozu baş ağrısı, maküler döküntüler veya diarenin eşlik ettiği hipotansiyona sebep olabilir.

Şayet şüpheleniliyorsa aşırı dozu test etmek için ilaç bir dakika kesildikten sonra dozu %25 azaltılabilir.



ŞEKİL 27. 2007 ACCP kılavuzundan adapte edilmiş PAH tedavi algoritmi. Aşağıdaki tavsiyeler için kanıt ve algılanan faydanın kombinasyonuna göre harfler kullanılmıştır.

C = zayıf öneri. E ile tavsiye klinik çalışma kanıtlarından ziyade uzman görüşüdür. A = Kuvvetli tavsiye, B = orta derece tavsiye. Kısalt: KKB = Kalsiyum kanal blokerleri. FS = Fonksiyonel sınıf, INH = inhale edilen, İPAH = İdiyopatik PAH. İV = İntraverez, SK = Subkutan (JACC 2008; 51: 1527-38).

TABLO 12. PAH'da hipoksemiye akut kötüleştiiren sebepler

- Sağ ventrikül yetersizliği ve düşük kalp debisi
- Sürekli tedavideki hastalarda pompa veya kateter malfonksiyonu (prostasiklin analoglarının infüzyonu sırasında)
- İn situ trombozis
- Pulmoner embolizm (warfarin ve/veya prostasiklin tedavilerinde olası değil)
- Pnömoni/atelektazi
- Sepsis
- Sağ-sol-şant (paten foramen ovale, ASD'ye bağlı)
- Büyük pleural efüzyon
- Pnömotoraks

Şayet bir değişiklik olmamışsa bu uygulama 5 dakikada içerisinde tekrarlanabilir. Şayet kan basıncı ters olarak etkilenmişse, önceki doza kaldığı yerden devam edilir.

İnfeksiyon taraması hızla tamamlanmalı; infeksiyondan şüpheleniliyorsa geniş-spektrumlu antibiyotiğe başlanmalıdır. Kronik iv. Prostatiklin tedavisi alanlarda her yıl %2-3'de sıklıkla subklinik santral kateter infeksiyonu görülebilir.

PH'de SĞV disfonksiyonu, atım hacmi ve düşmüş arteriyel nabız basıncı esnekliğinden dolayı volum durumunu belirlemek güçtür. Yükselmiş juguler venöz basınç (JVB), ">12-15 cm H₂O" anlamlı volum boşatılması için uygundur. Ancak, ödem ve asit bulunan hastalar-

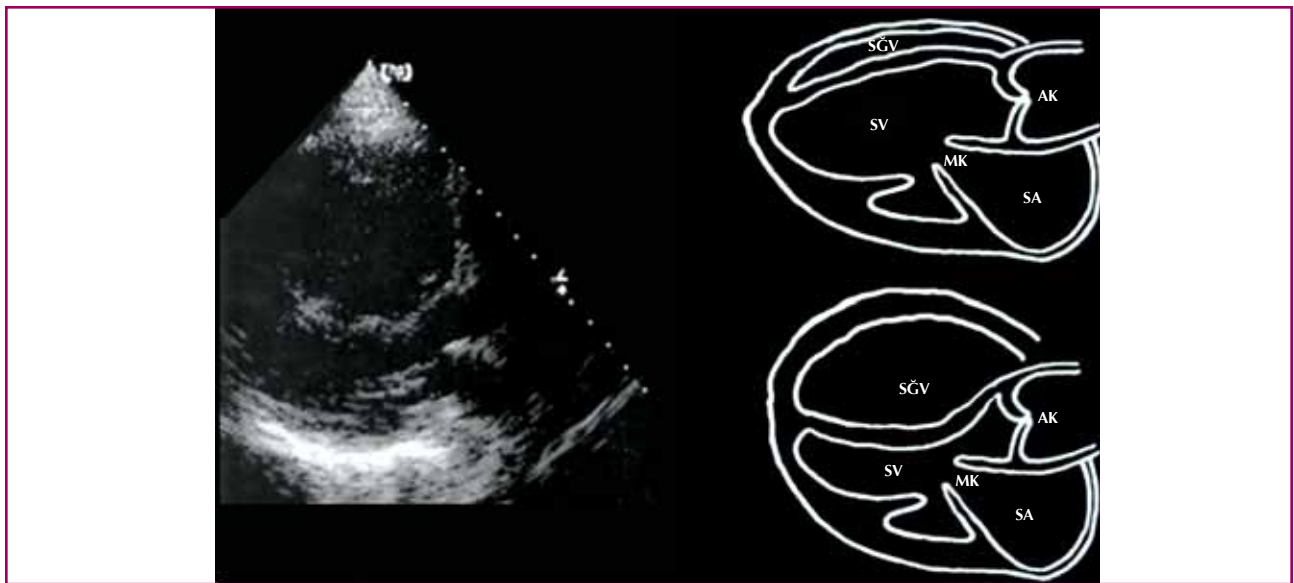
da intravasküler volum düşük olabilir. Volumu belirgin boşaltılmış hastalara (hipovolemik), volum invaziv veya Eko-dopler tetkikleri ile değerlendirinceye kadar hızlı sıvı verilmesi kısıtlanmalıdır. SĞV basınç yüklenme tablosu, sıvı verilmesi ile Ekoda ortaya çıkan septal bombeleşme ve sıkıştırılmış SV ile kanıtlanabilir (**Şekil 28**). Bunun sonucuda; SĞV'de daha fazla dilatasyon ve fonksiyon azalması ile SV atım hacminde azalma meydana gelir.

- Volum durumu açık değilse, sistemik basınca etkisini değerlendirmek için 10 dakikada hızla 200 mL salın verilmesi mantıklıdır.
- Ağır PAH hastasında hipotansiyon hızla geriye döndürülüp SĞV fonksiyonu ve kalp debisini düşüren "fizyopatolojik spiral" önlenmelidir (şoka giden fasit-çemberin kırılması).

Yüksek SĞV ve PA basınçları ile sistemik hipotansiyon kritik derecede düşük oksijen transportuna; ağır hipoksemiye (düşük akım ve açık foramen ovale ve ASD'ye bağlı sağ-sol şanta bağlı), düşük koroner kan akımı, SĞV iskemisi ve stunning ile elektro-mekanik dissosiyasyon ve ventrikül fibrilasyonu ile takip edilen infarktüse sebep olabilir.

- Ortalama arteriyel basıncı en az 60-70 mmHg'da idame ettirilemeyen hastalarda, alfa-1 reseptör aktivitesi olan ajanlar (fenilefrin, norepinefrin), yüksek doz dopamin tercih edilebilir.

Alfa-1 reseptör aktivitesi sistemik arteriyel basıncı ve koroner perfüzyon basıncını, sistemik rezistansı ve SV afterloadunu artırır ve SV ile SV çıkış yoluna SĞV'nin



ŞEKİL 28. Nifedipin hipotansiyonunda sol parasternal uzun eksen görüntüleri: SV büyüklüğünde azalma ve SV çıkış yolunu tıkayan septal eğilme (bowing) göstermekte. Sağ-üst; normal, sağ-alt; soldaki ekokardiyogramın çizimidir. AV: Aort kapak, MK: Mitral kapak, SA: Sol atriyum, AK: Aort kapak, SĞV: Sağ ventrikül (Chest 1999;116:218-23)

kompresyonunu azaltarak SV atım hacmi ve kalp debisini düzeltir.

- Sistemik basınç yeterli ise, dobutamin ve milrinon gibi inotropik ilaçların ilave edilmesi kalp debisini düzeltir. Sistemik basınç makul düzeye ulaşıncaya, iv. Epoprostenol kalp debisini artırmak ve pulmoner basınçları düşürmek için kullanılabilir.
- Sistemik kan basıncı makul düzede ise, iv. Epoprostenol kalp debisini artırmak ve pulmoner basınçları düşürmek için kullanılabilir. Hipotansiyon bulunan yeni PAH hastalarında selektif pulmoner vazodilatör "iNO", pulmoner arter basıncı düşürerek ve kalp debisini düzelterek, hipotansiyonu geriye döndürerek uzun-dönem tedavi seçenekleri için zaman kazandırır.

Tedavide (başka açıklaması olmayan) şok gelişen eski PAH'ın yaşam beklentisi düşüktür.

Hipoksemi: Akut olarak hipoksemik durumdaki PAH hastasında yukarıdaki tabloda (**Tablo 12**) belirtilen sebeplerin ayırt edilmesi için benzer yaklaşım uygulanmalıdır.

Bunların herbirisini ekarte edildikten sonra, ancak primer sebep kötüleşmiş SĞV fonksiyonu ve aşırı derecede düşmüş kalp debisidir. Çok sık olarak yukarıdaki faktörlerin kombinasyonu bulunabilir. Pulmoner emboli Warfarin ve Epoprostenol alan hastalarda seyrek.

- Arteriyel oksijen saturasyonunun %92'nin üzerinde tutulabilmesi için oksijen desteği sağlanmalıdır.
- Yeterli oksijen transportunun (**arteriyel oksijen miktarı $[Hb \times 1.34 \times SAO_2\%] \times \text{kalp debisi}$**) idame ettirilebilmesi için kan transfüzyonu düşünülmelidir.

Kan ürünleri hayat kurtarıcı olabilir, fakat kalp-akciğer transplantasyonunu imkansızlaştıran antijen yüklenmesi artırabilir.

- Devamlı pozitif basınçlı ventilasyon oksijenizasyonu geçici düzeltebilir. Özellikle pnömoni tablosunda entübasyon ve ventilatör desteği yeterli oksijenizasyon için gerekebilir (bakınız, Bölüm 2.2).

Aritmiler: Kronik PAH'da sinüs taşikardisi olağan değildir ve genellikle infeksiyon, hipoksemi, hipovolemi veya düşük kalp debisinin manifestasyonudur.

Atrial fibrilasyon ve flutter en sık disritmilerdir ve hızlı klinik kötüleşmeye sebep olurlar. Atrial kontraksiyonun kaybolması sonucunda SV dolun basıncı ve volumu azalır; SĞV ve SV atım hacimleri, kalp debisi düşer ve hipotansiyon gelişir.

- Taşıaritmilerin tedavisinde, anstabil hastalar (hipotansiyon, hipoksemi) ileri kalp-yaşam desteği (**ACLS: advanced cardiac life support**) algoritmi ile kardiyoversiyon takip edilir.
- İV diltiazem ve adenozin, SĞV fonksiyonu bozuk ve hipotansiyonlu PAH'ta yasaklanmalıdır.
- Hız yavaşlatılması İV digoksin ile sağlanabilir, kısa-

etkili beta blokerler ve İV amiodaron dikkatle verilebilir.

- Sinüs ritmini sürdürmek için amiodaron ve sınıf – IC ajanlar (propafenon ve flekayinid) dikkatle kullanılmalıdır. Disopiramid kullanımı engellenmelidir.

Ventriküler aritmiler, esasen son-evre hastalıkta meydana gelir. Bunların tedavisi ACLS algoritmine uygun olarak yapılmalıdır, bu uygulama bile sonuçların (prognoz, tekrarı) düzelmesinde çok az etkilidir.

Kardiyo-pulmoner canlandırma (CPR: cardiopulmonary resuscitation) koşulları, tercihan hastalar kritik drumaya gelmeden önce PH hastaları ve aileleri ile tartışılmalıdır. Son evredeki hastalıkta ve sağ kalp yetersizliği ile ilişkili olarak CPR PAH'ta etkisizdir.

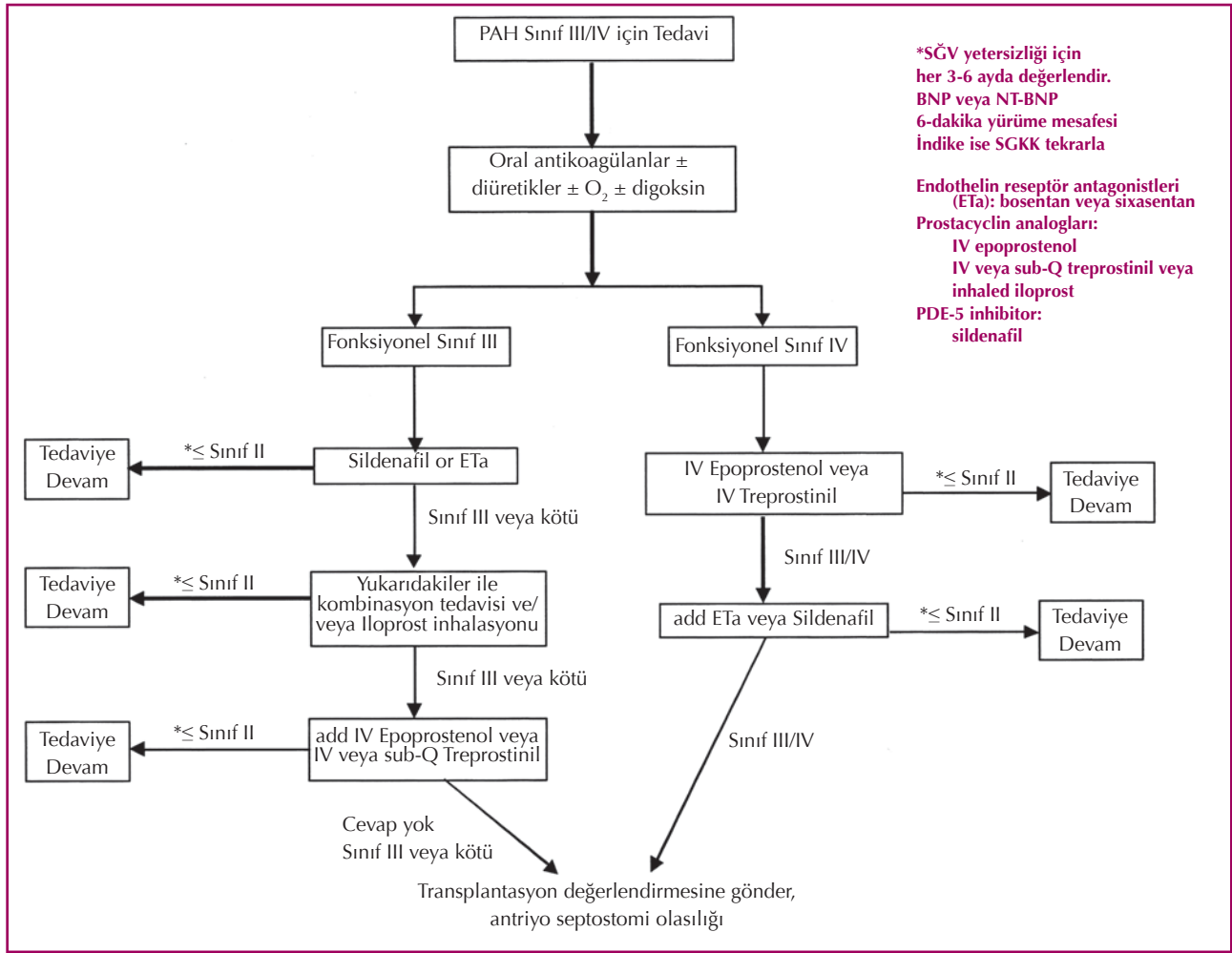
PAH'ta İlave Tedaviler

Warfarin, destekleyici oksijen, diüretikler, digoksin, ideal kiloya göre beslenme, tuz kısıtlaması, ve düzenli egzersiz ilave tedavilerdir.

- İPAH'te warfarinin muhtemelen in situ trombus oluşumunu önleyerek yaşam beklentisini düzelttiği gösterilmiştir (prostasiklin döneminden önce). Ayrıca PAH ile ilişkili olan durumlarda da kullanılması uygundur (skleroderma, Eisenmenger gibi). Hedef İNR (international normalized ratio) genellikle 2-3, fakat prostasiklin kullanıldığında 1.5-2.5'e düşürülmelidir.
- Tromboembolik PH'den farklı warfarin ile heparin veya DMAH geçişi gerekmez.
- Dinlenimde, uyku ve aktivite sırasında arteriyel oksijen saturasyonunun >%90 tutulabilmesi için hastalar oksijen desteği ihtiyacı için değerlendirilmelidir.
- Diüretikler, SĞV'nin volum yüklenmesi, ödem asitin rahatsızlığı ile komplikasyonlarının (barsak ödemi ile birlikte malabsorbsiyon) önlenmesi için kullanılmalıdır. Elektrolitler ve renal fonksiyon yakından izlenmelidir. Spironolakton ilave veya potasyum-tutucu olarak kullanılabilir. Tiyazidler kulp-diüretiğinin artırılmasını azaltmak için kullanılabilir.
- Digoksin, baroreseptör sensitivitesini yükselterek kalp debisini artırabilir. Günlük doz öncesi kan düzeyi 1 ng/mL'yi aşmamalıdır.

"Üçüncü- Pulmoner arteriyel hipertansiyon dünya sempozyumunda" geliştirilen akut hastalarda uygulanabilen tedavi algoritmi **Şekil 29'**da gösterilmiştir. Bu algoritimde ilaçların güvenliği, etkinliği, kolay kullanımı, ve etkisinin hızla oluşması temel alınmıştır.

Sağlanabilen herbir tedavi seçeneğinin süresi ve faydasının derecesi öngörülemez, tedavinin etkinliği hastalıkla ilgili; hastalığın süresi/septomlarının, WHO sınıfı, SĞV fonksiyonu, PH ciddiyeti ve etyolojisi (skleroderma en kötü prognoza sahip) dahil birçok faktöre bağlıdır.



ŞEKİL 29. WHO sınıf III ve IV pulmoner hipertansiyonda tedavi algoritmi. SGKK: Sağ kalp kateterizasyonu. (Chest 2004;126:35-62)

- WHO sınıf-III ve -IV hastaların çoğunda kombinasyon tedavisi gerekir; hedef, hastaların sağ kalp yetersizliği kanıtları olmayan en az WHO sınıf-II'ye kadar gerileyip düzelmesidir.
- Hastaya genellikle tekli-ilaç tedavisi ile başlanmalı ve her 3 ayda; klinik ve fonksiyonel olarak, (sağ kalp yetersizliği bulunması ve BNP düzeyi, 6-dakika yürüme mesafesi, oksijen ihtiyacı dahil) tekrar değerlendirilmeli ve gerekiyorsa periyodik olarak sağ kalp kateterizasyonu tekrarlanmalıdır.
- Şayet hasta diğer parametreler ile WHO sınıf-II'ye kadar düzelmemişse; ikinci ve/veya üçüncü tedavi ajanı eklenir.
- WHO sınıf-III'den -IV'e kötüleşmişse; genellikle prostasiklin analogu ilave edilir.
- KKB (Kalsiyum kanal blokerleri) tedavisi (**Tablo 13**) nadiren etkilidir, özellikle hastayı izlemeden

TABLO 13. Kalsiyum kanal blokerleri

- İndikasyonlar:** Akut vazodilatör cevap pozitif PAH hastaları.
- Doz (oral):** Nifedipin (30-270 mg/gün), Amlodipin (5-20 mg/gün), diltiazem (180-480 mg/gün).
- Yan etkileri:** Nifedipin (ödem, palpasyon, 'flushing', baş ağrısı, hipotansiyon), Diltiazem (bradikardi, KKY, ödem, baş ağrısı, hipotansiyon).

ampirik kullanımı yasaklanmıştır (kronik KKB tedavisinin yaşam beklentisine faydası gösterilememiştir). KKB kullanımı, sistemik hipotansiyon ve dakikalar ve saatler içerisinde ölüme giden hızlı progresyona sebep olabilir.

Pulmoner Hipertansiyonun Spesifik Tedavisi

Endotelin antagonistleri (ETa): PAH'ta spesifik olarak etkili bulunmuş birinci oral ilaç sınıfıdır.

Endotelin-1 güçlü vazokonstriktör ve düz kas mitojenik özelliği ile düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur, İPAH hastalarında plazma endotelin düzeyi yükselmiştir.

İki endotelin reseptör tipi vardır; ET-A; vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonu meydana getirir, ET-B; vazodilatasyon ve endotelin klirensine karıştır.

- **Bosentan**, nonspesifik ETa'dır, sitaxsentan (ET-A'ya spesifik 6000 defa daha) bilinen ikinci endotelin reseptör antagonistidir.
- Bosentanın kullanımı WHO sınıf-III, -IV'de onaylanmıştır (**FDA**). İPAH ve skleroderma ile ilişkili bozukluklarda semptomlar ve hemodinamik değerleri, egzersiz kapasitesini düzeltmiştir.

Major riski karaciğer toksisitesidir ve karaciğer fonksiyon testleri ayda bir izlenmelidir. AST/ALT'nin laboratuvar değerlerinin üst sınırının 3 katı üzerine çıkmasından dolayı kullananların yaklaşık %10'da ilaç kesilmiştir. Küçük oranda açıklanamayan anemi bildirilmiştir. Çift doğum-kontrol önlemi tavsiye edilmektedir.

Dikkat edilecek diğer durumlar; P-450 sistemini kullanan diğer ilaçlar ile etkileşimi, spermatogenez ve teratogenenez üzerine etkileri.

- **Sitaxsentan** WHO sınıf-II, -IV, İPAH ve konnektif doku hastalığı ve konjenital kalp hastalığına sekonder PAH hastaları üzerinde değerlendirilmiştir. Egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel sınıfı düzeltmiştir ve bosentana göre daha az hepatotoksitesite ile ilişkili bulunmuştur (%11'e karşı %3). Sitaxsentan warfarinin gereken dozunu azaltır ve şayet İNR izlenmiyorsa kanama riskini artırabilir.
- **Ambrisentan**, selektifite özelliği intermediyerdir, henüz faz-II klinik çalışmaları yapılmaktadır.

Bosentan (Oral)

Dozu: Günde 2 defa 62.5 mg

X 4 hafta sonra 125 mg günde 2 defaya çıkarılır.

Farmakoloji: Yarılanma ömrü 5 saat.

Maksimum plazma konsantrasyonu 3-5 saatte ulaşılır.

Etkileri: Sistemik ve pulmoner damarlarda vazodilatasyon.

İlk etki 2-4 haftada,

Maksimum etki 3-6 ayda.

Yan etkileri: Karaciğer toksisitesi %10.

Baş ağrısı, flushing, hipotansiyon, ödem, anemi oral kontraseptiflerin etkisinde azalma.

Uyarılar: Teratojenik. Glyburide ile birlikte kullanıldığında karaciğer toksisitesi artar.

CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize olur, bu sistemi kullanan ilaçlara dikkat edilmeli.

Sitaxsentan (Oral)

Dozu: 100 mg günde.

Farmakoloji: Yarılanma ömrü 10 saat, sabit düzeye 6 günde ulaşır.

Etkisi: Sistemik ve pulmoner damar sisteminde remodeling ile vazodilatasyona sebep olur. Başlangıç etkisi 2-4 haftada görülür ve düzelme 3-6 ay devam eder.

Yan etki: Karaciğer toksisitesi %3, periferik ödem, bulantı nazal konjesyon, baş ağrısı, baş dönmesi.

Uyarılar: CYP2C9 ile metabolize olur warfarin metabolizmasını etkiler ve İNR düzeyini yükseltir. Teratojeniktir.

Fosfodiesteraz-5 inhibitörü: Sildenafil, fosfodiesteraz-5'in (PDE-5) güçlü inhibitörüdür. Erektile disfonksiyonda kullanılmaktadır. PAH'ın etkili tedavi seçeneğidir.

Nitrik oksit, endotelden-sağlanan gevşetici faktör guanil-siklaz aktivasyonu ve artmış cAMP oluşumu ile yönetilen vazodilatör etkileri vardır.

PDE-5 inhibisyonu ile intrasellüler GMP düzeyini artırır ve vazodilatör etkilerinin süresini uzatır. Sildenafil iNO kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında hemodinamik etkileri uzattığı gösterilmiştir ve iNO kesildiğinde ortaya çıkan rebound ve vazokonstriksiyonu sildenafil önlemiştir.

WHO sınıf -II, -IV PAH hastalarında, 12 hafta ve bir yıl takipte fonksiyonel sınıf ve egzersiz toleransı düzelmiştir. İlacın çok iyi emniyet profili vardır. Hemodinamik faydaları endotelin antagonistlerine benzer. Prosta-siklin ve ETa ile kombinasyonları klinik olarak güvenli ve etkili bulunmuştur. Sildenafil WHO fonksiyonel sınıfı ile ilgisi olmadan PAH'ta onaylanmıştır.

Sildenafil

Dozu: 20 mg, günde 3 defa, dozlar arasında 4-6 saat olmalı.

Farmakoloji: Yarılanma-ömrü 4 saat. Zirve düzeyi yutulduktan sonra 60 dakika sonra.

Etkisi: Sistemik ve pulmoner remodelinge uygun vazodilatasyon.

Etkisinin başlaması saatler ve günler içinde olabilir. Maksimal etki 3-6 ayda görülür.

Yan etkileri: Görme bozuklukları, dispepsi, flushing, hipotansiyon.

Uyarılar: CYP450 sistemi ile metabolize olur. Nitratlar ile kullanımı kontraindikedir.

Prostasiklin analogları: İV epoprostenol PAH'a spesifik ilk ilaçtır ve durumu kritik hastalarda çoğun-

lukla tedavinin birinci sırasındadır. Epoprostenol semptomları hemodinamik bulguları uzun dönemde yaşam beklentisini WHO sınıf -III ve IV PAH, hastalarında düzeltmiştir. WHO sınıf -III, -IV hastalarda kullanımı onaylanmıştır (FDA).

3 yılda yaşam beklentisine faydası, beklenen (genelksel kontrollerde) yaşam beklentisi ile karşılaştırıldığında artmıştır (%35.4'den %62.8'e).

Yarılanma ömrünün kısa olması ve devamlı İV verilmesi için (sabitleşmemiş kateter (indwelling ile; satral venöz kateter gibi) gerekir.

Epoprostenol tedavisi başlanan hasta ilaç ve verilme sistemi hakkında eğitilmelidir.

Tedavinin komplikasyonları; perfüzyon pompası yetersizliği, sabit-olmayan kateterin yerinden çıkması, tıkanması, kırılması; kateter infeksiyonları (lokal apse ve sellülitten bakteriyemi ve sepsise kadar) mono- ve polimikrobiyal olabilir. Difteroidler dahil her bakteriyel patojen katetere bulaşarak sonuçta bakteriyemi meydana getirebilir.

- **Treptostinil** (Remodulin), yeni prostasiklin analogudur. Yarılanma ömrü 3-4 saat olup İV infüzyon veya subkutanöz verilebilir. İV. Eporostenol ile benzer hemodinamik etkileri vardır (subkutan ve İV treptostinilin herikisinin de). Treptostinil, en iyi stabil hastalarda klullanılmalıdır. WHO -II, -IV hastalarda (İPAH, skleroderma, konjenital kalp hastalığı dahil) egzersiz kapasitesi ve 6-dakika yürüme mesafesini düzeltmiştir. PAH ve CTEPH'de uzun sürede yaşam beklentisine faydası gösterilmiştir (geleneksel kontrol grubuna göre). Subkutan ve İV treptostinilin herikisninde kullanımı, oda ısısında daha uzun yarılanma ömrü ve molekülün stabilitesinden dolayı epoprostenola göre daha kolaydır.

İndwelling (sabit olmayan) kateterin riskleri önleendiğinden subkutan kullanımı daha emniyetli ve etkilidir. İnjesiyon yerinde hastaların çoğunun tolere edebildiği ağrı ile birliktedir.

- **İlloprost**, prostasiklin analogudur. Günde 6 defa inhalasyon yolu ile verildiğinde PAH'ta etkili tedavidir. İnhalasyon ile ilacın dozunun kısıtlı verilebilmesinden dolayı parenteral prostasiklinden daha az etkilidir. Hemodinamik bulguları, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini düzelttiği gösterilmiştir. İlacın kompleks kullanımı tolere edemeyen hastalarda, İV. prostasikline alternatif olarak kullanılabilir.

Genellikle oral ajanlara rağmen halen semptomatik kalanlara veya 6- dakika yürüme mesafesinde ve özellikle kalp debisi gibi hemodinamik parametrelerde yeterli düzelme olmayan hastalara kombine edilir (WHO sınıf -II).

Epoprostenol (İV Flolan)

Doz: 2 ng/kg/dk ile başlanır; 3-4 günde 1-2 ng/kg/dk titre edilir.

Doz değişiklikleri arasında en az 15 dakika beklenir.

Düzelme kadar tolere edildikçe 1-2 haftada bir dozu ayarlanır.

Uzun dönemde doz ortalaması 45 ng/kg/dk (10->100 ng/kg/dk).

Zayıflama ve semptomların azalması durumunda dozu ayarlanır.

Farmakoloji: Yarılanma-ömrü <4-6 dk. 15 dakikada sabit duruma ulaşır.

Klinik düzelme saat içerisinde görülebilir.

Etki: Sistemik ve pulmoner damar sisteminde güçlü vazodilatör, antitrombotik; major etkisi SĞV fonksiyonunda ve kalp debisi ve vasküler remodelingde uzun süreli düzelmedir.

Günler içinde faydalıdır, fakat major etkileri 3-6 aydadır.

Yan etkiler: Baş ağrısı, flushing, çene ağrısı, diyare, bulantı, vücut ağrıları, hipotansiyon, baş dönmesi, dükküntü, anemi, trombositopeni, hipersplenizm, hiper ve hipotiroidizm, guatr.

Uyarı: Oda ısısında anstabilidir. Her zaman 2-8 derece santigratda tutulması gerekir.

Uzun süreli tedavide santral venöz yola ihtiyaç vardır.

- Kesilmesi rebound ve PH'nin kötüleşmesine, ölüm sebeb olur; infüzyon yolu infeksiyonları seyrek değildir. Periferik İV yolla kullanılabilir; hastanede hassas perfüzyon pompası ile kullanılmalıdır.
- Düzenli olarak trombositopeni izlenmeli (40-80K), uzun süreli kullanımda sıklığı %10, bu durumda warfarinin kesilmelidir.

İlloprost (inhaler)

Dozu: Başlama; 2.5 mcg/inh X 6-8/gün.

1-2 haftada tolere ediliyorsa 5 mcg/inh. X 6-8/gün'e çıkılır. Günde >45 mcg aşılmalıdır.

Farmakoloji: 30 dakikada etkisi başlar. İnhalasyondan ½-1 saat sonra kanda saptanamaz.

Etkisi: Diğerlerine benzer fakat daha az güçlüdür.

Yan etki: Çene ağrısı, baş ağrısı, hafif öksürük, flushing, baş dönmesi, hipotansiyon.

Uyarılar: İnhalasyonun sıklığı ve süresinin uygun oluşu.

Sildenafil ve endotelin agonistleri ile birlikte güvenli kullanılabilir. Sildenafil ile kombine edildiğinde daha az sık doz gerekir.

İnhale-edilebilen NO (iNO): Çocuklar ve erişkinlerde PAH'ta onaylanmıştır (FDA).

Özellikle ameliyat sonrası hemodinamik olarak anstabil hastalarda yoğun bakımda iNO kullanımı iyi seçenektir. Ventile olan bölgelerde pulmoner perfüzyonu artırma avantajı vardır, böylece gaz değişimi düzelir ve epoprostenol ile olduğu gibi intrapulmoner şantlar artmadan PVR düşer. iNO alveolar kapillerlerde hızla inaktif edilir, böylece sistemik damarlara etkileri önlenir.

- iNO ile stabile edilen hastalarda uzun süreli kullanım için IV epoprostenola geçilebilir. Sildenafil NO'nun ikinci habercisinin (cGMP) yıkımını önleyerek etkisini uzatır (böylece iNO kesilmesine bağlı rebound etkisi hafifler).

PAH'ta Cerrahi Tedavi Seçeneği

WHO sınıf –III ve –IV hastaların gelişmiş tedavilere rağmen ilk 3-6 ayda mortaliteleri yüksek seyretmektedir. İPAH'ta 2 yılda ortalama yaşam beklentisi epoprostenol ile 5 yılın ötesine geçilmiştir. Ölüm genellikle SĞV yetersizliği sonucundadır. Belirgin dilate SĞV SV'yi sıkıştırarak hipotansiyon ve düşük debiye ve SĞV fonksiyonun kötüleşmesine sebep olmaktadır.

- PAH ile ASD; daha iyi yaşam beklentisi için, balonlu kateter ve bıçakla atriyal septostomi atriyal düzeyde sağ-sol şant yaratmak için kullanılmıştır.

SĞV'de sistolik ve diyastolik yükünün azalması ve az dolu SV'ye doğru akımın artışı, oluşturulan şant sistemik basıncı ve kalp debisini artırabilir. Yüksek risklidir; atriyal septostomi fonksiyonel kapasiteyi düzeltebilir, bunun bedeli; hemoglobin yeterliyse şiddetli hipoksemidir.

- Kalp-akciğer transplantasyonu; rölatif seçenektir. Prostatiklin ve tedavi kombinasyonlarının uygulanmasına rağmen, 3-6 ay sonra WHO sınıfı –III ve –IV'de kalan ve yeterli yaşam kalitesi sağlanamamış, hemodinamik düzelme olmayan hastalarda düşünülmelidir.

Transplantasyondan sonra 1 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %80-90'dır, ancak posttransplantasyon yaşam beklenti süresi ortalama 5 yıldır. Yaşam beklentisi 1-2 yıldan az olan hastalarda transplantasyon merkezine gönderilmelidir.

2009-AHA, ACCP: EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON (PAH)

(JACC, 2009;53:1573-619)

Pulmoner Hipertansiyonun Tanımı

Anormal derecede yüksek pulmoner vasküler basınç bulunması durumunda pulmoner hipertansiyondan (PH) söz edilmektedir. PAH pulmoner hipertansiyonun (Venice Grup-1'in) bir kategorisidir (**Tablo 4**). İki term eşanlamlı değildir. PAH'nın geleneksel tanımında kullanılan tanımlama normal PKUB (≤ 15 mmHg) ile PVR (>3 Wood ünitesi) tablosunda mPAB >25 mmHg.

1980 yılında primer PH'ın (İPAH) NIH kayıtlarında hastalarda aşağıdaki karakteristikler bulunmuştur: PAB: 60 ± 18 mmHg, kardiyak indeks: 2.3 ± 0.9 L/dk/m² ve PKUB: $+8$ veya -4 mmHg. PAH'ın prognozunu belirleyen faktörler **Tablo 14**'te sunulmuştur.

Tanısal Strateji

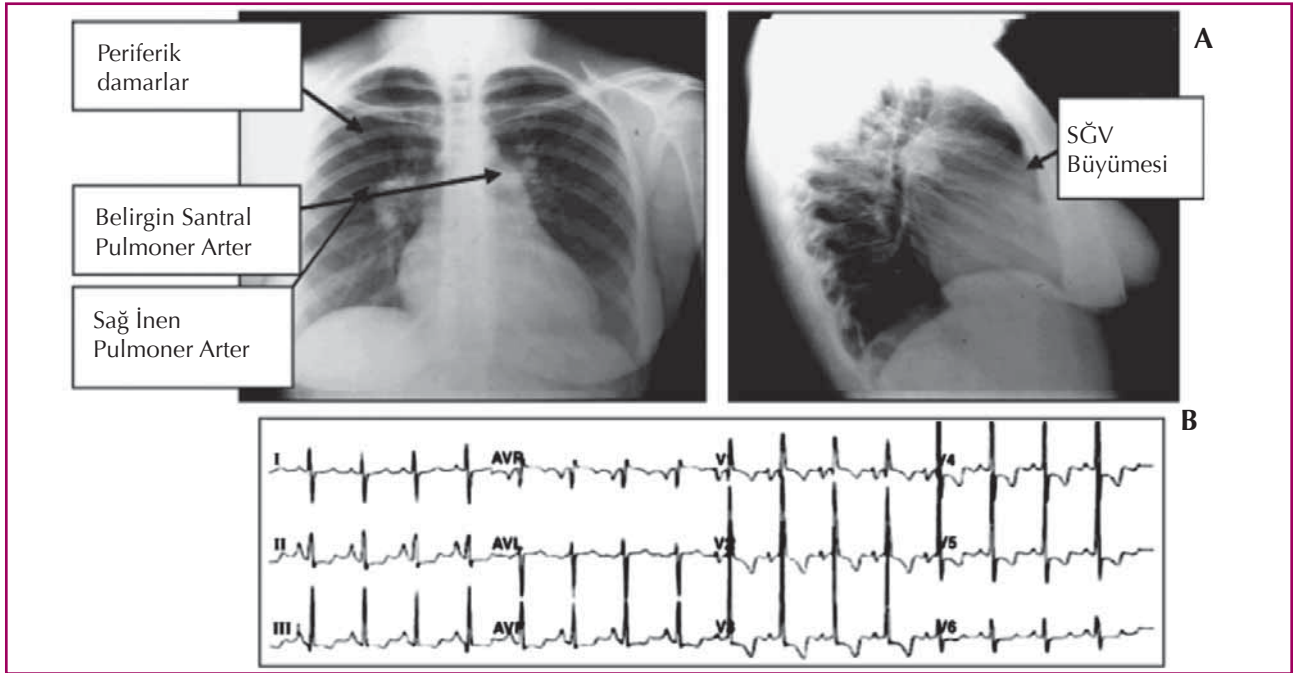
Substratın tanınması: Hastalarda PAH gelişimine predispozan belirli medikal durumlar ve genetik duyarlılık tanımlanmıştır. PAH için risk faktörleri ve fikir birliğine varılan tarama kılavuzu **Tablo 14**'de gösterilmiştir.

Pulmoner hipertansiyonu keşfetmek: Bu strateji PH riski olanlarda gereklidir (genetik substratlar, risk faktörleri veya ima edici semptomlar veya fizik muayene bulguları dahil). PH'nin en sık bulunan semptomları; egzersizde dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop,

TABLO 14. PAH: Prognoz belirleyicileri

Risk Belirleyiciler	Düşük Risk (İyi Prognoz)	Yüksek Risk (Kötü Prognoz)
Sağ kalp yet klinik bulguları	Hayır	Evet
Semptomların ilerlemesi	Yavaşca	Hızlı
WHO sınıfı	II, III	IV
6D-YM	Uzun (>400 m)	Kısa (<30 m)
CPET	Zirve $VO_2 >10.4$ mL/kg/dk	Zirve $VO_2 <0.4$ mL/kg/dk
Ekokardiyografi	Minimal sağventrikül disfonksiyonu	Perikardiyal efüzyon, anlamlı sağ ventrikül genişlemesi/disfonksiyonu, sağ atriyal büyüme
Hemodinamikler	PAB <10 mmHg, KI >2.5 L/dk/m ²	PAB >20 mmHg, KI <2.0 L/dk/m ²
BNP	Minimal yükselmiş	Anlamlı yükselmiş

Kısalt: 6D-YM: 6 dakika yürüme mesafesi, CPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi.

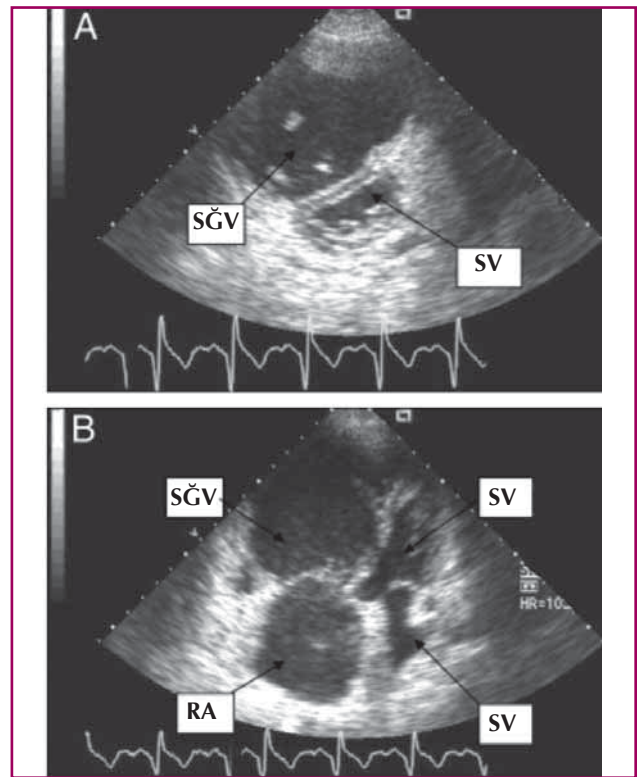


ŞEKİL 30. PAH'da EKG ve göğüs radyografi. İPAH'de A: Postero-anterior ve lateral göğüs radyogramı akciğer periferinde vasküler gölgelerin azaldığını, pulmoner arterin hilir belir genişmesini ve sağ ventrikül büyümesini göstermektedir. B: EKG (altta) aynı hastada sağ atriyal genişleme, sağ ventrikül hipertrofi ve yüklenmesi ve sağ aks deviasyonu. SĞV: Sağ ventrikül (JACC 2009; 53: 1573-619).

palpitasyonlar ve altıy ekstremite ödemi. Sık fizik muayene bulguları **Tablo 8'**de sunulmuştur. EKG ve göğüs radyogramı PH'yı işaret eden bazı markerler gösterebilir (**Şekil 30**).

Ekokardiyografi: PH şüphesinde başlangıçta hasta hikayesi ve fizik muayene ve risk faktörleri esas alındığında, sonraki adım ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyogram ile eşzamanlı SĞV sistolik basıncı hesaplanabilir, PH'nın fonksiyonel ve morfolojik sekelleri değerlendirilebilir ve PH'nın kardiyak sebepleri tanımlanabilir. PAH'daki sık ekokardiyografik bulgulara **Şekil 31'**de yer verilmiştir. Sol kalp yetersizliği veya ilerlemiş akciğer hastalığı gibi diğer olası etyolojilerin yokluğunda, hesaplanmış SĞV sistolik basıncının >40 mmHg hesaplanması, açıklanamayan dispnede genellikle hastanın daha fazla incelenmesini gerektirir. Ayrıca, SGA veya SĞV genişlenmesi veya intraventriküler septal düzleşme daha ileri incelemeyi tetikleyebilir. Ekokardiyografi PAH'a neden olmayan fakat spesifik teşhisi destekleyen, bir arada bulunan anormallikleri de tanımlayabilir.

TR'nin (triküspit regürjitasyonu) spektral Doppler profili, PH hastalarının değerlendirilmesinde söz edilen SĞV-SGA basınç gradiyentini ölçmek için yetersizdir (yaklaşık %10-25'de). Bu problem dikkate alındığında sallanmış salin kontrastının küçük miktarlarda intrave-



ŞEKİL 31. PAH'ın ekokardiyografik özellikleri: (A) Parasternal kısa eksen bakışı. (B) Apikal 4 boşluk bakışı. PAH'da sık ekokardiyografik bulgular: Sağ atriyal büyüme; sağ ventriküler büyüme; interventriküler septumun anormal şekli, düzleşmesi veya tersine dönmesi ve eksik dolmuş sol kalp boşlukları. SA-sol atriyum, SV-sol ventrikül, RA-sağ atriyum, SĞV-sağ ventrikül. (JACC 2009; 53: 1573-619).

nöz bolus yapılması ile spektral TR sinyali artırılabilir veya bu amaçla ticari olarak sağlanabilen ve SV endokardiyal kenarının görüntüsünü artırmak için kullanılan mikro-kabarcıklı kontrast ajanlar da tercih edilebilir. Kontrast ajanlar dopplerin artırılması için gereklidir; çok küçük miktarlarda ve ağır pulmoner vasküler hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu durumlarda sağ kalp boşluklarında genişleme veya septal düzleşme bulunması yükselmiş sağ kalp basınçlarını işaret eder.

Egzersiz Ekokardiyografi: Hemodinamikler çoğunlukla istirahatte ölçüldüğünden, egzersizde dispne bulunması, egzersizin-neden olduğu PH'nın araştırılması için egzersiz ekokardiyografi ile ilgilenilmeye yol açmıştır. Tekbaşına egzersizin neden olduğu PH'ya bakılarak herhangi bir tedaviye karar verilmemelidir.

Yeni teknikler: CT ve MR görüntüleme SĞV'nin kitlesi, volumları ve fonksiyonun ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH)'nin değerlendirilmesini dikkatle inceler.

PAH'ın beklenen MR markerleri; septal eğriliğin oranında değişme, SĞV ejeksiyon fraksiyonu, SĞV volumu, noninvazif ölçülen kardiyak indeks ve gecikmiş abartılı (hiper) artış (gadolinium kullanılarak artırılmış MR görüntüsünde ölçülür).

Sınıflama:

Olguların çoğunda PH semptomların (dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop veya ödem) değerlendirilmesi sırasında keşfedilmiştir. Ekokardiyografik kriterler ile şüphelenildiğinde, altta yatan ilişki veya sebep ele alınıp araştırılmalıdır. Başlangıçta, PH'nin PAH (Grup -1) ve non-PAH (Grup 2-5) sebepleri gözden geçirilmelidir. **Şekil 32'**deki algoritm, aynı zamanda **Tablo 4'**deki altta yatan sebebin uygun değerlendirilme gerçeğini yansıtır, hemodinamik patern de gereklidir.

Tanısal değerlendirme sırasında PH'ya sebep olan tedaviyi işaret eden etyolojiler gibi diğer bozuklukların dışlanması önemlidir. **Şekil 32'**deki değerlendirilenlerin çoğu kendiliğinden açıktır, CTEPH'nin dışlanmasına özel vurgu yapılması uygundur. Pulmoner emboli (PE) olgularının yaklaşık %3-4'ü trombus yoğun antikoagülasyona rağmen tam olarak çözülmemekte ve bunlar zamanla CTEPH gelişimine gitmektedir. Diğer taraftan en sonunda CTEPH teşhisi konanların yarısında PE hikayesi yoktur.

- Açıklanamayan dispne ve PH bulunanlarda CTEPH'nin dışlanması için seçilecek test radyonüklid perfüzyon taramasıdır. Normal veya çok düşük olasılık esasen CTEPH'yi dışlar ve yüksek olasılıklı tarama kanıtları pulmoner anjiyogram ile daha ileri değerlendirme gerektirir.

Tanısal olmayan taramalarda klinik karara ihtiyaç vardır (klinik şüphe ve altta yatan parenşimal akciğer hastalığının bulunmasına dayanan).

Günümüzde spiral veya PE protokol CT, uygun klinik tabloda akut PE'nin dışlanması için mükemmel görülmektedir (**Tablo 9**), CTEPH'nin dışlanmasında perfüzyon taramasına göre daha az duyarlıdır (ESC: TKD1, ESC: TKD2). PAH için altta yatan risk faktörleri bulunanlarda bile CTEPH'nin bertaraf edilmesi önemlidir (skleroderma spektrumundaki hastalıklar gibi, teşhisin tedavi karışıklığı önemlidir).

- **Tastik; tanıyı destekleme:** Doppler ekokardiyografi ve birlikte olan bulgular PH'yi işaret edebilir, sağ kalp kateterizasyonu (PVR'nin doğru değerlendirilmesi ile) teşhisin tastiklenmesi için gereklidir ve hemodinamik profili oldukça detaylı ve doğru olarak tanımlar.

İnvazif Hemodinamik Değerlendirme

PAH'tan şüphelenilen her hastada değerlendirilmesinde pulmoner hemodinamiklerin dikkatlice invazif olarak incelenmesi esastır.

Yükselmiş PA basıncına PH sebeplerinin çoğunda sebep pulmoner vasküler patoloji değildir.

- Örneğin; egzersiz, anemi, gebelik, sepsis, kardiyopulmoner sendrom veya tirotoksikozda PH sıklıkla yüksek transpulmoner akım ile olur. Bu durumlarda, pulmoner damar yatağı anatomik olarak normaldir ve PH kalp debisi normal düzeylere dönünce düzelir.
- PAH hastalarında "transpulmoner gradiyent" (oPAB - PKUB) anlamlı olarak yükselmiştir, fakat artmış kalp debisine bağlı yukarıdaki yükselmiş PAH örneğinde, sol kalp miyokardiyal veya valvular hastalığında yükselmemiştir. Pasif PH'ye sebep olan küçük bir hastalık alt grubunda orantısız PVR yüksekliği bulunabilir (PVR >3 Wood ünitesi ve transpulmoner gradiyent >20 mmHg: "Non-pulmoner arteriyel hipertansiyon"). Bu PH kronik sol kalp hastalığı veya kronik hipoksik durumlar ile ilişkilidir, alttaki hastalık durumuna göre (örneğin konjestif KY) biçimlendirilmiş optimal tedaviye rağmen sıklıkla klinik anlamlı PH kalır.
- Bu Komitenin görüşüne (ACCF/AHA-2009) göre: PAH'ın teşhis kriterlerine normal SV dolum basıncında basitçe yükselmiş oPAB tersine, PVR eklenmeli ve açıklanmalıdır. PVR PAH için daha sağlam bir kriterdir, çünkü transpulmoner gradiyent ve kalp debisinin etkisinden yansır ve sadece prekapiller pulmoner dolaşımda obstrüksiyon olursa yükselir.
- PVR'nin yükselmiş oPAB'li hastalarda uygulanması faydalıdır. PVR pulmoner vasküler hastalığa bağlı PH'den (yükselmiş PAB ve PVR) pasif PH'ı (yükselmiş PAB, normal PVR) ayırt eder.
- Tanımında, PAB ve PVR'nin ikisinde PAH'de yükselir
- PVR SV hastalığı (bazılarında pasif PH'ya ek olarak

pulmoner arter hastalığı elementi de vardır) veya kapak hastalığında da yükselir.

- Akciğer hastalığı, tromboembolik hastalık, SV hastalığı veya kapak hastalığı dışlandıktan sonra PAH'ın teşhisi için gerekli kriter: oPAB >25 mmHg ve PVR >3 Wood ünitesidir.

Bu durum büyük olasılıkla esasen PAH teşhisinin doğruluğunu tesbit etmek için invazif hemodinamik çalışmaya sebep olur.

Komite noninvazif ekokardiyografik hesaplanan PAB'ye fazla güvenilmemesine dikkat çekmiştir.

Genel kardiyoloji hasta topluluğu düşünüldüğünde PAB gerçek pulmoner vasküler hastalığa göre sol kalp hastalığında sistolik veya diyastolik disfonksiyona bağlı daha sık yükselir.

Sağ Kalp Kateterizasyonu

PAH olduğundan şüphelenilen bazı hastalarda başlangıçta kateterizasyon gerekmez.

Noninvazif değerlendirmeden sonra halen PAH olduğundan şüphelenilen tüm hastalar tedavi başlama- dan önce sağ kalp kateterizasyonuna (SĞKK) gitmelidir. Sağ kalp kateterizasyonunun kullanımı sağlanan verilerin doğruluğu ve tamlığına (eksiksiz) bağlıdır.

Bu tanısal algoritmada düzen, sağ kalp kateterizasyonu seçeneği non-invazif taramadan sonra "muhtemel PAH hastası" düşünülenlere saklanmaktadır; girişim PAB'ın ölçülmesi ve PVR'nin hesaplanmasını ve vazodilatör testinin yapılmasına imkan sağlar. SĞKK, PH hemodinamiklerinin değerlendirilmesinde "altın standarttır", çoğunlukla ölçümler dinlenimde yapılır ve hemodinamik bozukluğun gerçek yaygınlığını yansıtabilir. Egzersiz SĞKK'nin teknik olarak yapılması ve yorumlanması güçtür, rutin olarak kullanılmamaktadır.

Optimal İnvazif Değerlendirilmenin Komponentleri

- Kateter laboratuvarında PAH'ın titiz teşhisine pulmoner vaskülatürün birkaç segmentinin balon kateter ile Swan-Ganz uç basınçlarının bakılması (wedging) dahil edilmelidir. Uç basıncının (PKUB) ölçümü, pulmoner ven obstrüksiyonu yokluğunda yaklaşık sol atriyum basıncını verir ve sol kalp hastalığına bağlı PH'yı bertaraf edebilir; uç basınç pulmoner non-okluzif hastalıkta bazı segmentlerde normal olabilir.
- Uç basınç spontan solunum siklusunun ekspirasyon sonunda ölçülmelidir. Şayet optimal basınç eğrisi sağlanamıyor veya uç basınç eğrisinin doğruluğu hakkında herhangi bir soru varsa, SV diyastol-sonu basıncı bakılmalıdır. PKUB'nin doğru ölçülmediği durumda sol kalp hastalığı olasılığında (ortopne semptomları veya ilişkili risk faktörleri ile) direk SV diyastol-sonu basıncının bakılması tavsiye edilmektedir.

- Termodilüsyon kalp debisi, üç kez ölçümde sonuç tutarlı ise PAH hastaları için yeterlidir, ciddi-olmayan intrakardiyak şant ve triküspit regürjitasyonu yok ise sağlanmalıdır.

Düşük kalp debisi ve triküspit regürjitasyonu bulunsa dahi, termodilüsyon tekniği ile Fick tekniğinin iyi korele olduğunu gösteren veriler vardır. PAH'da triküspit regürjitasyonu seyrek olduğundan kalp debisinin Fick ile belirlenmesi gerekebilir.

Fick ölçümü ile ilgili olası hata farzedilen ve doğru ölçülmeyen oksijen tüketimi dahil ve kalp debisi ölçümü güvenilir değilse, PVR'nin hesaplanabilirliği ve akut vazodilatör testin yorumu bozulur.

Pulmoner Arter Basıncında Spontan Değişkenlik

SKK sırasında vasküler basınç ölçümleri ventilasyondan etkilenir, hemodinamik değişkenlerin yorumunda iki yol düşünülmelidir: (1) PAB ve akımda soluma sırasında meydana gelen fazik, dinamik değişimler fonksiyoneldir. (2) Daha büyük kısmen yapay basınç sallanması egzersiz, hiperventilasyon, valsava, kronik akciğer hastalığında olabilir.

İnspirasyon, intratorasik basınçta normal düşmeye sebep olur, PAB'ı atmosferik basınca göre rölatif hafifce düşürür ve sağ kalbe venöz dönüşü artırır, sonuçta pulmoner kan akımı artar.

Pasif dışarı soluk verme ile intratorasik basınç atmosferik basınca yaklaşır. Bu etkiler normal kişilerde küçüktür, destekli ventilasyon sırasında akciğer hastalığında önem kazanabilir.

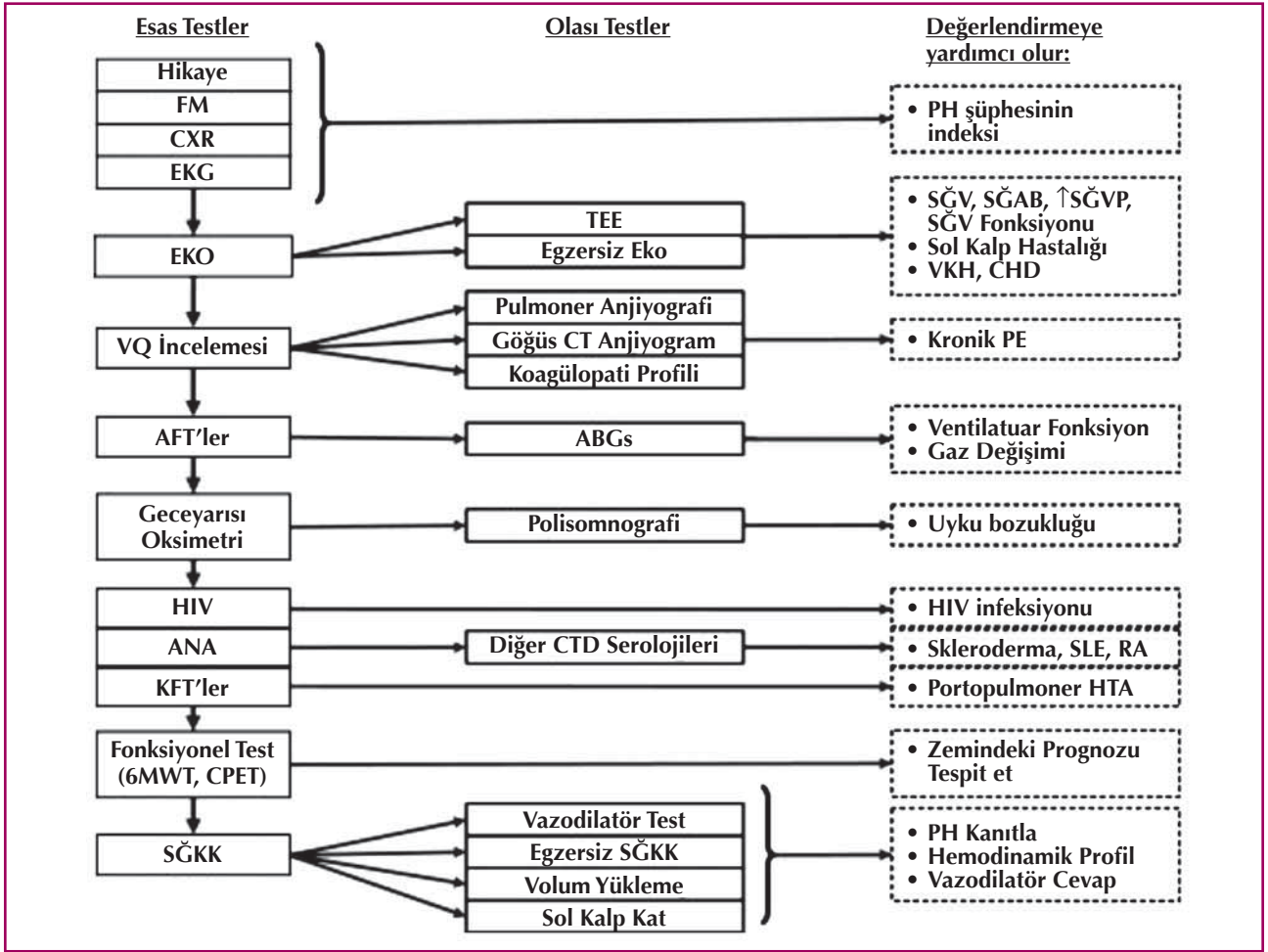
- 2-3 solunum siklusunda, soluk vermenin sonunda intratorasik basınç atmosferik basınca yakinken değişkenlik azalabilir.

Akut Vazodilatör Test

- PAH tanısal değerlendirilmesinde vazodilatör test mantığı 2 faktöre dayanmaktadır: (1) Akut vazodilatör cevaplılık daha iyi prognozu olan hastaları tanımlar. (2) Cevap verenlerin, oral KKB'ye (kalsiyum kanal blokerleri) sürekli faydalı cevap verme olasılığı daha yüksektir ve bunlar çok pahalı olmayan bu ilaçlar ile tedavi edilmelidir.

PAH için ideal vazodilatör pulmoner dolaşım için selektif olan ve etkisi hızla başlayıp kaybolandır. Akut vazodilatör test genellikle iNO (inhale edilen Nitrikoksit), intravenöz epoprostenol veya iv. Adenozin kullanılarak yapılmaktadır.

Bununla birlikte, vazodilatör seçimi için kanıt- dayalı bir kılavuz yoktur. Buradaki uzmanların fikir birliği tercih ettikleri vazodilatör iNO'dur, aynı zamanda iv Adenozin ve iv epoprostenol kabul edilen alternatiflerdir (Tablo 10).



ŞEKİL 32. Pulmoner hipertansiyonunun (PH) değerlendirilmesi için kılavuzu. FM: Fizik muayene, CXR: Göğüs radyogramı, V/Q: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, AFT: Akciğer fonksiyon testleri, KFT: Karaciğer fonksiyon testleri, 6MWT: 6 dakika yürüme mesafesi, ACBGs: Arteriyel kan gazları, CPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi, CT: Kompüterize tomografi, CTD: Konnektif doku hastalığı, HTA: Hipertansiyon, PE: Pulmoner embolizm, RA: Romatoid artrit, SĞAB: Sağ atriyal büyüme, SĞKK: Sağ kalp kateterizasyonu, SĞVB: Sağ ventrikül genişlemesi, TEE: Transözefajeyal ekokardiyografi, VKH: Valvüler kalp hastalığı, Kat: Kateterizasyon, CHD: Konjenital kalp hastalığı, SĞVSP: Sağ ventrikül sistolik basınç, SĞV: Sağ ventrikül. (JACC 2009; 53: 1573- 619)

iNO'nun pratikte kullanılan dozu: 5 dakikada 20-40 ppm. iNO sırasında tekrarlayan hemodinamik ölçümler alınmalıdır ve test ondan sonra sonlandırılabilir.

- PAH hastalarında etkinlik ve güvenliği tesis edilmediğinden KKB, nitroprussid, nitroglicerinin akut vazodilatör test için kullanılmamalıdır.

PAH'de Akut Vazodilatör Teste Cevap Verenlerin Tanımı

"Pozitif" cevabın tanımı tartışmalıdır. "Pozitif" cevap tanımı için kullanılan: iv epoprestenol veya iNO sonrası PAB ve PVR'de %20 düşüştür. Buna karşılık akut cevap verenlerin yaklaşık yarısı (70 hastanın 68'i total IPAHLıların %6.8'inin) uzun-dönem KKB tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (Eur Respir J. 2006; 28: 1195- 203).

- Lojistik regresyon analizinde uzun-dönem KKB tedavisinin başarısı ile ilişkili akut vazodilatasyon sırasında elde edilen tanımlanmış değişkenler: PAB'de <37 mmHg azalma, mPAB'de %312'den fazla düşme, PVR'de < 6.7 Wood azalma ve PVR'de >%45 düşme.

- ESC ve ACCP kılavuzunun vazodilatör teste akut cevap tanımlaması için önerisi: Kalp debisinde düşme olmadan, oPAB'nin en az 10 mmHg mutlak değeri <40 mmHg'ye kadar düşmesi (Eur Heart J 2004; 25: 2243-78/Chest 2007;131: 1917-28).

Ancak bu kriterin, uzun-dönem KKB'ye cevabı olabilen tüm hastaları yakalamakta duyarlılığı yetersizdir.

Ancak, bu tedaviden fayda görmesi olası olmayan ve diğer tedavilerin uygun olduğu hastaları tanımla-

makta spesifikliği yeterlidir. oPAB <40 mmHg hastalarda tavsiye yapmak için veri yoktur. Bu hastalardaki olay oPAB'de normal kalp debisi çerçevesinde oPAB'de önemli (<%20) düşmedir. Bunlarda KKB kullanımı ve klinik cevabın değerlendirilmesi mantıklı bir yaklaşımdır.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Altgruplarında Vazodilatör Test

IPAH'dan gelen prognozun belirlenmesinde en iyi veriler akut vazodilatör testin kullanımını desteklemektedir. Birlikte SV hastalığı bulunanlarda dikkat edilmelidir ve sol kalp hastalığına bağlı stabil KY'de pulmoner ödemdeki gibi ve vezonokluziv hastalıkta INO ve apopostenola cevap bildirilmiştir. Oldukça selektif arteriyel vazodilatöre cevap olası kapiller yatağın vazodilatasyonu ve taşması ile ilişkilidir.

Özet

Optimal tedavi stratejilerini belirlemek hastalığın hemodinamik ciddiyeti, tanısal kategoriler ve birlikteki bulgulara bağlıdır.

PH'nın tanısal değerlendirilmesinde aşağıdaki noktalar tavsiye edilmektedir:

1. Predispozan risk faktörleri olan belirli kişiler, PH için tanısal değerlendirmeye alınmayı hak etmektedir.
2. Hikaye, risk faktörü değerlendirmesi, fizik muayene, göğüs radyogramı ve EKG ile PH'dan şüphelenilen hastalara daha ileri değerlendirme hakkı tanınmalıdır.
3. PH şüphelenilen hastalarda ilk değerlendirmede en uygun tanısal çalışma Doppler ekokardiyogramdır.
4. PH'nın diğer etyolojilerinin (CTEPH gibi) incelenmesi tüm örneklerde uygundur (**Şekil 32**).
5. PAH'ın teşhisinin tam SKK ile tastiklenmesi gerekir. PAH'ın hemodinamik tanımı oPAB: >25 mmHg, PKUB/SAB/SV diyastol-sonu basıncı = ≤15 mmHg, ve PVR: >3 Wood ünitesi.
6. Tüm IPAH hastalarına akut, uzun-dönem KKB tedavisine olası aday olabileceği düşünülenlere vazodilatör test yapılmalıdır. Kronik KKB tedavisi düşünülmeyen IPAH hastaları gibi klinik sağ kalp yetersizliği veya hemodinamik instabilite hastalarının akut vazodilatör teste gitmesi gerekmez.
7. Akut vazodilatör test bu ilaçları kullanmayı ve sonuçlarını yorumlamayı bilen deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.
8. KKB ile uzun dönem tedaviye başlamak için akut cevabın tanımı, kalp debisi düşmeksizin oPAB'de en az 10 mmHg düşüş ve mutlak PAB'nin <40 mmHg olmasıdır. Bununla birlikte bu uyulması zor tanımlama KKB ile uzun dönemde etkin tedavi edilebilen birkaç hastayı yanlış sınıflandırabilir, ancak oral KKB'den fayda görmesi çok az olası olanları da gü-

ven ile tanımlayabilir, böylece çok büyük derecede emniyet sağlar.

9. IPAH'tan başka durumlara bağlı PAH'ta oral KKB'ye uzun dönemde cevap çok düşük orandadır. Bununla göre, bu hastalarda akut test ile ilerleme kararı bireyselleştirilmelidir.
10. Sol kalp basınçları anlamlı yükselmiş hastalarda akut vazodilatör test indike değildir, zararlı olabilir.

Kanıt-Dayalı Tedavi Algoritmi

PAH tedavisi geçen dekadta geliştirilmiştir. Tedavi algoritmi ESC ve PH III. Dünya sempozyumunda (İtalya, Venice, 2003) formüle edilmiştir. Özellikle, bu algorithme esas alınan klinik veriler konnektif doku ve anoreksijenlerle ilişkili PAH ve IPAH hastalarından iletilmiştir.

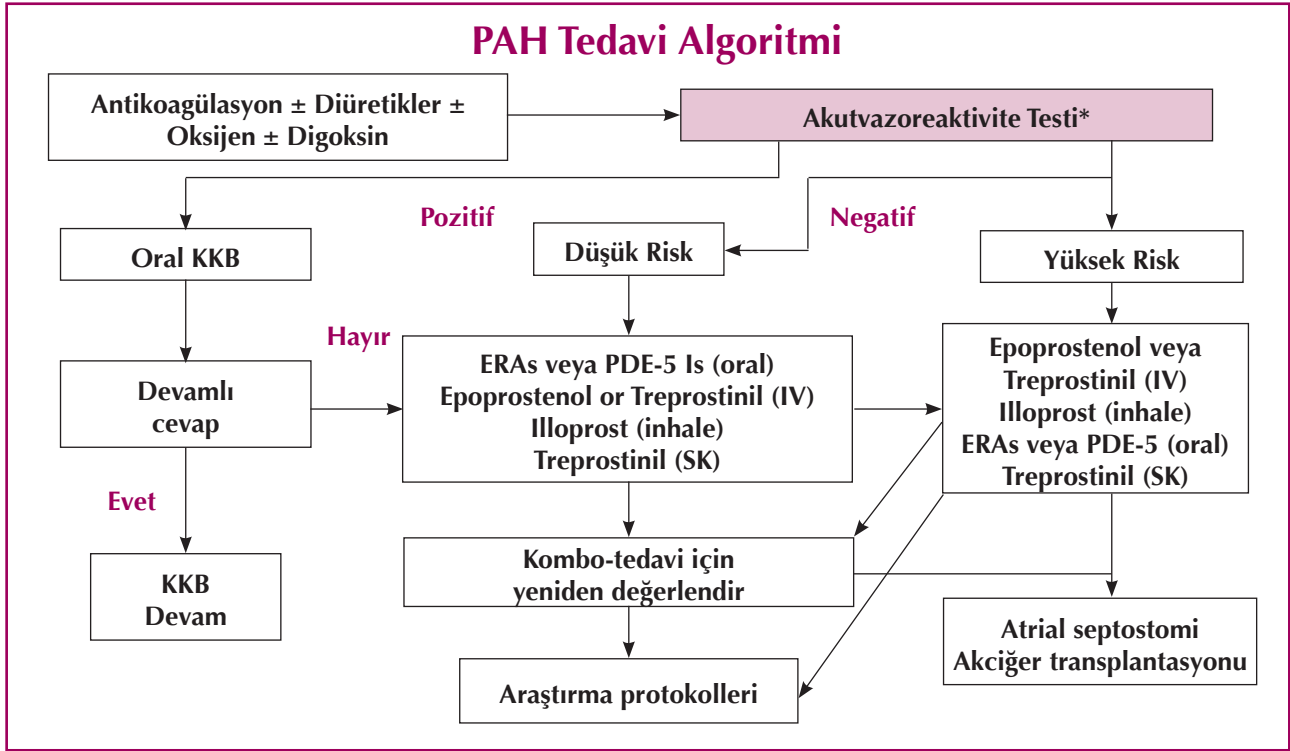
PAH hastalarında tedavi hedefleri birkaç tanedir: Hastanın semptomlarının (dispne ağırlıkta) düzelmesi; fonksiyonel kapasitenin artırılması (6 dakika yürüme mesafesi veya kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen) tedavinin amaçlarıdır. PAH'ta ciddi hemodinamik bozuklukta PAB'nin düşürülüp kalp debisinin normalleştirilmesi de tedavinin önemli hedeflerindendir. Diğer önemli hedef hastalığın progresyonunun geriye döndürülmesi veya en azından önlenmesidir; bu yaklaşım daha yoğun tedavi hastane yatışı ve akciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltır. Kısacası sonunda sağkalım düzeltilmeye çalışılmaktadır.

Genel Ölçüler

Egzersiz tavsiyesi ile ilgili kısıtlı veriler vardır. Tolere edilebiliyorsa yürüme gibi derecelendirilmiş düşük düzeyli aerobik egzersiz teşvik edilmiştir.

Medikal tedavi ile stabil hastalığın hedeflendiği hastalarda yoğun egzersiz eğitimi ile 15 hafta sonra 6-dakika yürüme testi ile yaşam kalitesi, fonksiyonel sınıfı ve zirve oksijen tüketiminin düzeldiği gösterilmiştir.

- Hastaların ağır fiziksel egzersiz veya izometrik (sabit dirence karşı zorlama) egzersizden kaçınması tavsiye edilmiştir. Bu egzersiz senkopa neden olabilir. Yüksek yerlere çıkmanın hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona katkısı olabilir ve iyi tolere edilemiyebilir.
- Benzer şekilde bazı hastalara ticari uçaklarla seyahat sırasında oksijen gerekebilir.
- Uçuş öncesi pulse-oksimetri satürasyonu <%92 bulunanlara oksijen desteği verilmelidir.
- Özellikle sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda volem durumunun tedavisinde diyetle sodyum kısıtlanması (<2.400 mg/gün) önemlidir, tavsiye edilmiştir.
- İnfluenza ve pnömokokal pnömoniye karşı rutin aşılanma tavsiye edilmiştir.
- Gebelik, doğum ve lohusalık döneminde hemodi-



ŞEKİL 33. PAH'ın tedavi algoritmi. Kontraindikasyonu olmayan tüm hastalar ile IPAH'da tavsiye edilmiştir.

Sağ kalp yetersizliğinin tedavisinde diüretikler kullanılır.

Oksijen, oksijen saturasyonunu >90 sürdürmek için tavsiye edilir. **Akut vazodilatör testi**, uzun dönem KKKB tedavisine aday olabilecek tüm IPAH hastalarına tavsiye edilmelidir. IPAH'dan başka durumlara bağlı PAH hastalarının, oral KKB'lere uzun-dönem cevabı çok düşüktür, bu hastalarda akut vazodilatör testin cevabının bireyselleştirilmesi gerekir.

Hemodinamik anstabil hastalar ve sağ kalp yetersizliğinde KKB tedavisi düşünülmemelidir, akut vazodilatör teste gidilmemelidir. KKB'ler, sadece akut vazodilatör testi pozitif olanlarda indikedir akut vazodilatör testi pozitif olmayanlarda klinik değerlendirmesinin temelinde düşük risk de düşünülmelidir (Tablo 10)*.

- ERA veya PDE-5 ile oral tedavi, birinci sıradaki oral tedavi tavsiyesi olabilir. Şayet oral rejimler uygun değilse, hastanın profil ve her tedavinin yan etkileri ve riskine göre diğer tedavilerin düşünülmesi gerekir.

Klinik değerlendirmeye göre yüksek riskli düşünülenlerde İV prostasiklin (eprostenol veya treprostinil) birinci sıradaki tedavi olması önerilir.

- Şayet hasta devamlı İV tedaviye aday değilse, diğer tedaviler hastanın profili ve her tedavinin yan etkileri ve riskine göre düşünülebilir. Epoprostenol, IPAH'ta egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve sağkalımı (bilinen tek ilaç) düzeltir ve kritik düzeyde hasta olgularda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Treprostinil İV devamlı infüzyon hem de subkutan kullanılır, Illoprost prostasiklin analogudur, günde 6 defa (adapte-edilmiş) aerosollaştırılmış olarak kullanılır.

- Endotelin reseptör antagonistleri oral tedavilerdir, PAH'da egzersiz kapasitesini düzeltir. Karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak sonsuza kadar yakından izlenmelidir. Fosfodiesteraz inhibitörleri de egzersiz kapasitesini düzeltir. Başlangıçta tekli-tedaviye yeterli cevap vermeyenlerde düşünülmelidir. Optimal medikal tedaviye rağmen kötüleşen hastalar için transplantasyon zamanı ve septostomi seçeneği saklanmalıdır (JACC 2009; 53: 1573-619).

namik oynamalar öldürücü olabilir (maternal mortalite %30-50).

- Günümüz kılavuzları: PAH'lı kadınlarda gebeliğin önlenmesi veya erken belirlenmesini tavsiye eder. Çocuk doğurma potansiyeli olan PAH'lı kadınlarda doğum-kontrol metodlarının tartışılması önemlidir. Ancak tercih edilecek yöntem bilinmemektedir. Östrojen ihtiva eden kontraseptifler venöz tromboembolizm riskini artırabilir. Düşük-dozlu preparatların antikoagülasyonla (warfarin) birlikte kullanımı makul

bir seçenektir. Cerrahi sterilasyon ve mekanik engel-metodları da alternatiflerdir.

Tedavinin Geçmişi

Warfarin ve antikoagülasyon ile sağkalımın düzeldiği gözlenmiştir.

- IPAH'da INR ile titre edilen (1.5-2.5) warfarin ile antikoagülasyon, intravenöz tedavisi devam eden ilerlemiş hastalığı olanlarda, kontraindikasyonlar bulunmuyorsa antikoagülasyon önerilmiştir.

- Diüretikler sağ ventrikül volum yükünün (sıklıkla yükselmiş juguler basınç, alt ekstremitte ödemi ve asit ile ortaya çıkan) tedavisi için indikedir. Bazı durumlarda iv. Diüretik gereklidir. Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.
- Hipoksi güçlü pulmoner vazokonstriktör olduğundan, bazı uzmanlar oksijen saturasyonunu %90 üzerinde tutmak için oksijen desteği tavsiye etmektedir.
- Digoksin sağ kalp yetersizliği ve düşük kalp debisi ile atrial aritmilerde bazen kullanılır.

Kalsiyum kanal blokerleri: Akut vazodilatör cevap alınan (oPAB $\geq$ 10 mmHg, mPAB: $\leq$ 40 mmHg) hastalarda KKB ile tedavi edilebilir.

- Şayet hasta akut cevabı tanımlayan kriterlere uyuyor ve KKB tedavisi ile fonksiyonel sınıf I veya II düzelmiyorsa, hasta kronik cevap veren olarak düşünülmemelidir. Alternatif ve ilave PAH tedavileri kullanılmalıdır.
- Uzun-etki süreli nifedipin, diltiazem veya amlodipin en sık kullanılan KKB'lerdir. Verapamil negatif inotropik potansiyelinden dolayı yasaklanmalıdır.

Prostanoidler: Prostanoidlerin verilmesi PAH tedavisinin özüdür. Eporostenol, treprostininil ve iloprost piyasada bulunan prostanoidlerdir.

Endotelin reseptör antagonistleri: Endotelin-1 vazokonstriktör ve PAH gelişimine katkı sağlayabilen düz kas mitojenidir. Endotelin reseptör blokajı ile PAH tedavisi, endotelinin patojenik kanıtlarının desteğine göre umut verici yaklaşımdır. Bosentan, Sitaxsentan. Ambri-sentan bu grubun mevcut ajanlarıdır.

Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

CTEPH, pulmoner arteriyel sistemde tromboembolinin sebep olduğu yükselmiş PAB (>25 mmHg) olarak tanımlanmaktadır.

Başka bir venöz tromboembolizm hikayesi olmayan fakat akut PE bulunanlarda CTEPH'nin toplanmış insidensi; akut PE'den 6 ay sonra %1.0, 1 yıl sonra %3.1, 2 yıl sonra %3.8 bildirilmiştir; bu hastalığın sıklığı eskiden zannedildiğinden daha fazladır.

Günümüzde kabul edilen patogenetik mekanizması; derin ven trombozu ve PE'den sonra yavaşça organize olmuş tromboemboli oluşması. Antifosfolipid antikolları ve yükselmiş faktör -VIII düzeyleri hariç (yaklaşık hastaların %10'da) pulmoner endotelyumun koagülasyon veya ibrinolitik yolundaki durumu çağrıştıran anormallikler tanımlanmamıştır.

- Splenektomi, ventrikülo-atriyal şant, infekte intravenöz yol ve kronik inflamatuvar durumlar CTEPH'nin bağımsız risk faktörleri olabilir.

Pulmoner arteriopatının ortaya çıkardığı pulmoner mikrovasküler değişiklikler hastalığın progresyonuna katkı sağlar.

- Anlamli distal hastalığın mekanizmaları: (1) Küçük altsegmenter elastik arterlerin obstrüksiyonu. (2) Distali nonobstrüktif pulmoner damar sistemine giden küçük msküler arter ve arteriollerin klasik arteriopatisi. (3) Distali total veya kısmen tıkanmış obstrüktif pulmoner damar sistemine giden küçük msküler arter ve arteriollerin pulmoner arteriopatisi.

Tıkanmış ve tıkanmamış pulmoner damarların distal pulmoner vaskülopatisi tipik olarak IPAH düşündüren lezyonlar ile karakterizedir (pleksiform lezyonlar dahil).

CTEPH'nin CT bulguları minimal olabilir fakat olası CTEPH ortamında ventilasyon-perfüzyon taraması her zaman düşünülmelidir.

Normal perfüzyon veya çoklu, küçük, subsegmenter defektlerin bulunması IPAH veya küçük-damar PH'nin bir başka şeklini tanımlayabilir, daha mantıklı olarak, bir veya daha fazla gelişmiş güzel segmenter veya büyük defektler genellikle CTEPH'yi gösterir.

Nadiren pulmoner veno-oklüziv hastalık, pulmoner kapiller hemanjiomatozis, fibroze mediyastinit, pulmoner vaskülit veya pulmoner arter sarkomasında çoklu benzer defektler görülebilir.

- CTEPH'nin CT veya anjiyografik kanıtları: Keseleşme, ağlar veya bandlar ile poststenotik dilatasyon, intimal düzensizlikler, bidenbire daralma, total oklüzyon birlikte olur veya olmaz. Pulmoner anjiyografi birçok yıldan beri teşhisin kanıtlanmasında yaklaşımın "köşe taşıdır" ve "ameliyat olabilir" indikasyonunu verir.

Cerrahi ve İnvazif Tedavi

- PTE (pulmoner tromboendarrektomi) potansiyel olarak iyileştiricidir, önemli oranda hastaya yapılamamaktadır. Cerrahi başarı operatörün deneyimine ve dikkatli hasta seçimine bağlıdır. PTE dışındaki invazif yaklaşımlar günümüzde kısıtlıdır. Olası alternatifler: Akciğer transplantasyonu ve balon pulmoner dilatasyon (anjiyoplasti).
- PTE öncesi inferiyör vena kavaya filtre yerleştirilmesi büyük merkezlerde standarttır.

Medikal Tedavi

PAH'daki gibi indike ise diüretik ve oksijen kullanılır. Ömürboyu antikoagülasyon verilir.

Bosentan ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre PVR'nin düştüğü fakat 6 dakika yürüme testinin değişmediği gösterilmiştir.

Farmakolojik tedavi 4 durumunda faydalı olabilir:

1. PTE muhtemelen anlamlı distal hastalığa bağlı olma-

diğında, medikal tedavi tek seçenek olabilir, çok ağır hastalarda transplant düşünülmelidir.

2. Hemodinamiği oldukça kötü yüksek-riskli hastalarda, intravenöz epoprostenol tedavi amaçlı PTEye köprü olarak düşünülebilir. Bu hastaların fonksiyonel sınıf –IV semptomları vardır, oPAB <50 mmHg, Kİ <2.0/L/dk/m² ve PVR >1, 000 dyn.s. cm⁻⁵. Bu yaklaşım cerrahi başarıyı düzelttebildiği müddet medikal tedavi PTE'yi geciktirmemelidir.
3. PE'den sonra devamlı PH'de (%10-15) ve anlamlı distal patolojisi olanlarda, medikal tedavi düşünülmelidir.
4. Son olarak, anlamlı komorbiditeye bağlı cerrahi kontrindike ise medikal tedavi düşünülebilir.

Postoperatif Pulmoner Hipertansiyon

PH, kalp cerrahisi ile SV dolum basınçları normal veya normale-yakın düzeylere başarılı şekilde düşürülse dahi devam edebilir. Bu durumda PAH-spesifik tedavinin başlanması düşünülebilir. Sol-kalp dolum basınçlarının normalleştiğinden emin olmak için bu tedaviye başlamadan önce tam sağ kalp kateterizasyonu yapılması tavsiye edilebilir.

Kalp cerrahisinden sonra "*De novo*" PH oldukça enderdir.

PH ile SĞV yetersizliği olan/olmayanlarda cerrahi sırasında ve sonrasında uygulanan birçok tedavi stratejisi vardır.

Kalp cerrahisine giden hastalarda (ACBG, kapak replasmanı ve tamiri, mekanik yardımcı cihaz, kalp transplantasyonu) NO inhalasyonu (doz; 20 ppm, ortalama 36 saat), pulmoner ve sistemik basınçları ve kardiyak indeksi düzeltilmiştir.

Dengeli olarak, NO inhalasyonu, kalp cerrahisinden sonra PH'nın etkili kısa dönem tedavi stratejisidir.

Prostasiklin inhalasyonu da kapak cerrahisi sonrası PH hastalarında kullanılmıştır.

NO ve prostasiklinin herikisi de iv. Nitroprussiden etkilili ve daha iyi tolere edilir. İloprost PH ve SĞV yetersizliği hastalarında transplantasyon sırası ve sonrasında başarı ile kullanılmıştır. Kalp cerrahisine giden ve intraoperatif PH gelişenlerde nazogastrik tüpten verilen sildenafilin faydalı hemodinamik etkileri bildirilmiştir.

Kardiyak cerrahi sonrasında daha inatçı PH'de oral PAH tedavisi düşünülebilir. İntravenöz ve inhale şeklindeki PAH tedavisinden çıkmak için oral sildenafil yardımcı olabilir. Bu kullanım için Bosentan için indikasyon yoktur (klinik rapor olmadığından).

Tavsiyelerin Özetleri

1. PH hastası, pulmoner venöz hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı ile hipoksemi, ve/veya pulmoner embolizmin hastalığın patogeneziindeki rolünü açıklamak için tanusal değerlendirmeye gitmesi gerekir.

Bununla ilgili olarak; sağ kalp kateterizasyonu, akciğer fonksiyonu, arteriyel oksijen saturasyonunun (dinlenimde, aktivite ile ve geceleyin) belirlenmesi ve ventilasyon-perfüzyon taraması (V/Q) bu hastaların değerlendirilmesi için zorunludur.

2. Pulmoner venöz hipertansiyon ile ilişkili PH hastasında, PAH-spesifik tedavinin sağlanması için düşünülebilir (aşağıdaki durumlarda):
 - a. Pulmoner venöz hipertansiyonun sebebi önce optimal tedavi edilmeli; ve
 - b. PKUB normal veya minimal yükselmiş; ve
 - c. Transpulmoner gradiyent (TPG) ve PVR anlamlı yükselmiş; ve
 - d. Hastanın semptomları PAH- spesifik tedavinin klinik fayda verebileceğini işaret ediyor.

Bu hastaların PAH-spesifik tedavi ile tedavisi büyük dikkat altında yapılmalıdır, tedavi sonucunda sıvı retansiyonu, sol-kalp dolum basınçları yükselebilir ve sonucunda pulmoner ve klinik kötüleşme olabilir. Bu hastaların nasıl ve tedavi edilip/edilmeyeceğine bireysel özelliklere göre uzmanlaşmış PH tedavi merkezlerinde karar verilmelidir.

3. PH kronik akciğer hastalığı ve hipoksemi ile ilişkili hastada, PAH- spesifik tedavinin sağlanması düşünülebilir (aşağıdaki durumlarda):
 - a. Kronik akciğer hastası ve hipoksemi önce optimal olarak tedavi edilir; ve
 - b. TPG ve PVR anlamlı yükselmiş; ve
 - c. Hastanın semptomları PAH-spesifik tedavinin klinik fayda verebileceğini gösteriyorsa.

Bu hastaların PAH-spesifik tedavisi dikkatli verilmelidir, bu tedavi sonucunda hipoksemi kötüleşebilir ve klinik bozulabilir. Bu hastaların nasıl ve tedavi edilip/edilmeyeceğine deneyimli PH merkezlerinde bireysel esaslara göre karar verilmelidir.

4. Kronik tromboembolik PH hastalarına PAH-spesifik tedavinin sağlanması düşünülebilir (aşağıdaki durumlarda):
 - a. Antikoagulasyon dahil (verilmişse) uygun sekonder korunma ölçülerinde planlanabilir; ve
 - b. PTE yapılabilir veya indike değildir; ve
 - c. TPG ve PVR anlamlı yükselmiş; ve
 - d. Hastanın semptomları PAH-spesifik tedavinin klinik fayda getirebileceğini ima ediyorsa

Bu hastaların nasıl ve tedavi edilip/edilmeyeceğine deneyimli PH merkezlerinde bireysel esaslara göre karar verilmelidir.

5. Kalp cerrahisinden sonra PH hastalarına PAH-spesifik tedavinin sağlanması düşünülebilir:
 - a. Cerrahi ile birlikte medikal tedavi alttaki kalp hastalığının optimal tedavisini sağlar ve

- b.** Normal veya minimal yükselmiş PKUB sonucunda cerrahi ve birlikte medikal tedavi **ve**
- c.** TPG ve PVR anlamlı yükselmiş kalır **ve**
- d.** Hastanın klinik durumu PAH-spesifik tedavi klinik fayda klinik fayda verebileceğini gösteriyorsa.

Bu hastaların nasıl ve tedavi edilip/edilme-yeceğine deneyimli PH merkezlerinde bireysel esaslara göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rubenfire M, Bayram M, Hector-Word Z. Puolmonary hypertension in critical care setting. Clasification, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Critical care clinics 2007;23: 801-35.
2. NaguyenTN, Hu D, Kim MH, Grines CL. Management of complex cardiovascular problems. Blackwell Futura. 2007. p.191-219.
3. Rosenow EC, Harison CE. Congestive heart failure masquerading as primary pulmonary disease. Chest. 1970 58: 28- 36.
4. Geppert E, Genblach BK. The pulmonary manifestation of left heart failure. Chest 2004;125: 669-682
5. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004 ;126;35-62
6. Rubin JL. Pulmonary arterial hypertension. JACC 2008;51: 1527-38
7. ACCF/ AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. JACC 2009;53: 1573-619

Uyku Apnesi Bozukluğu ve Kalp Yetersizliği

Prof. Dr. Rasim Enar

Uyku-apnesi bozukluğu (UAB) prevalansı kardiyovasküler hastalığı kanıtlananlarda yüksektir.

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) ABD’de 15 milyon erişkini etkilediği hesaplanmıştır. Bu hastaların büyük bölümünde birlikte hipertansiyon ile koroner arter hastalığı, inme ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda bulunmuştur. Santral uyku- apnesi (SUA) ise esasen KY hastalarında meydana gelir.

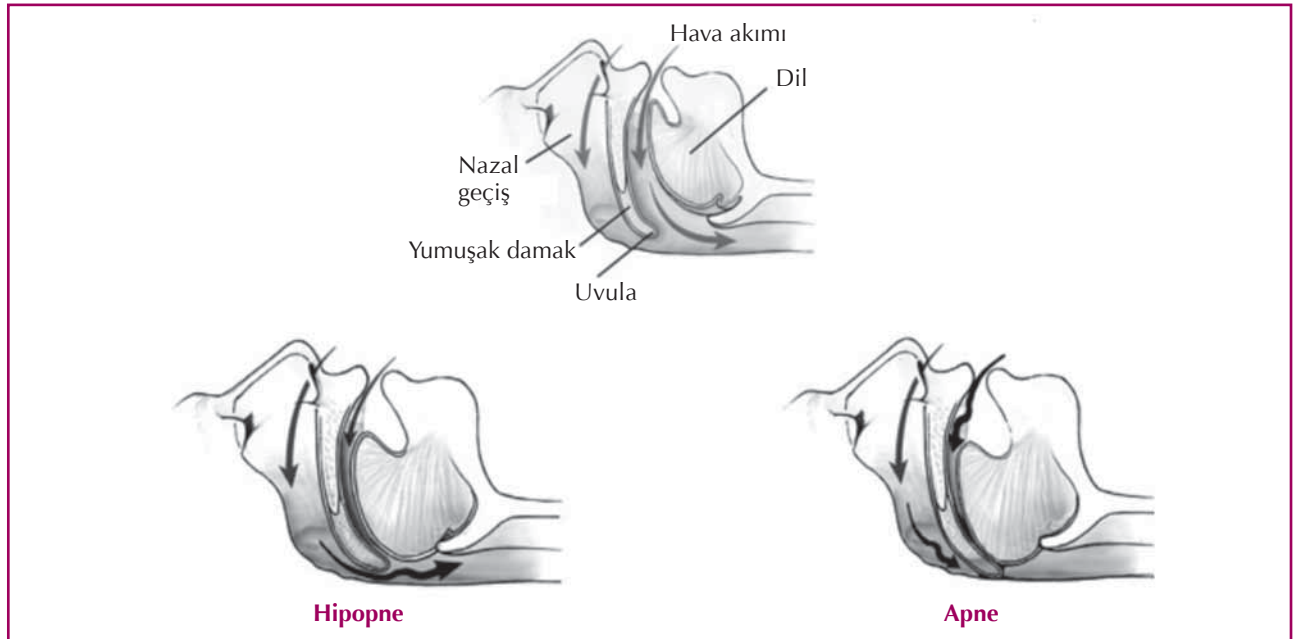
OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ (OUA)¹⁻⁵

Farengeal havayolunun kollapsı sonucunda uyku sırasında ventilasyona tekrarlayan aralar verilmesi (**Tablo 3**). Obstrüktif Apne’de, devam eden ventilatuar efor ile birlikte, solunuma ≥ 10 saniye ara verilir. Obstrüktif hipopne artmıştır, fakat tamamen kesilmemiştir, klinik

tablo oksijen satürasyonunda düşme veya yükselme ile birlikte.

OUA’nın teşhisi, hastanın apne-hipopne indeksi (AHİ; uykuda saatteki apne ve hipopne sayısı) >5 ve gün içerisinde aşırı uyku hali bulunduğunda kabul edilmektedir (**Şekil 1, Tablo 1**). Hipopneye oksihemoglobinde satürasyonu $\geq 4\%$ eşlik eder (**Tablo 3**).

OSA’da faringeal kollaps (katlanma) dilin arkası, uvula, ve yumuşak damak veya bu yapıların kombinasyonu ile olmaktadır. Laringeal havayolunun bu bölümü (posterior nazal septumdan – epiglotise kadar) rölatif az kemikli veya rijit olup, bundan dolayı havayolu açıklığını sürdürebilmesi için büyük ölçüde adale aktivitesine bağımlıdır. OUA hastalarında primer anormallik, obesiteden dolayı anatomik kısa faringeal havayoludur. Uyanıklık bu havayolu direncini artırır, inspirasyon sı-



ŞEKİL 1. Kısımlı ve tam havayolu obstrüksiyonu sonucunda hipopne ve apne (JACC 52: 6896-717).

TABLO 1. Obstrüktif uyku dispnesi**Semptom ve risk faktörleri:**

- Bölücü horlama
- Tanık olunmuş güçlükle soluk alma veya apne
- Obezite ve/veya genişlemiş boyun büyüklüğü
- Hipersomnolans (KY'de sık)
- Diğer semptom ve bulgular (erkek cinsiyet, sıkıştırılmış görünen laringeal havayolu, yükselmiş kan basıncı, başağrısı, seksüel disfonksiyon, özellikle çocuklarda davranış değişiklikleri).

Tarama ve tanısal testler:

Sorgulama
Holter nonitorizasyon
Geceleyin oksimetri
Evde polisomnografi
Hastanede geceleyin polisomnografi

Tedavi seçenekleri:

- Pozisyonel tedavi
Zayıflama
Alkol ve sedatiflerin yasaklanması
Pozitif havayolu basıncı
Oral alet
- Cerrahi
Uvulofaringoplasti
Tonsillektomi
Trakeostomi

(JACC 2008;52: 686-717)

rasında daha büyük intrafarengeal negatif basınç sağlar. Larenkse lokalize olmuş mekanoreseptörler, negatif basınca refleks olarak cevap vererek laringeal dilatör adalelerin aktivitesini artırır, böylece uyanık oldukça havayolu açıklığı sürdürülür. Ancak, uyku sırasında bu nöromusküler kompensasyonu çalıştıran refleks larengeal adale aktivitesi azalır veya kaybolur, dilatör adale aktivitesi düşer ve farengeal daralma ile intermitan komplet kollaps ortaya çıkar. Sonraki apne veya hipopne sırasında, hipoksi ve hiperkapni ventilatuar eforu uyarır ve apneik olayı sonlandırmak için uykudan birdenbire kalkılır. Oysa uyanıklılık sırasında, üst havayolunun açıklığının sürdürülmesi için refleks-işleyen adale aktivasyonu gerekir (uyku sırasındaki kollapsta hassas olabilir).

Obstrüktif apnelerin patofizyolojisi; kompleks olup, bireysel farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte OUA hastalarının çoğunda larengeal kollapsın dominant sebepleri larengeal anatomideki anatomik eksiklikler ve uyku ve uyanmada üst havayolu dilatör adalelerinin değişken kontrolüdür, diğer mekanizmaların da olası katkısı olabilir. Uykuda akciğer volumunun kaybı üst havayolunun longitudinal çekişini azaltır, kendisini (farengeal yapıları) daha katlanabilir yapar.

Hastalığın Mekanizması ve İlişkilendirildiği Kardiyovasküler Risk

Apneler uyku sırasında ağır intermitan hipoksemi ve CO₂ retansiyonuna neden olabilir; oksijen saturasyonu $\leq 60\%$ düşebilir, uykuya yapılanmış normal otonomik ve hemodinamik cevapları bozar ve böler. Apne gece boyunca tekrarlayarak meydana gelebilir ve böylece kemo-refleks ile yönetilen periferik damarlardaki sempatik aktivite ve sonuçta vazokonstriksiyonu artırır. Apneik epizodların sonuna doğru kan basıncı 240/130 mmHg'ya kadar çıkabilir. Bu düzeydeki hemodinamik stres ağır hipoksemi, hiperkapni ve adrenerjik aktivasyon sırasında olur.

Noktürnal apneler kardiyak ve kardiyovasküler hastalığı artırabilen birçok değişik patofizyolojik mekanizmaları başlatır (Şekil 2).

Sempatik aktivasyon; OUA'da periferik kan damarlarında sempatik trafik artmıştır, yükselmiş kardiyak sempatik aktivite gösteren hastada uyanık iken bile kalp hızı yüksektir. %100 oksijen verilmesi ile sempatik aktivite, kalp hızı ve kan basıncını OUA'da anlamlı düşürür.

Kardiyovasküler değişkenlikler; obes kişilerdekine benzer, dinlenimde uyanık OUA hastasında kalp hızı değişkenliği azalmış, kan basıncı değişkenliği artmıştır. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda, azalmış kalp hızı değişkenliği kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Framingham çalışmasında, birlikteki düşük kalp hızı değişkenliği gelecekte hipertansiyon gelişiminin habercisi bulunmuştur.

Vazoaktif maddeler; tekrarlayan hipoksemik stres vazoaktif ve trofik maddelerin salımını artırır, saatlerce süren vazokonstriksiyonu ortaya çıkarabilirler (endotelin gibi). Saatlerce süren tedavi edilmemiş ağır uyku apnesinde, CPAP tedavisinden 4 saat sonra düşen endotelin düzeyi apne sırasında artmıştır.

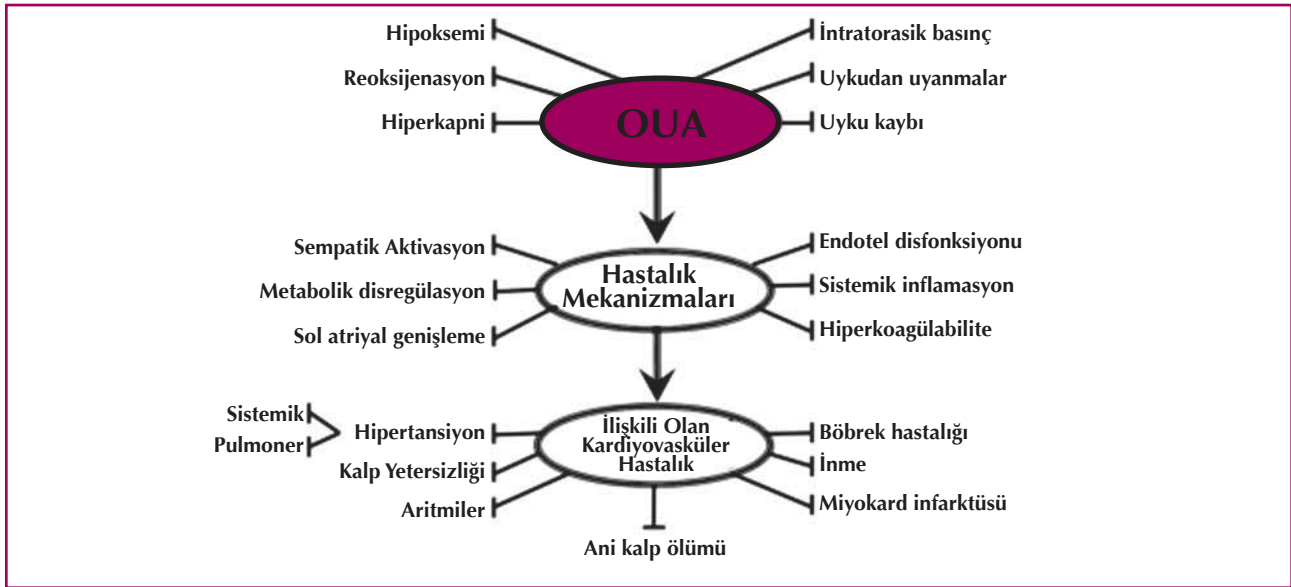
Aldosteron ile OUA arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur, fakat bu korelasyon inatçı hipertansiyonu olanlarda geçerlidir.

İnflamasyon; hipoksemi sistemik inflamasyonu tetikleyen önemli bir mekanizmadır. Bu hastalarda interlekin-6 ve CRP gibi inflamatuvar moleküller yükselmiştir. Uykudan yoksun kalmak da sistemik inflamasyonu tetikler.

Tekrarlayan hipoksemi ve uykusuzluk, herikisi birlikte OUA'da plazma sitokin, adezyon molekülleri, amiloid A ve CRP düzeylerini yükseltir, lökosit aktivasyonu da artmıştır, monositler endotele daha aktif olarak bağlanırlar.

CPAP tedavisi monosit bağlanmasını ve 6 hafta sonra dolaşan Tümör nekroz faktör-alfa düzeyini azaltır.

İnsülin rezistansı; OUA'nın yükselmiş katekolaminler, uykusuzluk ve diğer karakteristikleri insülin rezistansı ile birlikte (VKİ'den bağımsız glukoz intoleransı).



ŞEKİL 2. OUA'nın Patofizyolojik Komponentlerinin (kardiyovasküler mekanizmalarının aktivasyonu ve tesbit edilmiş kardiyovasküler hastalığın gelişimi) şematik gösterimi. OUA: Obstrüktif uyku apnesi. (JACC 52: 6896- 717).

CPAP, OUA'da CPAP tedavisi insülin rezistansını azaltabilir.

Trombozis; OUA, trombosit aktivasyonu fibrinojen düzeyi ve trombotik riskin diğer olası markerleri artmıştır (hiperkoagülabil durum).

İntratorasik basınç değişiklikleri; obstrüktif apne, göğüs boşluğunda önemli negatif basınçlar (-65 mmHg'ya yaklaşan) meydana getiren kapanmış üst havayoluna karşı tekrarlayan zorlu inspirasyona sebep olur (*Müller manevrası*).

Negatif intratorasik basınç, atriyum, ventriküller ve aortadan geçen transmural gradiyent yükselir ve ventriküler fonksiyonu, otonomik ve hemodinamik stabiliteyi bozar. Neticede duvar stresi, afterload ve atriyum büyüklüğü artar, diyastolik fonksiyon bozulur ve buna bağlı torasik aort dilatasyonu ve aort disseksiyonuna eğilim artabilir.

Tekrarlayan noktörmal transmural gradiyent artışları uzun dönemde ventriküler hipertrofi ve remodeling gelişimine katkı sağlayabilir, bunların ilişkili olduğu klinik olaylar tastik edilmeyi beklemektedir.

Kalp Yetersizliğinde OUA

Prevalansı; KY ve sistolik disfonksiyonda %37 ve polisomnografiye gönderilenlerde %11 saptanmıştır. Gün içerisinde aşırı uyku şikayeti bu hastaların çok azında bulunmuştur. KY'de OUA prevalansı erkeklerde daha sık görülmüştür (%38, kadınlarda %31).

- Erkeklerde ana risk faktörü obezite, kadınlarda ise yaşlılıktır.

SV fonksiyonu korunmuş olanlarda, 3 aylık CPAP tedavisi ile diyastolik fonksiyon anormallği azalmıştır.

OUA'nın Kaynağı ve KY'nin Progresyonu

Uzun süredir olan OUA'nın en direk mekanizması, kan basıncını yükselterek SV sistolik disfonksiyonuna neden olabilir. Hipertansiyon SV hipertrofisi ve yetersizliğinin en önemli risk faktörüdür.

Noktürnal oksijen desatürasyonu diastolda bozulmuş ventriküler relaksasyonunun bağımsız öngörenidir. Artmış VKİ OUA'nın en önemli predispozan faktörüdür, birlikte KY gelişme riski büyüktür.

SV hipertrofisinin hipertansiyon ile uyanıklığa göre uykuda daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Oysa ki hipertansiflerde OUA olanlarda olmayanlara göre uykudaki daha yüksek kan basıncı, bunlarda uzun dönemde SV hipertrofi ve yetersizliği gelişime riskinin daha büyük olmasında rol oynayabilir.

KY'de birlikteki OUA, uyanırken yoğun antihipertansif tedaviye rağmen artmış sempatik aktivite ve yüksek sistolik kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir. OUA ile sitokin, katekolamin, endotelin ve büyüme faktörlerine cevaplar meydana getirebilir; bunların da hipertansiyondan bağımsız olarak SV hipertrofisi gelişimine katkıları olabilir.

- OSA birkaç patolojik mekanizma ile KY progresyonuna yardımcı olur: (1) Böbrek, kalp ve rezistans damarlarına uykuda ve uyanırken daha büyük sempatik debi çıkışı, (2) Hipoksi ve sağ ventrikül afterloadunun sekonder yükselmesi nedeni ile, (3) SV afterloadunun akut ve kronik olarak artışı. (4) Miyokard infarktüsü riskinin artışı.

OUA'lı KY hastalarında CPAP tedavisinin, yetersizlik kalbinde miyokardiyal enerjetikler ve metabolik etkinliği düzenlediği (PET ile) gösterilmiştir.

OUA bulunan KY hastası, uykuda adrenerjik aktivasyona maruz kalmakta ve uyanmaktadır. Kan basıncı uyanırken olduğu değerlerden aşağı düşmeden ziyade yükselmektedir. Tekrarlayan hipoksi periyodlarında miyokardiyal oksijen ihtiyacı artar. Sonuçta oluşan uygunsuz durum (miyokardiyal oksijen isteği- sunusu arasında) ile miyokardiyal kontraktile azalır. Bu stresler OUA ve KY hastalarında yüksek miyokardiyal iskemi riski ile yerini alır; ventrikül fonksiyonu, aritmiler ve kötüleşmiş ölüm riski.

Tıkalı larenkse karşı, intratorasik basınçta -65 mmHg'ye kadar tekrarlayan artışlar dikkat çekici hemodinamik ve otonomik cevaplara neden olur, OUA'da kardiyak yüklenme. SV transmural basıncındaki birdenbire yükselme (afterload) ve buna bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacı konu edildiğinde; sistolik KY'de, normal ventrikül fonksiyonuna göre atım hacmi daha şiddetli ve uzun süreli düşer ve santral sempatik akım refleksi olarak daha büyük cevap sergiler. Bu obstrüktif olaylar gece boyunca yüzlerce defa olduğundan, SV transmural basıncındaki bu ani yükselme; miyokardiyal iskemi, miyokardiyal kayma (miyositlerde; slippage), kontraktıl disfonksiyon ve ventrikül dilatasyonu gelişiminde önemli rol oynar.

KY'de tedavi edilmemiş OUA (AHI: >15) hastaların ölüm riski, AHI <15 (uykuda saatteki hipopne apne sıklığı) olanlara göre artmıştır.

OUA Tedavisi; Kalp Yetersizliğine Etkileri

Hastada uyku sırasında farengeal kollaps (katlanma) için predispoze olan faktörler ekarte edilmelidir; şişmanların zayıflaması, alkol ve sedatiflerin bırakılması. Bu genel önlemler KY ve OUA'nın ciddiyetini azaltabilir. Mandibular yükseltme cihazları veya üst havayolu cerrahisinin, OUA'lı KY hastalarındaki etkinliğini gösteren kontrollu bir çalışma yoktur.

- CPAP ile akut tedavi hipoksiyi bertaraf eder ve nokturnal kan basıncı ve kalp hızı artışını önler.

Bir ay CPAP tedavisinden sonra, bu hastalarda ortalama SVEF'sinin %37'den %49'a yükseldiği, dispnenin ise anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir, fakat bu etki CPAP'ın kesilmesi ile bir haftada yok olmuştur. SVEF'si ≤%45 ve orta- ciddi OUA (AHI ≥20) bulunan KY hastalarında 30 günlük CPAP tedavisi gün içerisinde kalp hızı ve sistolik kan basıncını düşürmüştü ve SVEF'sini de %9 yükseltmiştir.

Kendi kendini- titre eden (ototitrasyon) -CPAP'ın, subterapetik CPAP'a kıyasla VO₂ zirvesi, 6-dakika yürüme mesafesi, plazma katekolaminlerine veya SVEF'sine etkisi gösterilememiş, bununla birlikte gün içerisinde uyku hali azalmıştır.

Gözlemsel verilerde KY ve CPAP ile tedavi gö-

ren OUA'lı hastalarda mortalite tedavi edilmeyen OUA'lara göre düşme eğilimi göstermiştir (klinik çalışmalarda test edilmese de).

KY Tedavisinin; OUA'ya Etkileri

- KY'de sıvı retansiyonunun havayolu obstrüksiyonunu artırması beklenebilir.

Uyku sırasındaki gibi uzun süreli sırtüstü pozisyonunda yatma, üst havayolu yumuşak doku yapılarının konjesyonu için predispozisyon yaratır. Havayolu daralması sonucu yükselmiş havayolu rezistansı akımının sürdürülebilmesi için, negatif intratorasik basınç oluşturma ihtiyacı artmıştır.

- Teorik olarak, üst havayolu okluzyonuna predispozisyon; bacaklardan; yaklaşık 340 mL sıvının üst vücut yarısına doğru hızla yer değiştirmesi, alt-vücut pozitif basıncı ile sağlanan, artmış boyun çevresi ve hava akımına farengeal rezistans, ve üst havayolunun çapraz-bölgesel alanının azalması.

Dolayısı ile, KY tedavisi sonucunda, azalmış intravasküler volüm ve hafiflemiş venöz konjesyon OUA'nın ciddiyetini azaltabilir. KY'yi tedavi için kullanılan spesifik ilaçların, OUA ciddiyetine herhangi bir direkt etkisini gösteren sistematik kanıt yoktur. ACE inhibitörleri ile öksürük ve havayolu inflamasyonu gelişmesi sonucunda artmış AHI bildirilmiştir.

OUA'nın Tedavi Seçenekleri¹⁴⁻¹⁵

- Obezite OUA'nın tek en önemli sebebidir. Zayıflama AHI'da düşmeye yol açar, uykunun etkinliğini, horlama ve oksijenizasyonu düzeltir. En dramatik sonuçlar cerrahi ağırlık kaybı ile bildirilmiştir. Ayrıca, sırtüstü yatar pozisyonunda sıklıkla OUA çok kötüdür, bazı hastaların sadece bu pozisyonunda OUA'sı vardır. "Pozisyonel apne"li hastalarda; davranış tekniklerinin amacı hastanın uyku sırasında lateral pozisyonunda kalmasını sağlamak olup (kişilerin pijamasının arkasına rahatsız edici veya pozisyonel alarm veren cisimler dikmek) bunlarda faydalı olabilir.

Nazal maske ile de uygulanan CPAP, OUA'nın primer tedavisi olarak kullanılmaya devam etmektedir.

- Cihaz, arzulanan düzeyde pozitif havayolu basıncını idame ettiren üfleleyiciye bağlı maske ihtiva etmektedir, farengeal havayolu için havalı-atel gibi etki etmektedir. Tavsiye edilen CPAP basıncı tüm uyku evreleri ve vücut pozisyonlarında laboratuvar ortamında horlamalar, apneler ve hipopneleri yok etmek için gerekli basınçtır. Nazal CPAP ile, OSA parametrelerinde (gün içinde uyuma, ve nörolojik kavrama fonksiyonu) düzelme kanıtları ile desteklenmiştir.

OUA tedavisinde CPAP'ın etkinliğine rağmen, tedaviye bağlılık, major sorundur. Bu esas olarak yüz- maskesi ve havayolu kollapsını önlemek için gerekli basınç ile ilişkilidir. Bazı hastalarda CPAP tolere edilememiştir.

Solunan havanın uygun şekilde nemlendirilmesi, uygun maskenin dikkatle seçilmesi ve bir basınç dümeninin cihaza eklenmesi kompliyansı düzeltebilir. İki düzeyli (BiPAP) veya pozitif havayolu basıncı kullanımı (inspirasyonda ekspirasyona göre daha yüksek basınç) veya sabit olarak ayarlanan, ototitrasyon cihazı hastanın kabul edebilmesini düzeltebilir.

- CPAP'ın kabul edilemez olduğu kanıtlandığında oral aletler düşünülmelidir. Bu aletlerin çoğu anterior mandibular repozisyona neden olur, alt çeneyi (ve sonuçta dili) öne çekerek böylece faringeal havayolunu genişletir. Ayarlanan cihazlar ile, önceleri anterior değiştirme çok azdır fakat haftalar içerisinde, OUA ve horlama hafifleyene veya yan etkileri (başlıca mandibular eklem ağrısı) ortaya çıkana kadar yavaşça artırılır. Oral aletler CPAP'a kıyasla daha fazla hasta tarafından tercih edilmiş, ve horlamayı başarı ile düzeltmiştir, fakat OSA'nın (AHI <10) hafiflemesinde sadece %52 başarılı olmuştur.

Cerrahi bazı hastalarda apne tedavisinde uygulanabilir yaklaşımdır.

Birçok cerrahi prosedür faringeal havayolunu genişletmeyi veya obstrüksiyonu bypass yapmak (atlamak) için planlanmıştır. Trakeostomi cerrahi tedavide kullanılan ilk cerrahi girişimdir, etkili olmasına rağmen nadiren yapılmaktadır (sosyal ve rahatsız edici nedenlerden).

Palato-faringoplasti, posterior faringeal havaboşluğu genişleten ve uyku sırasında havayolu kollapsını önleyen ilk prosedürdür, ancak etkinliği biraz kısıtlıdır.

Değiştirilmiş Uvulopalatofaringoplasti prosedürü

ayaktan hastalara CO₂ lazer ile kullanılmaktadır (Lazer-yardımlı ile uvuloplasti), apne tedavisinde kısıtlı olarak etkili görünmektedir.

Günümüzde OUA'nın uygulanabilen etkili bir medikal tedavisi yoktur (hipotiroidizm ve akromegali gibi predispozan faktörler hariç). Altta yatan durumun tedavi edilmesi AHI'yı anlamlı düzeltir. Uyku apnesinin Tüm hastalarda kolayca kabul edilebilen ve başarılı bir tedavisi yoktur. Buna rağmen OUA tedavi edilebilen bir durumdur. Tedavi hastalığın ciddiyeti, hasta tercihi, üst havayolu anatomisine göre bireyselleştirilmelidir.

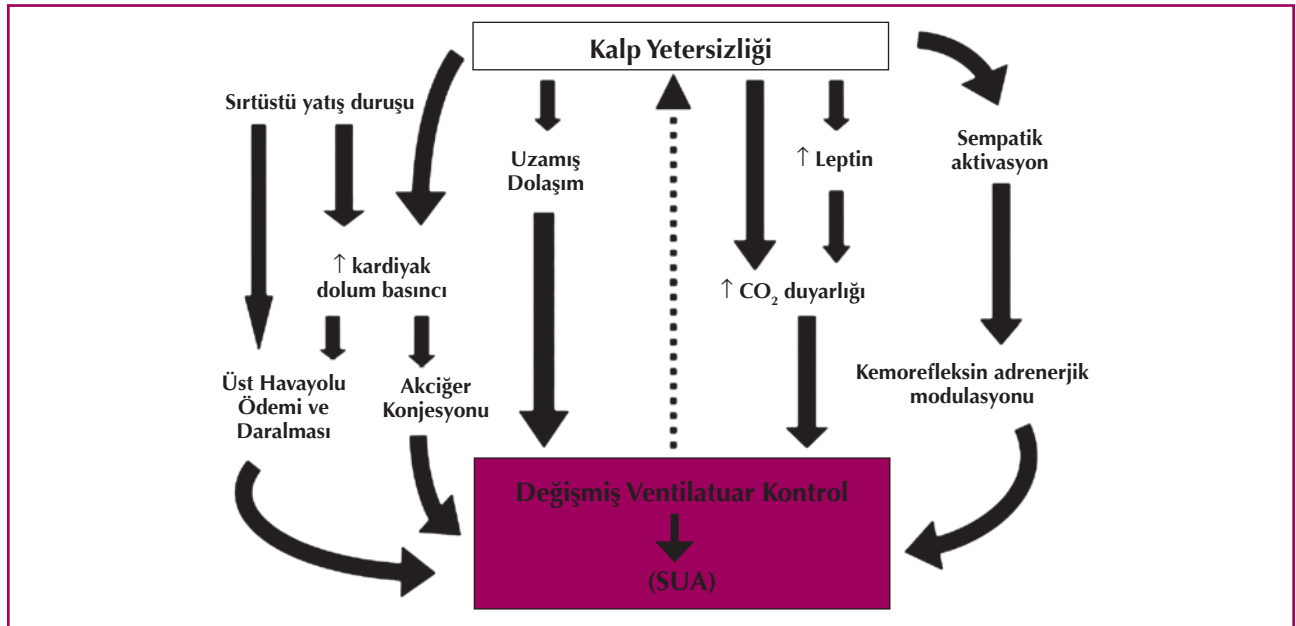
SANTRAL UYKU DİSPNESİ (SUA)⁶⁻¹⁰

Uyku sırasında ventilasyonunun tekrarlayan durmaları ile karakterizedir, sonuçta solunum işlevi (ventilasyon; havalandırma) kaybolur (Tablo 3).

- Santral apne ≥ 10 saniye ventilasyon aralığı solunum eforu ile birlikte değildir. Genellikle, saatte >5 olayın olması anormal düşünülmektedir (Tablo 3).
- SUA, uykuda saatte >5 santral apne olur ve uykuyu bölen semptomlar (sık uyanma) ve/veya gün boyunca hipersomnolans birliktedir.

Santral apne, obstrüktif apnesi olan kişilerde de olabildiğinden; bu hastalarda OUA'dan ziyade öncelikli olarak SUA'ya karar verip teşhis etmek için (ayırıcı teşhiste öncelik) daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir.

SUA'nın tek sebebi yoktur (Şekil 3). Etyolojisinde biraz farklı patofizyolojik mekanizmaları olan birkaç sendrom ortaya çıkabilir.



ŞEKİL 3. SUA gelişiminin altındaki muhtemel mekanizmaların şematik görünümü ve SUA'dan olası geri-beslenme sonucu KY'nin kötüleşmesi. SUA: Santral uyku apnesi. (JACC 52: 6896- 717).

TABLO 2. Santral uyku apnesi**Semptomlar, bulgular ve risk faktörleri:**

Konjestif kalp yetersizliği
 Paroksizmal nokturnal dispne
 Apneye tanıklık etmek
 Yorgunluk/hipersomnolans
 Diğer bulgular ve semptomlar; erkek cinsiyet, yaşlılık,
 mitral regürjitasyonu, atriyal fibrilasyon, uyanık
 olduğu süre CSS, egzersiz sırasında periyodik soluma,
 hiperventilasyon, hipokapni

Tarama ve tanısal testler:

Geceleyin oksimetri
 Ambulatuvar (yalnız) polisomnografi
 Hastanede (hazır bulunan) polisomnografi

Tedavi seçenekleri:

Kalp yetersizliğinin optimal tedavisi
 Pozitif havayolu basıncı
 Oksijen desteği

CSS: Cheyne stokes solunumu (JACC 2008;52: 686-717)

- Cheyne-Stokes solunumu (CSS), genellikle KY hastalarında olur, bununla birlikte nörolojik bozukluklar ile de ilişkisi tanımlanmıştır; nörovasküler bozukluklar ve demans dahil.

Karakteristiği: Havalandırma (ventilasyon) eforunun en aşağı noktasında, santral apne veya hipopne ile seyreden kreşendo- dekresendo şeklinde solumadır.

Kalp yetersizliği hastasında, SUA'nın uzamış dolaşım zamanı ile birlikte duyarlılığı yükselmiş havalandırma kontrol sistemi (yükselmiş hiperkapneik cevaplılık) sonucu olduğuna inanılmaktadır. Bu birliktelik anstabil havalandırma kontrolüne ve periyodik soluma şekline yol açmaktadır.

İdiyopatik SUA, hiperkapniye çok dik havalandırma cevabına bağlı anstabil ventilasyon ile karakterizedir.

İdiyopatik CSS ve CSA hastalarının herikisinde anstabil havalandırma kontrol cevabı obstrüktif olayları artırabilir (apneler ve hipopneler); katlanabilir farengeal havayolu olanlarda, solunum döngüsünün en aşağı noktasında azalmış üst havayolu adale aktivasyonu sonucunda.

SUA teşhisi klinisyenler tarafından tanınamayabilir, santral apne şekli ve sıklığını belirlemek için günümüzde tam-gece polisomnogram gerekir.

SUA teşhisinde tek başına basitleştirilmiş izleme sistemleri ve oksimetri kabaca kabul edilen yöntemlerdir. Tam-gece polisomnografi standarttır.

Bazı kalp yetersizliği hastaları egzersiz ve uyanıklığa rağmen periyodik soluma şekli gösterebilir. Bu olgular da birlikteki obstrüktif apneneyi dışlamak ve nokturnal periyodik solumayı tedavi etmek için polisomnogram yapılması faydalıdır (Tablo 2).

Kalp yetersizliğinde SUA:

OSA kalp ve vasküler hastalığın risk faktörlerinden bağımsız olarak tanımlandığından, SUA kardiyovasküler olayların daha sık görülen bir sonucudur, bununla birlikte sağlıklı kişilerde bile olabilir, özellikle denizden yüksek yerlerde. SUA/CSS tidal volumlarda osilasyonlar ile karakterizedir bunun sonucunda PaCO₂ düzeyi apneik eşiğin altındadır. Kalp yetersizliği ve inme ile ilişkili görülen artan solunum hızı, veya hiperventilasyon, eşiğin altında PaCO₂ üretir, santral sinir sisteminin solunum adalelerine uyarısını azaltır ve bu nedenle santral apne meydana gelir.

Santral apnenin altındaki tüm mekanizmalar komplekstir; kemorefleksler, pulmoner konjesyon, yükselmiş dolum basınçları ve uzamış dolaşım zamanı dahil.

Kalp yetersizliği (düşük SVEF) hastalarında sol atriyal alan ve AHI, mortalitenin en güçlü öngörünü olarak ortaya çıkmıştır. Bunun anlamı yapısal olarak anormal kalp, apneyi çok az tolere edebilir. SUA'da diğer yaşam beklentisinin diğer öngörünleri; düşük diyastolik kan basıncı ve sağ ventrikül disfonksiyonudur.

SUA'da Tedavi seçenekleri:

KY hastalarında SUA tedavi edilmelidir ("optimal tedavi stratejisi ne olabilir?").

- Kalp yetersizliği tedavisinin optimize edilmesi ile SUA'yı düzeltebileceği açıktır; hafif- orta KY hastalarında ACE inhibitörlerinin kullanılması AHI'yı azaltabilir ve nokturnal desatürasyonu düşürebilir.
- Diürez kalp dolum basınçlarını düşürerek SUA'nın ciddiyetini azaltır, fakat bazı hastalarda, metabolik alkaloz sonucunda ortamdaki PaCO₂ ve apnenin PaCO₂ eşiği arasındaki farkın daralması ile SUA şiddetlenebilir
- Adrenerjik blokaj, aşırı sempatik aktivasyona karşı olup, kalp yetersizliğinde ventilatuvar cevabı ayarlayabilir, SUA'da AHI'yı azalttığı bildirilmiştir. Buna karşı KY'de agonistlerin kullanımının artması ile SUA prevalansı değişmemiştir.

Yoğunlaştırılmış KY tedavisine rağmen SUA devam ederse, diğer girişimler gözden geçirilmelidir.

- Nokturnal oksijen desteğinin apne-ilişkili hipoksiyi ortadan kaldırıp, SUA'yı hafiflettiği gösterilmiştir, nokturnal norepinefrin düzeyini 1 gecedan 1 aya kadar düşürmüş ve evrelendirilmiş egzersiz testi sırasında maksimum O₂ alımı yükselmiştir. Her nedense, bir ay alındığında, O₂ kalp fonksiyonu veya yaşam kalitesini etkilememiştir. Uzun dönemde kardiyovasküler olaylara etkisi değerlendirilmektedir.
- Teofilin ile 5 günlük çalışmada SUA ciddiyeti azalmıştır, fakat sağ ve sol ventrikül EF'si ve yaşam kalitesi ile diğer klinik değişkenlerde herhangi bir düzelmeye sebep olmamıştır.
- Pozitif inotropikler ve proaritmik ajanların olası yan etkilerinden dolayı ilerlemiş KY'de uzun süreli kullanımının tavsiye edilmesinin önüne geçilmelidir.

TABLO 3. Uyku apnesinde termlerin tanımlaması

Term	Tanım
Apnea	Hava akımının >10 saniye kesilmesi
Hipopnea	Hava akımının tam olarak değil, ancak normalin <%50'si kesilmesi, genellikle oksihemoglobin saturasyonunda azalma ile birliktedir
AHI	Uykunun her saatindeki apne ve hipopnelerin sıklığı; uyku apnesinin ciddiyetini ölçer
OUA ve hipopne	Uykuda farenksin tam veya parsiyel kollapsı sonucunda sırası ile Apne veya hipopne
SUA ve hipopnea	Santral solunum işlevinin tam veya parsiyel geri çekilmesi sonucunda uykuda solunum adalelerinin durması sonucunda sırası ile gelişen Apnea veya hipopnea
Oksijen desaturasyonu	Genellikle apne veya hipopne sonucu oksihemoglobin saturasyonunda azalma.
Uyku apnesi sendromu	Her uyku saatinde en az 10-15 apnea ve hypopne ile birlikte uyku apne sendromu semptomları; gürültülü horlama, rahatsız uyku, noktürn timer dispne, sabahları baş ağrısı ve günüci aşırı uyku hali dahil.
Polisomnografi	Çok-kanallı elektrofizyolojik kayıtlar: elektroensefalografik, elektrokulografik, elektromiyografik, EKG ve uyku sırasında soluma bozukluğunu saptamak için solunumsal aktivite
NREM uyku	Hızlı-olmayan göz hareketi veya sessiz, dingin uyku
REM uyku	Hızlı göz hareketi veya aktif uyku; iskelet adale atonisi, hızlı göz hareketleri ve rüya görme ile ilişkilendirilmiş
Uyandırma	Uykudan geçici uyanmak <10 saniye sürer.

(JACC 2008;52: 686-717)

- Uyku öncesi tek doz Asetazolamid verilmesi SUA'yı azaltmış ve gün içerisindeki ilişkili semptomları hafifletmiştir.

Bununla birlikte, SUA'nın supresyonunda uzun süreli asetazolamid kullanılmasını destekleyen kanıt yoktur.

KY hastalarında, 1 gün-3 aylık dönemde noninvazif pozitif havayolu basıncının (CPAP, BPAP ve uyumlu basınç destekli servo-ventilasyonu), SUA'yı hafiflettiği gösterilmiştir.

SUA hastalarında kısa-dönem CPAP uygulaması ventriküler ektoptik vuruları azaltmıştır. 3 ay gece kullanılan CPAP ise SVEF'yi artırmış, mitral regürjitasyonu azaltmış ve noktürn timer üriner ve gün boyu plazma norepinefrin düzeyini düşürmüş ve yaşam kalitesini düzeltmiştir. 5 yıllık dönemde ise kombine edilmiş mortalite ve transplantasyon oranı anlamlı azalmıştır.

KY hastalarında SUA'sı CPAP ile tedavi edilenler 1 ay terapeitik ve subterapeitik uyumlu servoventilasyon ile kıyaslandı, günboyu uyku ve plazma BNP ve idrar metadrenalin düzeyleri anlamlı azalmış ve düşmüştür (idrar metnoradrenalin düzeyi düşmemiş).

(CSA: Canadian sleep apnea) çalışmasında, konjestif KY ve SUA hastalarında uygulanan CPAP noktürn timer desaturasyonu azaltmış ve SVEF'inde anlamlı hafif düşelme sağlamıştır.

Sonuç olarak; SUA KY hastalarında yükselmiş mortalite ile birliktedir. KY'nin mortalite ve morbiditesindeki nedensel rolü araştırılmaktadır. Birkaç tedavi stratejisi test edilmektedir, bunların henüz daha hiçbirisi ideal değildir; yaşam beklentisini düzelten ideal olarak etkili ve iyi tolere edileni henüz yoktur.

CPAP'ın, bir yıl gecede 3.6 saat kullanılması AHI'yı %50 azaltmıştır; "apne yükünde" kısmen azalma.

- CPAP günümüzde KY'de SUA'da standart tedavi olarak rutin düşünülmemelidir.

KAYNAKLAR

- Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2005;142:187-197.
- Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1429-1437.
- Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360:237-245.
- Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906-1914.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:1671-1678.
- Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep.* 2007;30:291-303.
- Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2147-2165.

8. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:7–15.
9. Veasey SC. Molecular and physiologic basis of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2003;24:179–193.
10. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109:951–957.
11. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:9–12.
12. McNicholas WT, Bonsignore MR. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007; 29:156–178.
13. Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008;51: 605-608.
14. AHA/ACC Consensus document: Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: JACC Vol. 52, No. 8, 2008
15. Krum H, Abraham WT. Heart failure. Practical approach to treatment. Mc Graw Hill Medical. 2007. sayfa 261

BÖLÜM 3.4

Akut Miyokard İnfarktüsü, Pompa Yetersizliği ve Kardiyojenik Şok

Prof. Dr. Rasim Enar

Klinik özellikleri: AMİ’de kalp yetersizliği genellikle miyokardiyal hasara bağlı aritmiler veya mekanik komplikasyonlar (mitral regürjitasyonu veya ventriküler septal defekt) sonucunda gelişebilir. STEMI’nin akut fazında KY kısa- dönem kötü prognoz ile ilişkilidir. Klinik özellikleri; nefes darlığı, sinüs taşikardisi, üçüncü kalp sesi ve heriki akciğerin tüm alanlarına yayılabilen bazal pulmoner rallerdir.

Killip sınıflamasına göre KY 4 sınıfa ayrılabilir. Sınıf-I: Raller veya üçüncü ses yoktur. Sınıf-II: Akciğer alanlarının <%50’inde pulmoner konjesyon ralleri veya apelte üçüncü ses duyulur. Sınıf-III: Akciğer alanlarının >%50’inde pulmoner konjesyon ve apekte üçüncü ses vardır. Sınıf-IV: Şoktur.

AMİ sonrasında hastada ağırlıklı olarak tesbit edilebilen hemodinamik durum aşağıdaki tablodaki gibi olabilir (**Tablo 1**).

Hastaya Yaklaşımın Genel Ölçütleri:

Aritmilerin izlenmesi, elektrolit anormallikleri ve valvuler disfonksiyon veya pulmoner hastalık gibi eşlik eden durumların kontrol edilmesi. Pulmoner konjesyon portatif göğüs radyogramı ile değerlendirilebilir. Ekokardiyografi miyokardiyal hasarın yaygınlığı ve olası mekanik komplikasyonların değerlendirilmesi için “anahtar” tanı yöntemidir ve bu amaçla yapılmalıdır.

AMİ’de Pompa Yetersizliği ve Kardiyojenik Şokun Killip Sınıfına Göre Tedavi Stratejileri:

Hafif kalp yetersizliği (Killip sınıf-II): Oksijen maske veya intra-nazal olarak erkenden verilmelidir, fakat kronik pulmoner hastalıkta dikkat edilmelidir. Oksijen saturasyonun izlenmesi, indikedir.

Düşük dereceli KY, nitratlar ve diüretiklere hızla ce-

TABLO 1. AMİ’de Hemodinamik durumlar

NORMAL: Normal kan basıncı, kalp ve solunum hızları; periferik dolaşımı iyi.

HİPERDİNAMİK DURUM: Taşikardi, kuvvetli kalp sesleri; periferik dolaşım iyi.

HİPOTANSİYON:

- Bradikardi; “sıcak hipotansiyon”, bradikardi, venodilatasyon, normal juguler venöz basınç, azalmış doku perfüzyonu. Genellikle inferiyor infarktüste, opiyum deriveleri ile provoke edilebilir. Atropin ve uyarı-vermeye (pacing) cevap verir
- Sağ ventriküler infarktüsü; yüksek juguler venöz basınç, kötü doku perfüzyonu veya şok, bradikardi, hipotansiyon.
- Hipovolemi; venokonstriksiyon, düşük juguler venöz basınç, kötü doku perfüzyonu. Sıvı infüzyonuna cevap verir.

POMPA YETERSİZLİĞİ:

- Pulmoner konjesyon; taşikardi, taşipne, bazal raller.
- Pulmoner ödem; aşikardi, taşipne, akciğer alanlarının >%50’inde raller.

KARDİYOJENİK ŞOK: Kötü doku perfüzyonunun klinik bulguları (oligüri, azalmış algılama), hipotansiyon, küçük nabız basıncı, taşikardi, pulmoner ödem.

(2008-ESC guidelines. Persistent ST elevation MI. European Heart Journal. 2008;29: 2909-45)

vap verir (furosemid iv. 20-40 mg, yavaşça gerekiyorsa 1- 4 saat aralarla tekrarlanabilir). Daha yüksek dozlar kronik böbrek yetersizliğinde ve kronik diüretik kullananlarda gerekebilir.

Şayet hipotansiyon yok ise iv. Nitratlar da indikedir.

TABLO 2. Pompa yetersizliği ve kardiyojenik şokta tedavi
(ESC-2008, STEMİ Kılavuzu)

Hafif KY'nin (Killip -II) tedavisi:

- Oksijen (sl, C kanıt).
- Kulp diüretikleri, furosemid: 20- 40 mg iv. Gerekirse 1-4 saat aralarla tekrarlanır (sl, C kanıt).
- Hipotansiyon bulunmuyorsa Nitratlar (sl, C kanıt).
- ACE İnhibitörleri; hipotansiyon, hipovolemi veya böbrek yetersizliği bulunmuyorsa (sl, A kanıt).
- ARB; ACEİ tolere edilemiyorsa (sl, B kanıt).

Ağır KY'nin tedavisi (Killip -III):

- Oksijen (sl, C).
- Kan gazlarına göre ventilatör desteği (sl, C).
- Furosemid, yukardaki gibi (sl, C).
- Nitratlar hipotansiyon yok ise (sl, C).
- İnotropik ajanlar: Dopamin (sl/b, C), ve/veya dobutamin (sl/a, B).
- Balonlu pulmoner arter kateteri ile hemodinamik değerlendirme (sl/b, B).
- Erken revaskülarizasyon (sl, C).

Şokun (Killip-IV) tedavisi:

- Oksijen (sl, C)
- Kan gazlarına göre ventilatör desteği (sl, C).
- Balonlu pulmoner arter kateteri ile hemodinamik değerlendirme (sl/b, C).
- İnotropik ajanlar: Dopamin (sl/b, B), ve dobutamin (sl/a, C).
- İABP (sl, C).
- SV yardımcı cihaz (sl/a, C).
- Erken revaskülarizasyon (sl, B).

(ESC Guidelines: Management of Persistent ST elevation acute myocardial infarction. European Heart Journal. 2008;29: 2909-45)

Hipotansiyonu önlemek için nitrat dozu kan basıncı izlenerek titre edilmelidir.

- ACE İnhibitörleri veya ACEİ tolere edilemiyorsa ARB'ler hipotansiyon, hipovolemi, veya anlamlı böbrek yetersizliği bulunmuyorsa ilk 24 saat içerisinde verilmelidir (Tablo 2).

Ağır kalp yetersizliği ve şok (Sınıf -III ve -IV): Oksijen verilmelidir ve oksijen saturasyonunu izlemek için pulse- oksimetrisi indikedir.

Kan gazları düzenli olarak kontrol edilmeli, hasta-ya her an devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) veya ventilatuar destek için endotrakeal intübasyon gerekebilir. Non-invaziv ventilasyon (NİV) her akut kardiyojenik pulmoner ödem hastasında mümkün olduğunca erken düşünülmelidir (Bölüm 2.2).

- İntübasyon ve mekanik ventilasyon; sadece oksijen maskesi ve NİV ile oksijenasyon yeterli olmayanlar

ve hiperkapni ile değerlendirilen solunum eforu tükenmiş olan hastalarla sınırlandırılmalıdır.

- Hasta hipotansif olana kadar, iv. Nitrogliserin 0,25 mcg/kg/dk ile başlanıp her 5 dakikada sistolik kan basıncı ≥ 30 mmHg düşünceye veya sistolik kan basıncı < 90 mmHg oluncaya kar dozu yükseltilir.
- Hipotansiyon varsa tedavide inotropik ajanların değerli olabilir. Dopamin kan basıncı çok düşükse 2-15 mcg/kg/dk dozlarda tercih edilir. Şayet renal hipoperfüzyon bulunuyorsa, dopamin dozu < 3 mcg/kg/dk olarak düşünülmelidir.
- Pulmoner kateterizasyon tedaviye cevap vermeyen hastalarda düşünülebilir.

Akut KY hastasının "stunned" (reperfüze olmuş, kontraktıl iyileşmesi gecikmiş) veya hipoperfüze canlı miyokardiyumu da (hiberne) bulunabilir. Canlı miyokardın tanımlanması ve sonra da revaskülarizasyonu SV fonksiyonunun iyileşmesine neden olabilir.

Kardiyojenik Şok:

Hipoperfüzyon durumudur, yaygın canlı miyokardiyum kaybının sebep olduğu klinik tablonun karakteristikleri: Düşmüş sistolik kan basıncı (< 90 mmHg) ve yükselmiş santral dolum basıncı/pulmoner kapiller uç basınç (> 20 mmHg), veya düşmüş kardiyak indeks (< 1.8 L/dk/m²). Sistolik kan basıncını > 90 mmHg ve kardiyak indeksi > 1.8 L/dk/m² tutabilmek için iv. inotropik ve İABP gereken hastalarda da şok düşünülmelidir.

Şok teşhisi hipotansiyonun diğer sebepleri (hipovolemi, vazovagal reaksiyon, elektrolit bozuklukları, farmakolojik yan etkiler, tamponad veya aritmiler gibi) ekarte edildikten sonra konulmalıdır. Genellikle yaygın SV hasarı ile birliktedir (sağ ventrikül infarktüsünde de olabilir). SV fonksiyonu ve ilişkili mekanik komplikasyonlar acilen 2-D Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Swan-Ganz balonlu pulmoner arter kateteri ile hemodinamik değerlendirme düşünülmelidir. Dolum basıncının (pulmoner uç basınç) en az 15 mmHg, kardiyak indeksin ise > 2 L/kg/dk tutulması tedavide hedef alınmalıdır. Bazı kardiyojenik şok hastalarında, progressif hemodinamik kollaps riski olanları inotropik ajanlar stabilize edebilir; iv. İnotropikler İABP gibi daha kesin tedaviye kadar yaşamı-sürdüren "köprü" görevi sağlar.

Renal fonksiyonu düzeltmek için dopamin < 3 mcg/kg/dk verilebilir. Daha yüksek dozlarda (5-20 mcg/kg/dk) dopamin veya dobutamin hemodinamik durumu stabilize etmek için verilebilir.

Mekanik girişime köprü için balon pompası (İABP) tavsiye edilmektedir.

- Bu tablodaki STEMİ'li AMİ'de Acil PKG veya cerrahi girişim yaşam-kurtarıcı olabilir ve erken evrede düşünülmelidir. Şayet herikisi de tedarik edilemiyor veya uzun gecikme ile sağlanabiliyorsa, fibrin-spesifik fibrinolitik tedavi verilmelidir.

SV yardımcı cihazlar (LVAD), İABP dahil standart tedaviye cevap vermeyenlerde transplantasyona köprü olması amacı ile kullanılmıştır (Bölüm 1.8).

Mekanik Komplikasyonlar: Kardiyak Rüptür ve Mitral Regürjitasyonu:

Akut serbest duvar rüptürü: Kardiyovasküler kolaps ile elektromekanik dissosiyasyon ile karakterizedir. Devam eden elektrik aktivite ile kardiyak debi ve nabız kaybolmuştur. Genellikle birkaç dakikada fataldır ve standart kardiyopulmoner resusitasyona cevap vermez, hastayı cerrahiye almak için nadiren zaman bulur.

Subakut serbest duvar rüptürü: Subakut tablodaki (rüptürün adezyon ve trombus ile kapanması) hastaların yaklaşık %25’de girişime vakit vardır. Klinik tablo reinfarktüsü taklit eder; tekrarlayan ağrı ve ST segmentinin tekrar elevasyonu ve daha sık olarak geçici veya sürekli hipotansiyon ile hemodinamik durumun birdenbire kötüleşmesi ile karakterizedir. Kalp tamponadının klasik bulguları meydana gelir ve ekokardiyografi ile teyit edilebilir. Bununla birlikte, ekokardiyografi her zaman rüptür yerini gösteremeyebilir, tamponad olsun olmasın ekokardiyografide perikardiyal sıvı görülebilir. Subakut serbest duvar rüptürünü teşhis etmek için sadece perikardiyal sıvı bulunması yeterli değildir, çünkü perikardta sıvı saptanması AMİ’de rölatif olarak sıktır. Perikardiyal boşlukta “eko-dens kitle” (ekojen olarak yoğun) görülmesi pıhtı (hemoperikardiyum) ile uyumlu bir bulgudur, acil cerrahi düşünülmelidir.

Ventriküler septal rüptür (VSR): VSR teşhisinden öncelikle birdenbire ciddi klinik kötüleşme ile şüphelenilmelidir, (klinik olarak daha az dramatik yavaşça ve sinsice gelişen hemodinamik bozulma ile de kendini gösterebilir) şiddetli sistolik üfürüm meydana geliş, ekokardiyografi ve/veya sağ ventrikülde oksijen-terfi edişi (*step-up*) ile teşhis onaylanır (balonlu Swan-Ganz balonlu pulmoner arter kateteri ile). Ekokardiyografi defektin büyüklüğü ve lokalizasyonu gösterir; renkli Doppler ile resmedilir ve pulsed Doppler tekniği ile miktarı belirlenir.

Vazodilatörler (iv. Nitrogliserin gibi) ile farmakolojik tedavi, şayet kardiyojenik şok yoksa biraz düzelme sağlayabilir. Fakat İABP takılması en etkili methodtur; cerrahi tamir için hazırlanana kadar dolaşıma destek sağlar.

- Cerrahi bu hastalarda sadece kardiyojenik şok ile geniş post-infarktüs VSR’de sağkalım şansı sunar.
- Hemodinamik stabilite olmasa bile, erken cerrahi genellikle indikedir, çünkü giderek defekt artabilir. Optimal cerrahi tamir zamanı ile ilgili fikirbirliği yoktur, çünkü doku nekrotik olduğundan tamir edilmesi güçtür. Başarılı erken tamir bildirilse de tavsiye etmeden önce daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

Mitral regürjitasyonu: Mitral regürjitasyonu (MR) sıktır, ve genellikle infarktten 2-7 gün sonra meydana gelir. Akut MR’nin üç mekanizması vardır: (i) SV dilatasyonu ve disfonksiyonuna bağlı mitral anulus dilatasyonu. (ii) İnferiyor Mİ’ye bağlı papiller adale disfonksiyonu. (iii) Papiller adale gövdesi ve ucunun rüptürü. Hastaların çoğunda akut MR rüptürden ziyade papiller adale disfonksiyonuna sekonderdir. Kısmi ve total papiller adale rüptürünün en sık sebebi sağ veya sirkümfleks koroner arteri ile kanlanan postero-mediyal papiller adalenin küçük infarktüdür. Papiller adale rüptüründe tipik olarak ani hemodinamik bozulma gelişir; sol atriyal basıncın şiddetli yükselmesine bağlıdır, üfürümü sıklıkla düşük şiddetlidir, duyulamayabilir de. Göğüs radyografisi pulmoner konjesyon gösterir (unilateral olabilir). MR varlığı ve ciddiyeti en iyi renkli-Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilir. Başlangıçta hiperdinamik SV bulunabilir. Sol atriyum normal veya bazı hastalarda hafifce büyümüş saptanabilir. Teşhisi açık olarak tespit etmek için TEE gerekebilir. Tedaviyi yönlendirmek için pulmoner kateter kullanılabilir; pulmoner kapiller uç basınç dalgası “büyük v-dalgaları” gösterebilir.

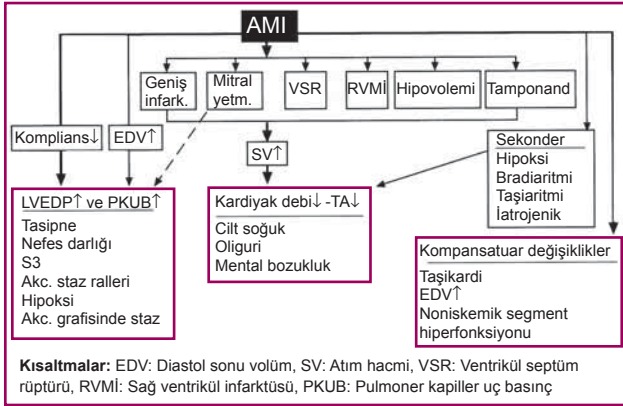
- Akut MR hastaları erkenden ameliyat edilmelidir, çünkü birdenbire kötüleşebilirler.
- Kardiyojenik şok ve pulmoner ödem ile birlikte ağır MR’de acil cerrahi gerekir. Hastaların çoğunda koroner anjiyografi ve cerrahiye hazırlanırken İABP yerleştirilmesi gerekir.

Papiller adale rüptüründe kapak replasmanı seçilen prosedürdür. Bununla birlikte seçilmiş hastalarda rüptür tamir edilmeye çalışılabilir.

A. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE POMPA YETERSİZLİĞİ

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) hemodinamik bozukluğun derecesi; nekrozun lokalizasyonu, yaygınlığı, oluş hızı ve hastanın daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş olup olmamasına bağlıdır. Özellikle infarktın erken saatlerinde, nekrotik miyokardın az olmasından dolayı iskemik dokunun miktarı da önemli bir belirleyicidir. Çok damar hastalarında infarkt bölgesi dışındaki iskemik miyokardın genişliği de, nekrotik alan geniş olmasa dahi, sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir.

Başlangıçta noniskemik segmentlerin hiperfonksiyonu iskemik ve infarktöslü segmentlerin fonksiyon bozukluğunu kompanse ederken, artmış sempatik aktivite de periferik dolaşımı yönlendirerek hayati organların perfüzyonunun yeterli düzeyde olmasını sağlamaktadır. Ancak bu kompensatuvar mekanizmaların olumlu gibi görünen etkileri, koroner reperfüzyonun erken sağlanamaması halinde kısa bir süre sonra istenmeyen ters etkilere dönüşür (Şekil 2).



ŞEKİL 1. AMİ sonrası pompa yetersizliği patogenezi.¹⁸

Dolayısıyla AMİ sonucu gelişen pompa yetersizliği; ventrikülün fonksiyon bozukluğunun (sistolik ve diastolik) derecesi ile aktive olan nöroendokrin mekanizmaların oluşturduğu, periferik ve santral hemodinamik değişikliklerin karşılıklı etkileşimleri sonucu ortaya çıkan kompleks bir tablodur.

Akut miyokard infarktüsündeki pompa yetersizliğinin klinik sendromu aşağıdaki mekanizmaların bir veya birkaçının biraraya gelmesi ile oluşmaktadır (Şekil 1). Bunlar:

1. Sol, sağ veya her iki ventrikülün bölgesel kasılma bozukluğu (bölgesel kontraktıl disfonksiyon).
 - İskemik ve nekrotik segmentlerin hipofonksiyonu,
 - Persistan postiskemik disfonksiyon ("*miyokardiyal stunning*"),
 - Akinetik segmentlerin noniskemik segmentlerin fonksiyonunu bozması, engellemesi ("*tethering etkisi*").
2. Bölgesel ve global diastolik fonksiyon bozukluğu.
3. İnfarkt ekspansiyonu ve ventriküler yeniden şekillenme (remodelling).
4. Mekanik komplikasyonlar (mitral yetersizliği, ventriküler septal rüptür, serbest duvar rüptürü).

Yukarıdaki primer nedenlerin dışında aşağıdaki durumlar da sekonder olarak pompa yetersizliğinin ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilir:

- Sürekli veya tekrarlayan supraventriküler ve ventriküler aritmiler, persistan bradikardiler (komplet kalp bloğu), negatif inotropik ilaç kullanımı, hipovolemi, elektrolit ve asid-baz dengesindeki bozukluklar, akciğer fonksiyonlarında (ventilasyon ve diffüzyon) bozukluklar en sık rastlanan sekonder nedenlerdir.

Bunların düzeltilmesi çoğu zaman klinik tablonun iyileşmesini sağlar.

Akut Miyokard İnfarktüsünde Sistolik Disfonksiyon:

Koroner kan akımının tamamen kesilmesinden birkaç saniye sonra iskemik miyokard segmentlerinin sistolik kısalması azalır; iskeminin 30. saniyesinde ise jeopardiye miyokardiyum artık iş yapamaz duruma gelir. Birkaç dakika sonra iskemik bölgelerde sistolün izovolumik kontraksiyon fazında '*bulging*' (dışarıya doğru bombeleşme, bel verme), ejeksiyon sırasında ise akinezi görülür. Bunun tersi olarak diyastolün izovolemik gevşeme (relaksasyon) ve erken fazlarında iskemik segmentlerde uzama yerine kısılma olur.

- İskemik disfonksiyonun şiddeti bu bölgeye olan koroner kan akımındaki azalmanın derecesine ve oluşma hızına bağlıdır.

Ayrıca mevcut kollateral dolaşım da önemlidir. Koroner arterin hızla total tıkanmasında miyokardiyal iskemi transmural olurken, tıkanma subtotal veya yavaş gelişirse kolateral dolaşım uyarılacağından kollateral dolaşımın katkısı ile iskemi bölgesi sınırlı kalır.

- Perfüzyon kan akımının total kesilmesinden 15-20 dakika sonra tekrar sağlandığında iskemik miyokardın sistolik fonksiyonlarında anlamlı düzelme olur ve hemodinamik bozukluğun şiddeti azalır. Reperfüzyon geciktikçe iskemik ventrikülün fonksiyonlarındaki düzelme de gecikir, 60. dakikada sağlanan reperfüzyonda fonksiyonlar ancak haftalar sonra toparlanır. Yeterli koroner kan akımının sağlanmasına rağmen miyokard fonksiyonlarının uzun süre düzelmemesine '*stunning*' denmektedir. Bu durumdan reperfüzyonun gecikmesi ve yeterli düzeyde olmaması (ciddi rezidüel darlık, uzamış tekrarlayan reoklüzyonlar gibi) sorumludur.

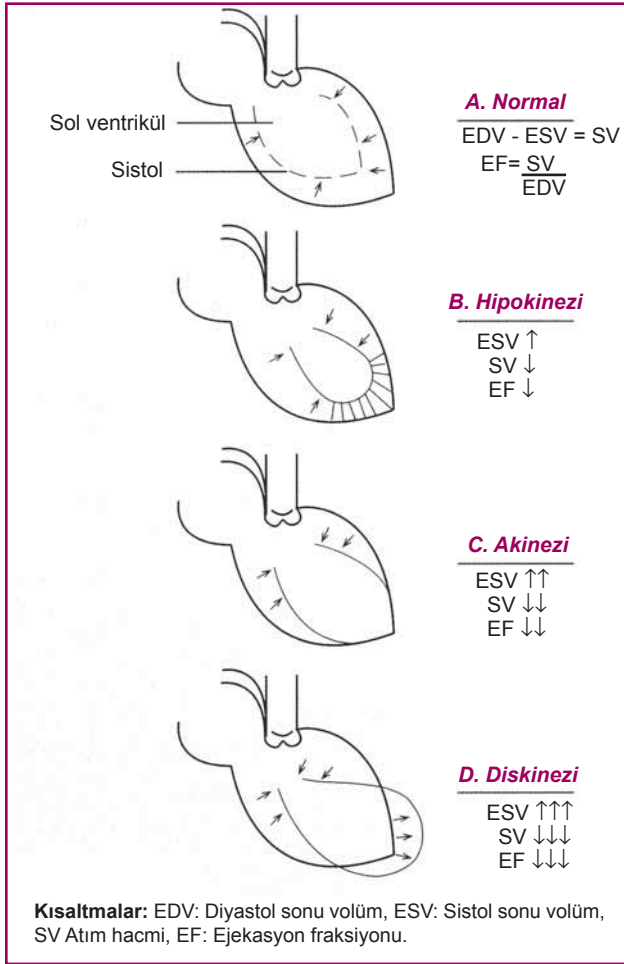
Sistolik fonksiyon bozukluğu her zaman sadece iskemik segmentlerle sınırlı kalmayabilir. Subendokardiyal bölgenin kan akımının azaldığı durumlarda, subepikardiyal bölgede akımın çok azalmış veya normal olmasına karşın transmural düzeyde buranın fonksiyonları bozulabilir. İskemik subendokardiyal segmentin kalınlığı da önemli bir belirleyicidir.

Ayrıca komşu noniskemik subendokardiyal bölgeler de, sistolde iskemik segmentler tarafından çekilerek/engellenerek, sistol sırasında kısalamazlar (*tethering effect*).

Akut miyokard infarktüsünde klinik ve hemodinamik bozuklukların şiddeti ve derecesi bir anlamda sol ventrikül fonksiyonları -ejeksiyon fraksiyonu- atım hacmindeki azalmanın miktarına bağlıdır.

- Miyokardiyal hasarın yaygınlığı ve tipi: Hipokinezi-sistolik kısılmanın azalması, Akinezi- kontraksiyonların kaybolması, Diskinezi-sistolik ekspansiyon. Bunlar sol ventrikül volümü ve ejeksiyon fraksiyonunun belirleyicileridirler (Şekil 2).

Kompansatuar mekanizmaların devreye girememe-



ŞEKİL 2. Sol ventrikül bölgesel disfonksiyonu ve bunun sol ventrikül hemodinamiğine etkisi.¹⁸

si ve kontraktıl fonksiyonlardaki progressif bozulma atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine ve sonuçta sol ventrikül sistol sonu volümünün artmasına neden olur. Atım hacminin azalması kalp debisinin düşmesi anlamına gelmektedir.

- Bilindiği gibi, sol ventrikülün %10'unun kontraktıl disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda düşmeye, atım hacminde ise minimal bir azalmaya yol açmaktadır. Kardiyojenik şok ise sol ventrikülün %30-40'ının iskemik hasara uğraması ile olmaktadır.
- Kalp yetersizliğin klinik semptom ve bulguları %25-40'ının kontraktıl disfonksiyonunda oluşmaktadır.

Akut miyokard infarktüsünde kontraktıl disfonksiyon sonucu gelişen hemodinamik bozukluk, çeşitli kompensatuar mekanizmalar ile en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Bunlar:

1. Sempatik aktivitenin artması (adrenerjik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerinin) sonucu, öncelikle dolaşımdaki katekolaminlerin yükselmesi ile kalp hızı, sistemik vasküler rezistans ve rezidüel-noniskemik mi-

yokardın inotropik durumu artar. Ancak bu mekanizmalar başlangıçtaki olumlu etkilerinin yanında, aritmi riskinin (ventrikül fibrilasyon eşiğini düşürerek) de artmasına neden olabilirler. Miyokardın oksijen tüketimini yükselterek (taşikardi ve pozitif inotropik etkiler nedeni ile) miyokard iskemisini şiddetlendirir. Sistemik vazokonstriksiyon sonucu ise sistemik vasküler rezistans artar ki özellikle uzamış hemodinamik bozukluğu olanlarda bu durum kardiyak performansı olumsuz etkilemektedir.

2. İskemik ve noniskemik miyokardın, rezerv fonksiyonları Frank-Starling kanununa göre artar, ayrıca azalmış atım hacmini kompanse etmek için, sol ventrikül dilate olur (diyastol sonu miyofibriler uzunluğun artması, kontrollü volem yüklemesindeki gibi "*rezerv starling*" mekanizmasını devreye sokarak maksimum efektif kısalma sağlayacaktır (Şekil 3).

- Bu mekanizmanın devreye girebilmesi için diyastol sonu basıncının da kritik düzeyde artması gerekmektedir (özellikle noniskemik segmentlerin ejeksiyon fazının maksimal kısalabilmesi için).
- Deneyisel çalışmalar bu hastalar için en uygun diyastol sonu basıncının, normalin üzerinde olması gerektiğini göstermiştir. Buna göre "*Optimal dolum basıncı*" veya pulmoner arter uç basıncı 14-18 mmHg kabul edilmektedir.

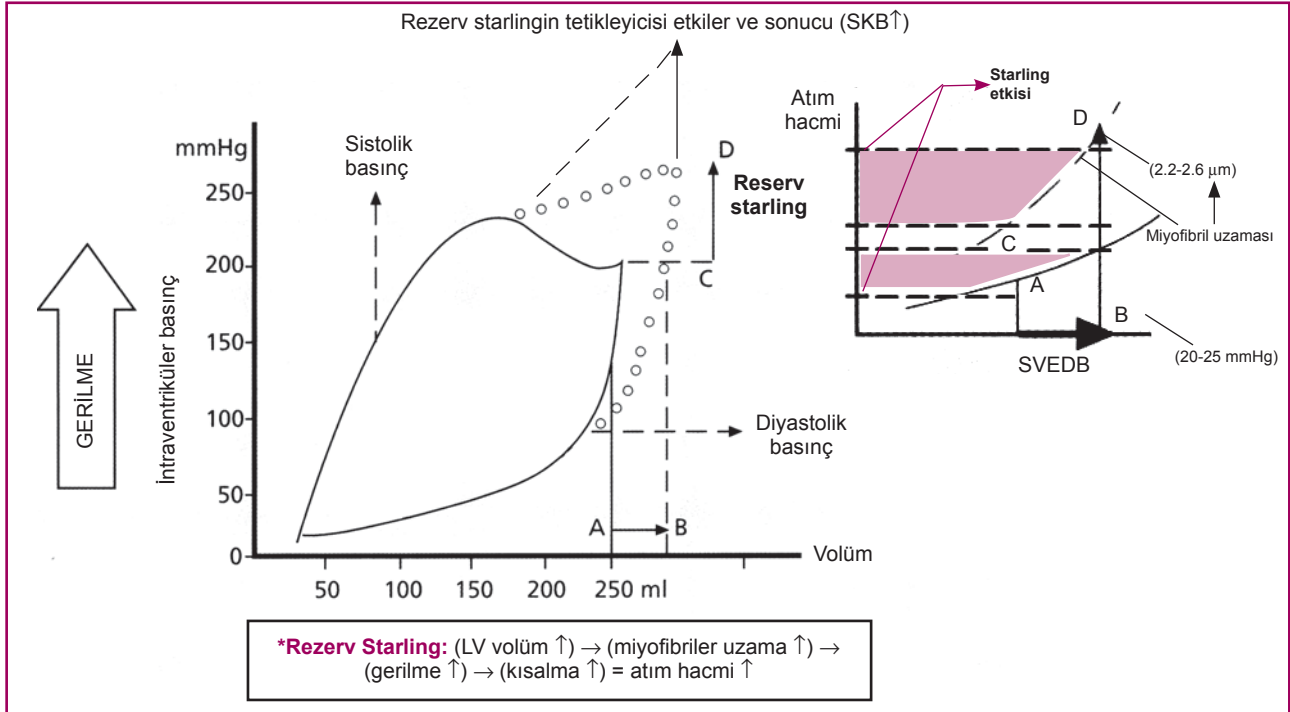
Sol ventrikül dilatasyonunun zararlı etkileri de vardır. Bunlar:

(i) Miyokardın duvar gerilimi ve oksijen tüketiminin artması, (ii) Sol ventrikülün diyastol sonu basıncının fazla yükselmesi sonucu akciğer ödemi gelişmesi, (iii) Mitral anulus genişlemesi ve papiller adale disfonksiyonunun neden olduğu mitral yetersizliğidir.

3. Sistol sonu volümünü azaltmak, global ejeksiyon fraksiyonunu koruyarak, atım hacmindeki düşmeyi en aza indirmek için; iskemik segmentin uzağındaki perfüzyonu normal segmentler kasılma güçlerini artırır (hiperkontraktibilite). Ancak bu bölgeleri besleyen koroner arterlerde anlamlı darlıklar varsa bu kompensatuar mekanizma çalışmaz.

Akut Miyokard İnfarktüsünde Diyastolik Disfonksiyon

Akut miyokard iskemisi-infarktüsünde sistolik fonksiyon bozukluğuna her zaman global veya bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu da eşlik eder. İskeminin erken fazında jeoparadize bölge normal segmentlere paradoks olarak diyastolün izovolumik relaksasyon ve erken fazlarında uzayacağına kısalır. Sistol sırasında pasif olarak gerilmiş iskemik segmentlerin "*elastik recoil*"i veya geç sistolik aktif kısalmanın devam etmesi bu fenomenen sorumlu tutulmaktadır.



ŞEKİL 3. İskemik sol ventrikül (LV) disfonksiyonunda, diyastolik volümün sıvı replasmanı sonucu artması (A→B) (SVEDB (sol ventrikül diyastol-sonu basıncı) de artar: komplians azalmış olduğundan) ile kritik değerlerde miyofibrillerin gerilme ve boylarında uzaması sonucu (C→D), miyokardın kasılma hızı/gücü artacağından (özellikle noniskemik segmentlerde), EF ve atım hacmi artar (Renkli alan: Rezerv Frank-Starling mekanizması). 0000–LVEDP artışı ve rezerv starling tetiklenmesi ile yükselen sistolik kan basıncı (SKB).

*Dekompanse olmuş miyokardın iatrojenik sebepler (Beta-bloker tedavisi gibi) dışında azalmış, baskılanmış kontraktilesinin artışı sağlayan tek faktör “Rezerv Starling” mekanizmasının tetiklenmesidir. Bunu harekete geçiren faktörler: Optimal dolum basıncı, volümü ve miyofibriller (sarkomer) uzunluğun sağlanabilmesidir. “Optimum” tanımı normal değerlere eşdeğer değildir ve kalp hastalığına göre bireysel farklılıklar (dilate ventrikül, akut KY’de segmenter disfonksiyon gibi) gösterir. Değiştirilemez. Starling kanunu gerçeği; Dekompanse myokard yetersizliğinde LV. primer inotropizmin neden etkisiz olduğunda açıklamasıdır.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu AMİ’de sistolik disfonksiyondan önce başlar ve sonra ikisi birlikte devam eder. Bu süreç sol ventrikülün diyastolik kompliansının bozulması olarak da tanımlanmaktadır.

- Morfolojik özelliği ise iskemik ve nekrotik dokuda akut fazda hücrel ve interstiyel ödem, subakut ve kronik fazda ise fibrozun iyileşmesi sonucu viskoelastik özelliğin kaybolmasıdır.
- Sağ ventrikülün iskemisi ve infarktüs sonucu dilatasyonu, interventriküler septumu sola doğru iterek ve ayrıca intraperikardiyal basıncı artırarak sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını bozar, dolumunu engeller. Bu durumda sol ventrikül normal veya az iskemik olmasına rağmen, diyastolik fonksiyonları bozulacağından, mevcut hemodinamik tablo daha da kötüleşir. Diyastolik fonksiyonların bozulması, sol ventrikülün diyastolik basınç-volüm ilişkisini bozabilir (Şekil 4). Diyastol-sonu basıncının artması mitral kapak hastalığının bulunmadığı durumlarda, pulmoner kapiller uç basıncının yükselmesine neden olur. Sol ventrikül diyastol-sonu basıncı, ve diyastol-sonu volümü, sağ ventrikül miyokardının

kompliansının azadığı koşullarda ve/veya eşlik eden SV iskemisinde herikisi de artar.

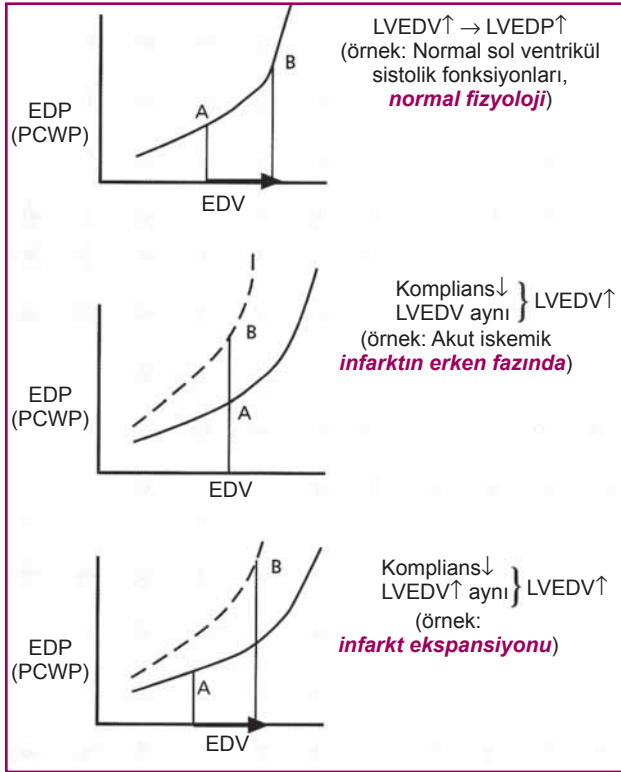
Sol ventrikül dolum basıncındaki artış fazla değilse, bu noniskemik segmentlerdeki “*rezerv Frank-Starling*” mekanizmalarını uyarak, kardiyak performansı artırabilir (Şekil 3).

Ancak SV dolum basıncının aşırı yükseldiği durumlarda sol atriyum ve pulmoner venlerde pasif doluma yol açarak pulmoner konjesyon ve pulmoner ödeme neden olabilir. Ayrıca subendokardiyal bölgenin de perfüzyonunu bozarak (*koroner perfüzyon basıncı = trans-miyokardiyal basınç gradiyenti = diyastolik aort basıncı - sol ventrikül diyastol basıncı*) sistolik ve diyastolik fonksiyonları daha da kötüleştirir.

Akut Sol Ventrikül İnfarktüsünün Fizyolojik ve Hemodinamik Etkileri:

Klinik bulgular ile korelasyonu:

- Akut sol ventrikül infarktüsünün hemodinamik



ŞEKİL 4. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) yükselmesi. Sol ventrikül diyastol sonu volümünün artışı (LVEDV) veya diyastolik komplians azalması (genişleyememe) LVEDP ve dolayısıyla PCWP'yi artırır. Mitral yetmezlikte PCWP artmasına karşılık diyastol sonu volümü (LVEDV) ve komplians normal/normale yakın değerlerdedir.¹⁸

değişkenleri kabaca; pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), kardiyak indeks ve arteriyel kan basıncıdır. Bunları, infarktüsün lokalizasyonu, mitral kapağın fonksiyonları, kalp hızı ve ritmi ile sol ventrikülün infarktüs öncesi durumu etkiler.

Akut infarktüste hemodinamik ve klinik tabloya damgasını vuran miyokardın bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ani kaybolmasıdır.

- Sol ventrikülün %8'inin infarktüsünde komplians bozulur ve bu saptanabilir. İnfarktüs sol ventrikülün %10'unu etkilediğinde ejeksiyon fraksiyonu düşer, %15'inin infarktüsünde ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı artar. İnfarktüs sol ventrikülün %25'ini aştığında konjestif kalp yetersizliğinin klinik bulguları oluşur. Kardiyojenik şok, kalp yetersizliğinin oldukça ileri bir formu olup, sol ventrikülün %40'ından fazlasının infarktüsünde gelişir.

Akut sol ventrikül infarktüsünün hemodinamik sonuçları diyastol sonu basıncındaki artış ve atım hacmindeki düşüşün derecesine bağlıdır (**Şekil 5 ve 6**).

- Bilindiği gibi, sol ventrikülün kompliansının bozulması Frank-Starling mekanizmasında basınç-volüm ilişkisini bozacağından, bu hastalarda optimal atım hacmi ve kalp debisinin sürdürülebilmesi için, diyastol sonu basıncının normal değerlerin üzerinde olması gerekmektedir. 20-25 mmHg diyastol sonu basıncı AMİ de kabul edilen '**optimal diyastol sonu**' basıncıdır.

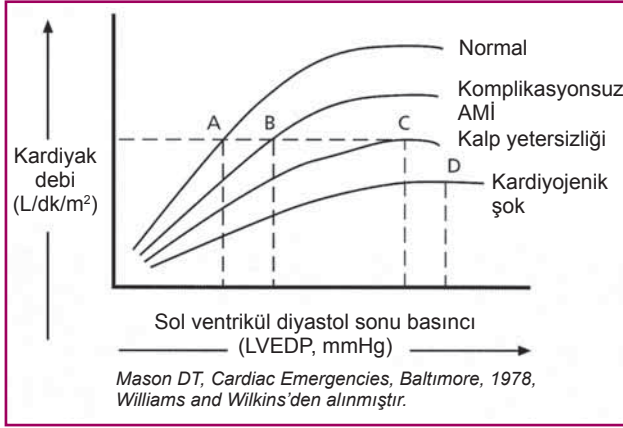
Normalde PKUB, sol ventrikül diyastol sonu basıncını gösterir ve iki basınç arasında yakın bir korelasyon vardır. AMİ'de bu ilişki bozulmuştur (**Şekil 4**).

- Normal ventrikülde atriyal kontraksiyonlar diyastol basıncını 1-2 mmHg artırırken, infarktüste bu artış, sol ventrikülün kompliansı bozulduğundan ortalama 8 mmHg'dır. Ventrikülün diyastolik basınç kayıtlarında, diyastol sonunda a dalgası normalden birkaç kat yüksek saptanır. Bu durumda ortalama PKUB sol ventriküldeki büyük diyastol sonu yükselmiş a dalgasından dolayı ortalama 8-10 mmHg daha düşük bulunur. AMİ'de optimal PKUB 14-18 mmHg iken sol ventrikül diyastol sonu basıncının 20-25 mmHg olmasının açıklaması budur. Kritik hastalarda PKUB ölçülürken mutlaka atım hacmi ve kardiyak debiye de bakılmalıdır.
- Kompliansı ileri derecede azalmış hastalarda ortalama PKUB ideal olarak 15 mmHg'nın altında tutulmalı, 18-20 mmHg'ya çıkılmamalıdır.

Akut Miyokard İnfarktüsünün Hemodinamik Spekturumu:

Akut miyokard infarktüsülü hastalarla yapılan çalışmalarda, ortalama PKUB'nin ancak hastaların %50'sinde 18 mmHg'yı aştığı tespit edilmiştir. Kardiyak indeks de %50 olguda 2.5 L/dk/m² altında bulunmuştur. Hastane mortalitesi ile hemodinamik bulgular arasında her zaman pozitif bir korelasyon vardır. PKUB değeri ne olursa olsun kardiyak indeksin düşmesi, mortalitede 5-15 kat artışa neden olmaktadır. Aynı şekilde kardiyak indeks değeri ne olursa olsun PKUB'de artış, mortalitede 2-5 kat artışa yol açar.

Sol ventrikül infarktüsü, diyastol sonu basıncını ve dolayısı ile PKUB'yi artırarak hidrostatik basınç yükselmesine ve pulmoner konjesyona neden olmaktadır. Bunun klinik manifestasyonları dispne ve solunum yetersizliğidir. PKUB artışı pulmoner konjesyonun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Konjesyon 18-20 mmHg'da oluşmakta, 21-25 mmHg'da belirginleşmekte, 26-30 mmHg'da ciddiyeti artmaktadır. Akut akciğer ödemi PKUB 30 mmHg'yı aştığında görülür. Klinikte akciğer oskültasyonu ve akciğer grafisi ile pulmoner konjesyon kolaylıkla teşhis edilebilmektedir. PKUB >18 mmHg olduğunda bunun klinik manifestasyonlar ile önbelirleyiciliği (prediktivitesi) %85'dir. %15 olguda



ŞEKİL 5. Normal, komplikasyonsuz ve komplikasyonlu AMİ'de LVEDP ve kardiyak debi ilişkisi. Kardiyak debi azaldıkça, ventrikül fonksiyon eğrisi yataylaşmaktadır. Fonksiyon azaldıkça, kardiyak debiyi muhafaza edebilmek için LVEDP artar (A→B→C). Kardiyojenik şokta ise ventrikül fonksiyonları kritik değere ulaşmış olup, LVEDP'deki artış, kardiyak debiyi fazla değiştiremez (D).

PKUB >18 mmHg olmasına rağmen bu klinik olarak saptanamayabilir.

- Pulmoner konjesyonun klinik bulguları ve PKUB arasındaki uyumsuzluk aşağıdaki durumlarda görülür:

 - PKUB'deki düşüştüken ancak saatler veya günler sonra klinik ve radyolojik bulgularda düzelme olmaktadır.
 - AMİ'li hastada kronik akciğer hastalığı da varsa, öskültasyonunda duyulan intrinsek akciğer hastalığına bağlı raller, staz ralleri olarak yorumlanabilir.
 - Önceden kalp hastalığı olduğu bilinenlerde yüksek PKUB tolere edilebilir ve pulmoner konjesyon bulguları gelişmeyebilir. Kronik kalp yetersizliğinde artmış lenfatik drenaj ve pulmoner damar yatağındaki değişiklikler, artmış PKUB'yi maskeleyebilir.

Kardiyak indekste ani düşme, cilt (soğuk ve soluk cilt), böbrek (oligüri) ve serebral (anksiyete, konfüzyon, durgunluk) perfüzyonda azalmaya bağlı klinik tablo oluşabilir. Kardiyak indekste düşüşün derecesi ile doku hipoperfüzyonunun derecesi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Kardiyak indeksin normal değerleri 2.5-3.5 L/dk/m² olup, 2.0-2.2 L/dk/m²'nin düzeylerinde periferik hipoperfüzyon başlar. Kardiyojenik şok 1.8-2.0 L/dk/m²'nin altında olmaktadır. Kardiyak indeks 2.2 L/dk/m² altına düştüğünde bunun klinik parametrelerle önbilirleyiciliği yüksektir (%81). Kardiyak debisi kronik olarak düşük hastalar bu duruma adapte olduklarından (fonksiyonel kapasitelerini kısıtlayarak ve doku oksijen ekstraksiyonunu artırarak) doku hipoperfüzyonunun semptom ve bulgularını göstermeyebilirler.

Akut Miyokard İnfarktüsünün Hemodinamik Evreleri:

Akut miyokard infarktüsünde sol ventrikül fonksiyonları ve buna bağlı kardiyak debi ve PKUB'daki değişiklikler, hastalığın hemodinamik bozukluğunun derece ve evresini belirler. Kardiyak debi değişiklikleri, periferik organ hipoperfüzyonunun, PKUB ise pulmoner konjesyonun klinik bulgularının ortaya çıkmasından sorumludur.

İlk kez **Swan, Ganz ve arkadaşları** 1970'li yılların başında balonlu pulmoner arter termodilüsyon kateteri ile AMİ'de sol ventrikül fonksiyonlarını ölçmüştür.

- Forrester ve ark.** 1975'te 200 AMİ'liyi, ilk 72 saatteki yatakbashi hemodinamik incelemeleriyle, bugün ddahi hala geçerliliğı olan, dört evreye ayırmışlardır. Bu evreler başlangıçta ölçülen kardiyak indeks ve PKUB'ye göre yapılmıştır (**Tablo 3**).

Kardiyojenik şok olsun ya da olmasın, ciddi pompa yetersizliğinde tedavinin hedefleri: kardiyak performansını iyileştirmek, hemodinamik bozukluğu düzeltmek, iskemik miyokardın canlılığını sürdürmek ve miyokard hasarını sınırlandırmaktır. İlaç tedavisi (nitratlar, beta blokerler, ACE inhibitörleri) ve hatta İABP Evre IV'teki hastada miyokard hasarını azaltmada etkili değildir. Ancak hemodinamik bozukluk ve kardiyak performansta geçici düzelme sağlarlar. Erken uygulanacak reperfüzyon tedavisi infarkt alanının sınırlı kalmasını sağlayan en etkili tedavi stratejisidir. Bu hastalarda hemodinamik monitörizasyonu takiben, invaziv girişimin zaman ve şeklini belirlemek önemlidir.

Hemodinamik Monitörizasyon:

Komplikasyonsuz AMİ'de rutin hemodinamik monitörizasyonun fazla bir pratik yararı yoktur. Dikkatli, sürekli fizik muayene ve klinik verilerin gözlem ve değerlendirilmesi, hastanın hemodinamik durumu hakkında çoğu zaman yeterli ipuçları vermektedir.

Akut Miyokard İnfarktüsünde Pompa Yetersizliğinin Klinik Evreleri:

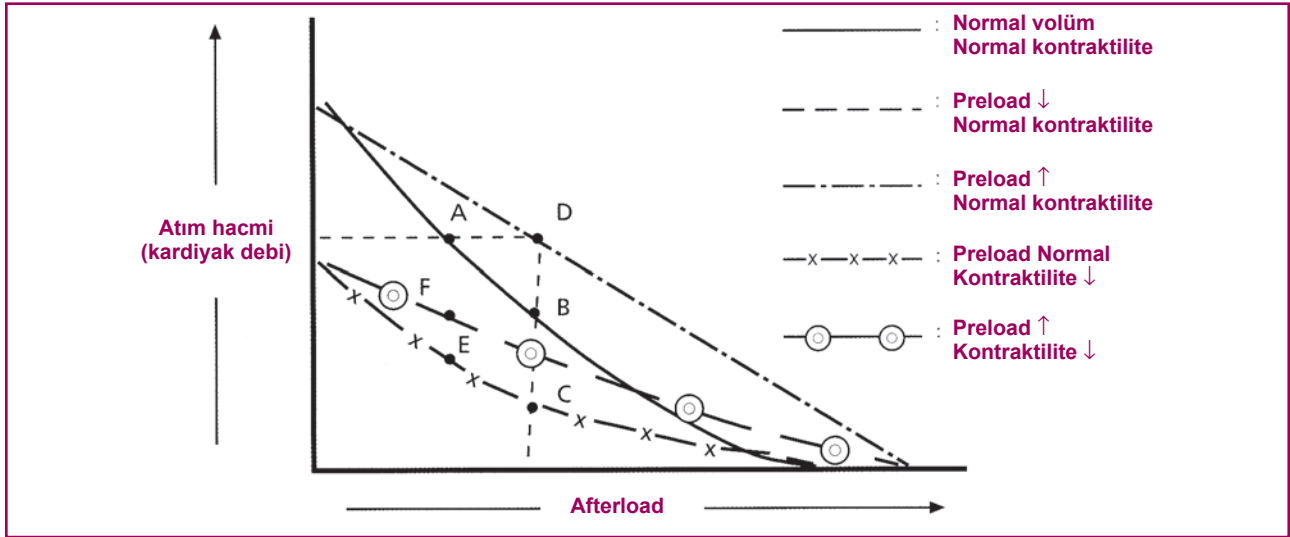
- Killip ve Kimbal**, 1967 yılında geliştirdiği fizik muayene bulgularına göre AMİ'li hastaları aşağıdaki gibi dört sınıfa ayırdılar.

Sınıf I - Sol ventrikül yetersizliğinin bulguları yok.

Sınıf II - S3 gallop ve/veya akciğerlerin bazalarında pulmoner konjesyona bağlı raller.

Sınıf III - Akut akciğer ödemi.

Sınıf IV - Kardiyojenik şok.



ŞEKİL 6. Ventriküler atım hacmi (kardiyak debi) ile sol ventrikül dolum basıncı-volumü (preload = PKUB) arasındaki ilişki.

- 1) Normal kontraktilitede preloadun artması ($\uparrow$) ile, kardiyak debi değişmez ($A \rightarrow D$) (afterload artışı nedeni ile). Şayet afterload değişmez ise bu durumda kardiyak debi artar ($B \rightarrow D$).
- 2) Preloadun düşmesi ($\downarrow$) ve afterloadun artışı ile birlikte kardiyak debi düşer ($B \rightarrow C$).
- 3) Kontraktibilenin azaldığı ($\downarrow$) durumda, preload sabit kalır ve afterload düşerse, kardiyak debi artar ($E \rightarrow F$).
- 4) Afterload değişmediği durumda, azalmış kontraktiliteye rağmen, preloadun normalin üzerine çıkarılması (optimal dolum basıncı) ile kardiyak debi artar ($E \rightarrow F$)-**Rezerv starling**.¹⁸

Bugün de önemini kaybetmemiş olan bu sınıflandırma, özellikle daha gelişte yüksek riskli hastaları saptamada ve prognozu belirlemede geçerliliğini korumaktadır. Özellikle Sınıf -II ve üzerindeki hastalarda, infarktın hastane mortalitesi yüksek olacağından, erken girişim ve reperfüzyon stratejilerinin bunlarda zaman kaybetmeden uygulanması gerekmektedir.

Killip sınıflaması, pompa yetersizliğini klinik bulgular ile kategorize etmek, tanı ve tedavi stratejilerini belirlemek için gereklidir. Hastanın klinik olarak sessiz olması (subklinik), kompanse ventrikül disfonksiyonunu veya normal/normale yakın ventrikül fonksiyonlarını gösterir.

- Pulmoner konjesyonun klinik bulgu ve semptomlarının bulunması, sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonuna veya mekanik komplikasyonların varlığına (özellikle yeni oluşan sistolik üfürümle birlikte) işaret edebilir.
- Hipotansiyon ve periferik organ hipoperfüzyonunun bulguları düşük debi durumu ile kardiyojenik şokta saptanabilir. Her iki durumdan da sol ventrikül fonksiyonlarında ciddi bozulma ve/veya hemodinamik tabloyu kötüleştiren mekanik komplikasyonlar sorumludur.
- Pulmoner konjesyonun olmadığı şok, hipotansiyon veya düşük debi durumlarında; hipovolemi, sağ ventrikül infarktüsu, kardiyak tamponand, rüptür veya ciddi bradiaritmi araştırılmalıdır. Kardiyojenik şok ve düşük debi durumu olmaksızın

gelişen pulmoner konjesyon / akut akciğer ödemi, AMİ'nin iki önemli komplikasyonu olup, erken tanı tedavisi ile hızla düzeltilebilirler. Bu hastalarda daha başlangıçta stratejiyi belirlerken akut girişim (reperfüzyon tedavileri, erken kateterizasyon ve gerektiğinde hemodinamik monitörizasyon) seçenekleri göz ardı edilmemelidir. Agresif tedavi stratejisinin uygulanmadığı dönemde mortalite pulmoner konjesyonlu hastalarda %11, akut akciğer ödeminde ise %38 idi.

Pulmoner Konjesyon (Düşük Debi Durumu Dışında)

Sol ventrikül diyastol-sonu basıncı, diyastolik kompliansın azalması, diyastol-sonu volümünün artması veya her ikisinin birlikte bulunması sonucu yükselir. Neticede PKUB 18-25 mmHg'ye kadar çıkar. Hasta asemptomatik olabileceği gibi dispne ile ortopne de bulunabilir. Fizik muayenede akciğer kaidelerinde yaş raller, taşipne, hipoksemi ve radyolojik olarak hafif veya orta derecede pulmoner venöz konjesyon saptanır.

- Tedavinin amacı yeterli arteriyel oksijenizasyonu sağlamak ve pulmoner venöz konjesyonu azaltmak olmalıdır (**Şekil 7**).

Hafif pulmoner konjesyon durumunda nasal oksijen (2-5 L/dk, ilk 48-72 saat), arteriyel oksijen düzeyini yükseltmek için yeterlidir. Düşük doz intravenöz diüretik (20-40 mg furosemid) sol ventrikül dolum basıncını ve pulmoner venöz basıncı düşürür. Ayrıca pulmoner kon-

TABLO 3. Forrester hemodinamik evrelelendirmesi

Evre I: AMİ'lilerin yaklaşık %25'i bu grupta olup, PKUB 18 mmHg veya daha az, kardiyak indeks ise 2.2 L/dk/m² ve üstündedir. Doku hipoperfüzyonunun ve pulmoner konjesyonun klinik bulgu ve semptomlarına rastlanmaz. Hastane mortalitesi %3'tür. Komplikasyon gelişmezse spesifik bir tedaviye ve hemodinamik monitörizasyona gerek yoktur.

Evre II: %25 AMİ'li bu evrede olup, kardiyak indeks 2.2 L/dk/m² veya daha yüksek olmasına rağmen, PKUB 18 mmHg veya daha yüksektir. Hastalarda pulmoner konjesyonun semptom ve bulguları varken, doku hipoperfüzyonuna ait klinik manifestasyona rastlanmaz. Mortalite hastane döneminde %9'dur. Tedavide PKUB'yi düşürmek (diüretik, nitrat, ACE inhibitörü) esastır. Pulmoner konjesyon tedaviye yanıt vermezse, hipotansiyon ve doku hipoperfüzyonu geliştirse, hemodinamik monitörizasyon endikedir. Diüretik tedaviye ve nitrat infüzyonuna dirençli olgularda inodilatörler (dobutamin) kullanılabilirler.

Evre III: Kardiyak indeks <2.2 L/dk/m², PKUB ise < 18 mmHg'dır. %15 hasta bu evrede olup doku hipoperfüzyonu semptom ve bulguları vardır. Pulmoner konjesyon yoktur. Hastane mortalitesi diğer iki evreye göre daha yüksektir (%23). Sol ve sağ ventrikülün preload'unun rölatif veya mutlak hipovolemi sonucu düşmesi düşük kardiyak debinin nedeni olabilir. Ancak, hemodinamik bozukluğun tamamını hipovolemiye bağlamak her zaman doğru olmayabilir. İnfarktüs öncesi preload'u belirgin azalmış hastalarda (aşırı diüretik kullanımı), azalmış kasılma fonksiyonları, ventrikül çıkış yolu rezistansının artması veya her ikisi birlikte, benzer hemodinamik tabloya neden olabilirler. Sağ ventrikül infarktüsünde de hemodinamik tablo

aynıdır. Ancak burada sağ atriyum basıncı PKUB'den orantısız olarak (bağımsız) artmıştır (Sağ ventrikül infarktüsü bölümüne bakınız). Volüm replasmanı ayırıcı tanıda önemlidir. Sıvı replasmanı sonucu PKUB >20 mmHg olmasına rağmen kardiyak debi hala artmamış ise hemodinamik bozukluğun sebebi sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmadır. Gerçek hipovolemi-de ise sağ atriyum basıncı ve PKUB'deki yükselme ile birlikte atım hacmi ve kardiyak debi de artar. Sol ventrikül kompliansı belirgin olarak azalmış hastalarda, sıvı replasmanı ile preload-da anlamlı artış olmadan da sol ventrikül dolum basıncı artabilir.

Evre IV: Kardiyak indeks <2.2 L/dk/m² ve PKUB >18 mmHg'dır. Pulmoner konjesyonun ve hipoperfüzyonun semptom ve bulguları klinik tabloya hakimdir. Hastaların %35'i bu evrede olup, mortalite %51 civarındadır. Hemodinamik değişikliklerden, sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı bozulma, ejeksiyon fraksiyonunda ciddi düşme sorumludur. Sinus taşikardisi ile birlikte hipotansiyon sıklıkla bulunur. Sistolik tansiyon 90 mmHg ve altına, kardiyak indeks ise 1.5 L/dk/m² ve altına düştüğünde tablo kardiyojenik şoktur. Kardiyojenik şokla birlikte olsun ya da olmasın, ciddi pompa yetersizliği, sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının önemli derecede harabiyetini gösterir. Bu hastalarda hemodinamik monitörizasyonla birlikte hızla destek tedavisine geçmek gerekir. Vazopressör tedavi (noradrenalin, dopamin), intra aortik pompa (IABP), gerekirse mekanik ventilasyon zaman kaybedilmeden uygulanmalıdır. Destek tedavisi bu evredeki hastalarda geçici hemodinamik düzelme sağlar. İnfarkt arterinin rekanalizasyonu (anjyoplasti veya cerrahi girişim) tedavinin asıl amacı olmalıdır.

jasyonu azaltırken sol ventrikül volümü, duvar stresi ve miyokardın oksijen tüketimi de azalır. Subendokardiyal bölgenin perfüzyonu artar. Pulmoner konjesyon mitral yetersizliği sonucu oluştu ise veya tabloya hipertansiyon eşlik ediyorsa nitratlar (veya daha nadiren sodyum nitroprussid) vazodilatör olarak tercih edilebilir.

Vazodilatör tedavi, pulmoner konjesyonu azaltırken başka yararlı etkiler de sağlayabilir bunlar: (a) venodilatasyon, (b) ventrikül kompliansını, direk veya sağ ventrikülü boşaltarak düzeltir, (c) arteriyel dilatasyon sonucu 'afterload'u azaltarak sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirir, (d) mitral yetersizliğini ve septal rüptürde soldan sağa şantı azaltır.

Sistemik organ perfüzyonu bozulmayan pulmoner konjesyonda genellikle hemodinamik monitörizasyona gerek yoktur. Vazodilatörlerin etkisini ve klinik yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir.

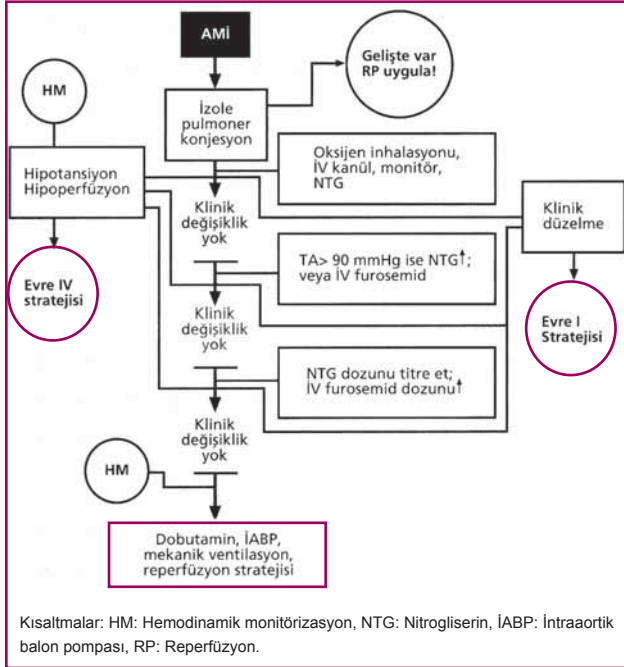
Akut akciğer ödemi (düşük debi durumu dışında):

Şok tablosu olmayan akut akciğer ödemi, pulmoner konjesyonun oldukça dramatik ve ağır bir şeklidir. Kli-

TABLO 4. Akciğer ödeme neden olan veya başlatan başlıca durumlar

1. Sol ventrikülün yaygın kontraksiyon bozukluğu,
 - a. Geniş AMİ,
 - b. Eski infaktlara yenilerin eklenmesi
2. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonunda hafif azalma ile birlikte primer diyastolik fonksiyon bozukluğu ("stiff heart"),
3. Papiller adale disfonksiyonu veya rüptürüne bağlı akut, persistan veya intermitant mitral yetersizliği,
4. Küçük miyokard nekrozuna eşlik eden ağır global miyokard iskemisi (*iskemik paralizisi*).

nik olarak hasta ciddi solunum sıkıntısı içerisinde olup, pembe köpüklü balgam çıkarmaktadır. Cilt soğuk, soluk ve nemlidir. Artmış sempatik aktiviteye bağlı olarak taşikardi vardır ve kan basıncı yüksektir. Akciğer ödeminin AMİ 'deki sebepleri oldukça geniş spektrumlu ve çeşitlidir (Tablo 4).



tülerek AMİ ile ilişkili mortalite ve morbidite azalmıştır. Fakat, AMİ tedavisindeki dramatik gelişmelere rağmen geçen bu 20 yıl içerisinde kardiyojenik şok (KŞ) insiden-si değişmemiştir. Kardiyojenik şok (aritmi değil) şimdi-lerde AMİ'de ölümün başlıca sebebidir. Yakın zamanda-ki düşürülmüş mortalitesi en fazla %80 ->%50'dir.

Bu hedefe ulaşmak için mükemmel destekli bakım ve infarkt arteri revaskülarizasyonuna agresif yaklaşım (İABP destekli erken ve tam reperfüzyonun sağlanması) gerekir.

- Hastanede kurtulanların bir-yıl sonuçları iyidir: %80 sağkalım ve %80 NYHA sınıf -I veya -II konjestif kalp yetersizliğidir; hastaneden çıkan (kurtulanlar) hastaların %60'ı 6 yıl yaşamıştır.

Kardiyojenik Şok Tanımı:

Yeterli intravasküler voluma rağmen, pompa fonksiyonunun ciddi derecede bozulması sonucunda gelişen yetersiz doku perfüzyonu olarak tanımlanmıştır.

Şok durumunun hipotansiyon ve diğer hemodinamik bozukluklardan ayrılması önemlidir; şokta dokunun ihtiyacını karşılayacak kan akımı ve oksijen sunumu yetersizdir, hipotansiyonda ise dokunun metabolik ihtiyacı kalp debisi artırılarak veya sistemik vasküler direnç düşürülerek karşılanabilir.

Kardiyojenik Şokta Olması Gereken Bulgular:

- Sistolik kan basıncı <90 mmHg'da sürdürülmesi (veya ortalama arter basıncı bazal-çizginin 30 mmHg altında).
- Sistolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde devam ettirilebilmesi için vazopressör veya İABP (intraaortik balon pompası) desteği gerekmesi.
- Hipovolemi (PUB< 12 mmHg), aritmi, hipoksemi, asidoz ve atriyoventriküler blok ile ilişkiz kardiyak indeksin <2.2 L/dk/m² olması.
- Doku hipoperfüzyonunun klinik kanıtları (soğuk ekstremiteler, oligüri, değişmiş mental durum veya periferik vazokonstriksiyon).

Kardiyojenik Şokun Hemodinamik Parametreleri:

- İnatçı hipotansiyon (sistolik kan basıncı <80-90 mmHg veya bazal değerinde 30 mmHg aşağıda) ile,
- Kardiyak indekste ağır düşme; destek tedavisi: (<1.8L.dk⁻¹.m²) veya destek tedavisi ile: (<2.0-2.2 L.dk⁻¹. m²); ve
- Yeterli veya yükselmiş dolum basınçları: (SV diastol-sonu basıncı: >18 mmHg veya SĞV diastol-sonu basıncı: >10-15 mmHg).

Kardiyojenik Şokun Sebepleri ve Sıklığı:

Hastaların çoğunda SV yetersizliği vardır, sağ ventrikül yetersizliği %3 hastada, mekanik sebepleri olgularının %12'sinde bulunmuştur.

Kardiyojenik şok, kalp yetersizliğine bağlı son-organ hipoperfüzyonudur.

Sıklığı: Geçmiş 25 yılda değişmeden kalmıştır. ST elevasyonlu Mİ hastaların %8'inde, ST elevasyonsuz Mİ hastalarının ise %2.5'inde kardiyojenik şok gelişmiştir. Sonraki grubun muhtemelen sirkümfleks arter okluzyonu, komorbid hastalığı ve ciddi üç-damar hastalığı veya sol ana koroner arter hastalığı vardır.

Kardiyojenik Şok Gelişiminin Risk Faktörleri:

- Yaşlılık, anteryor Mİ, hipertansiyon, diabetes mellitus, çok-damar koroner arter hastalığı; geçmişte Mİ, hikayesinde geçmişte konjestif kalp yetersizliği bulunması; ST elevasyonlu Mİ, veya sol dal bloğu. Kardiyojenik şok genellikle AMİ semptomları başladıktan sonra erken gelişir.
- Kardiyojenik şok gelişimi hastaların yaklaşık yarısında ilk 6 saat içerisinde, %72'sinde ise 24 saat içerisinde olmuştur. Preşok durumu gelişen diğerlerinde ise hipotansiyonsuz sistemik hipoperfüzyon ortaya çıkmıştır. Bu hastalar agresif destek tedavisi ve revaskülarizasyondan fayda görmüştür; erken PKG girişimi kardiyojenik şokun daha önce başlamasını "düşürebilir", şokun daha erken ortaya çıkmasını sağlar ("aborted shock").

KŞ'yi önlemenin tek yolu Mİ'de çok erken reperfüzyon tedavisi uygulamak görülmektedir. Ambulansta erken (semptomların ilk saatlerinde) trombolize karşı transfer ile primer PKG veya hastane öncesi tromboliz (HÖ) olarak randomize edilen hastalarda HÖ tromboliz ile KŞ bulunmamıştır: Mİ semptomların <2 saatinde PKG'ye randomize edilen hastaların %0.5'de KŞ gelişmiştir (CAPTIM).

- Ağır akut SV veya SĞV disfonksiyonunun herhangi bir sebebi kardiyojenik şoka yol açabilir; akut miyoperikardit, tako-tsubo kardiyomiyopatisi, ve hipertrofik kardiyomiyopati; bunların hepsinde anlamlı koroner arter hastalığı olmadan ST elevasyonu, kardiyak marker salımı ve kardiyojenik şok bulunabilir.
- Apikal balonlaşma veya tako-tsubo kardiyomiyopati olarak bilinen stresin neden olduğu kardiyomiyopati, emosyonel stresten sonra görülen ve %4.2'si kardiyojenik şoka neden olan akut SV disfonksiyonu sendromudur. Endokardit, travma ve dejeneratif hastalığa bağlı korda rüptürü akut kapak regürjitasyonununa sebep olabilir. Aort disseksiyonu da aort yetersizliği veya Mİ sonucunda kardiyojenik şoka götürebilir.
- Aort stenozu veya mitral stenozunda akut stres de şokun sebebi olabilir.

Kardiyak tamponad veya masif pulmoner embolizmde pulmoner konjesyon birlikte olmadan KŞ bulunabilir.

Patogenez:

Hastaların çoğunda kardiyojenik şoka, miyokardiyal kontraktiliyeyi bozan ve sonucunda atım hacmi ve arter basıncını düşüren, yaygın miyokardiyal iskemi veya nekroz yol açar. Birinci büyük infarktüs kardiyojenik şoku başlatabilir, veya reinfarktüs ve aynı bölgede küçük infarktüslerin toplanması ile infarkt genişlemesi sonucunda da KŞ gelişebilir. Bu hastalarda üç-damar (%60) veya sol ana koroner hastalığı (%20) sıktır.

Kardiyojenik şok patofizyolojisi azalmış miyokardiyal kontraktilitenin ötesinde daha komplike bir süreçtir. Hakikaten de, SV ejeksiyon fraksiyonu sadece akut olarak belirgin baskılanabilir, ancak miyokardiyal fonksiyonel durum ağırlıklı olarak reperfüzyon ile düzeldiğinde dahi sonraki günlerde KŞ'nin sistemik bulguları değişmemiştir.

Akut şok durumuna katkısı olan nörohormonal cevap serileri; azalmış etkili dolaşım volum ve basıncının algılanması sonucu SS (Sempatik sinir sistemi) ve RAS (Renin anjiyotensin sistemi) aktivasyonu. Bunlar periferik vazokonstriksiyona, su ve tuz retansiyonuna sebep olurlar. Sistemik inflamatuvar durum ile sitokinlerin yükselmiş plazma düzeyleri (tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-6) ve uygunsuz nitrik oksit üretimi sırası ile miyokardiyal fonksiyonu biraz daha baskılar veya katekolaminlerin neden olduğu kompensatuvar vazokonstriksiyonu bozar.

Bu faktörlerin hepsi de dönerek koroner arter perfüzyonunda azalmaya yol açar; böylece düşük kan basıncı,

laktik asidoz, çoklu organ yetersizliği, ve en sonunda ölümle sonuçlanan daha fazla miyokardiyal iskemi ve nekrozun "fasit-dairesini" tetikler (Şekil 9).

Patofizyoloji:

KŞ, bütün dolaşım sisteminin geçici veya kalıcı olarak bozulması sonucudur. KŞ formlarını çoğunda geniş infarkt alanına bağlı SV pompa yetersizliği başlıca etkilenendir, fakat dolaşım sisteminin diğer bölümü de yetersiz kompensasyon veya eklenen eksiklikler ile (dehidratasyon, taşı-,bradi-aritmiler, geri-dönüşümlü iske-mi, post-reperfüzyon stunning gibi) şok sürecine katkı sağlar.

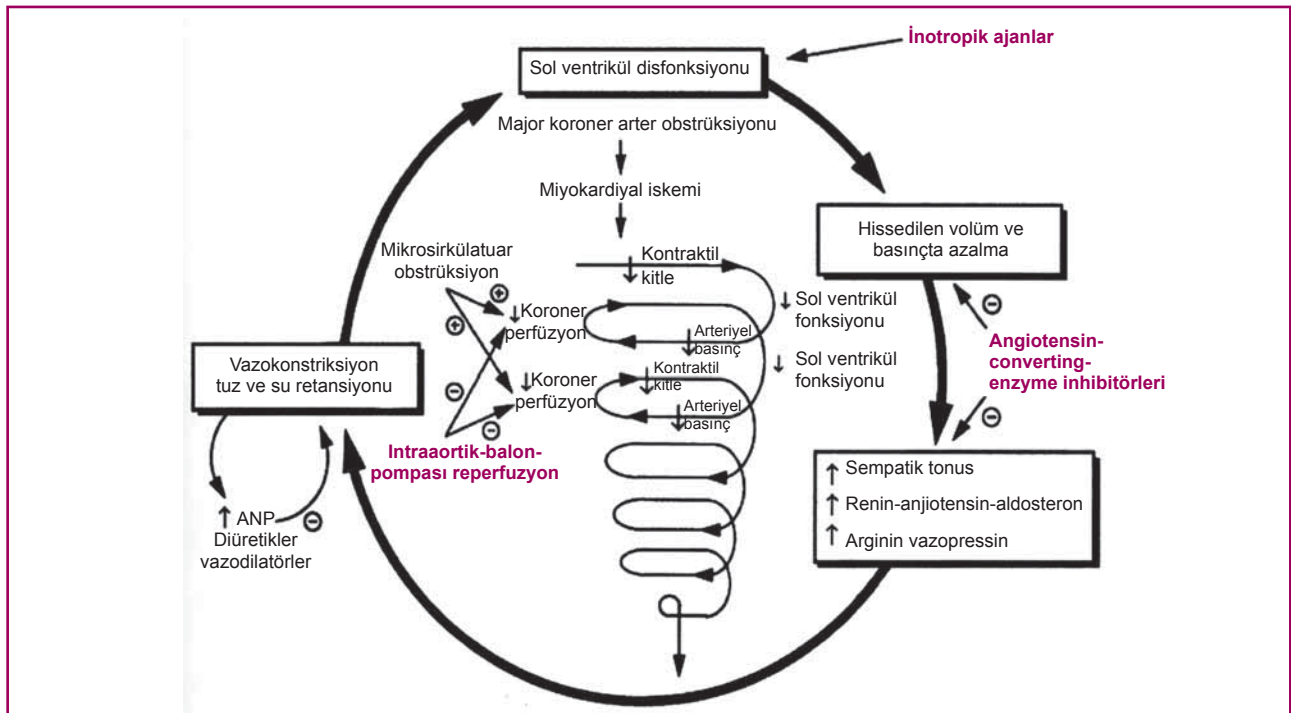
Bu anormalliklerin bir çoğu kısmen veya tamamen geri dönüşümlüdür, bu presipitan veya predispozan faktörler sağ kalanların çoğunda neden iyi fonksiyonel sonuçlar olduğunu açıklamaktadır.

Sol ventrikül:

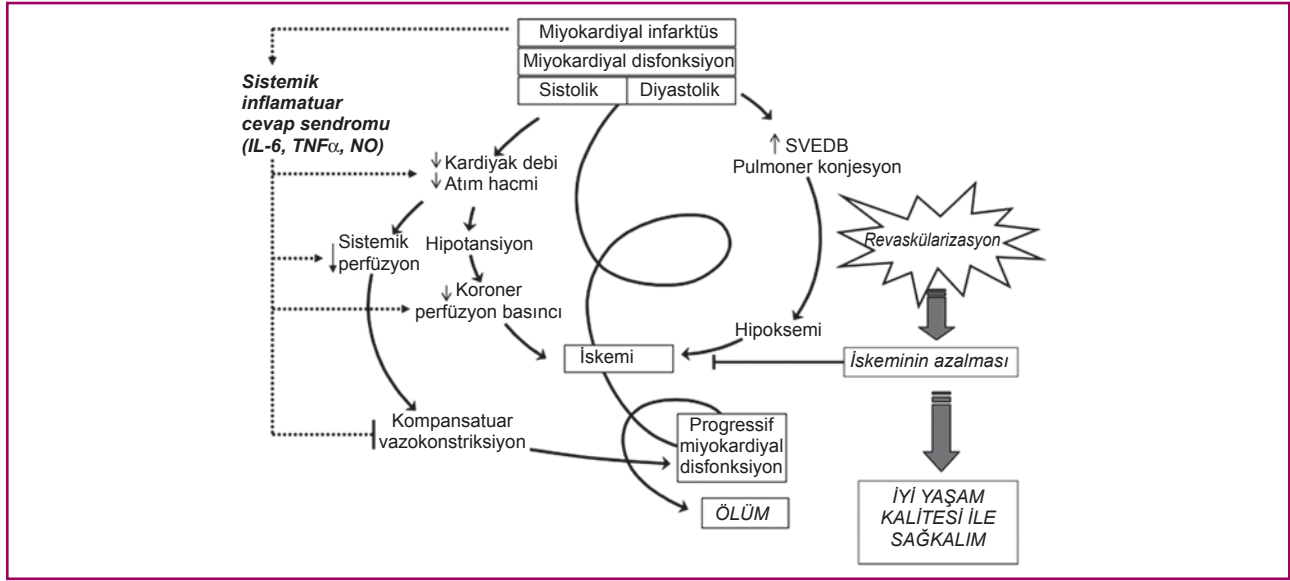
KŞ'yi başlatan miyokardiyal disfonksiyonun derecesi her zaman çok ciddi değildir.

KŞ'de SV disfonksiyonu, yeni geri- dönüşümlü lezyon, geri dönüşümlü- iskemi ve önceki infarktüse bağlı gelişmiş hasarı yansıtır.

Afterload azalması ile düşük kan basıncından faydalanan yegane organ kalptir (azalmış sistolik duvar stresi ve oksijen ihtiyacı; artmış kalp verimi), ancak düşük kan basıncı ile koroner kan akımı bozulmasının yarattığı olumsuz etkilere de eş zamanlı maruz kalır; böylece



ŞEKİL 9. Mİ'de Progressif kardiyojenik şokta ölüme neden olan mekanik ve nörohormonal olayların fasit çemberi (Am J Cardiol 1988;62: Suppl: 9A-13A)



ŞEKİL 10. KŞ patofizyolojisinin güncel görüşü: KŞ patogenezinin klasik tarifi siyah ile gösterilmiştir. Miyokardiyal hasar sistolik ve diastolik disfonksiyona sebep olur. Kalp debisinin düşmesi sistemik ve koroner perfüzyonun azalmasına yol açar. Bu iskemiye kötüleştirir ve infarkt kenarları ile miyokardiyumun uzat bölgelerinde hücre ölümüne sebep olur. Yetersiz sistemik perfüzyon refleks vazokonstriksiyonu tetikler, bu genellikle yetersizdir. Sistemik inflamasyon, periferik vasküler kompensatuar cevabın kısıtlanmasında rol oynayabilir, miyokardiyal disfonksiyona katkı sağlayabilir. İnflamasyonun bu süreçte ne kadar rol oynadığı konusu açık değildir. Revaskülarizasyon iskeminin hafiflemesine yol açar. Revaskülarizasyonun faydasının mekanizması olarak bütünüyle artmış kalp debisi ve SVEF’i gösterilmesi doğru değildir. Ancak, revaskülarizasyon anlamlı olarak iyi yaşam kalitesi ile sağkalım olasılığını artırmıştır. SVEB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı. Reynolds, H. R. et al. *Circulation* 2008;117:686-697.

değişen hemodinamikler kalp üzerinde (perfüzyon ve fonksiyonunda) aynı zamanda faydalı ve zararlı olabilir (Şekil 10).

Koroner perfüzyonun azalması, kalp debisini düşürür, bu şekilde kalp ve diğer vital organların perfüzyonu daha fazla azalır. Koroner akım infarkt arterinden ziyade, diğer damarların aterosklerotik kritik olmayan lezyonlarında, düşük koroner perfüzyona bağlı rölatif artmış darlık ciddiyeti ile ilaveten daha da bozulur (noninfarkt segmentte iskemi). İnfarkt uzağındaki miyokardiyum ve infarkt bölgesinin metabolik karışıklığı (hipoperfüzyon ve disfonksiyonu), ventrikül disfonksiyonunu kötüleştiren diğer önemli faktörlerdir.

Hipoperfüzyon kontraktilite ve periferik kan akımını artıran katekolaminlerin salımına sebep olur. Fakat, katekolaminler ayrıca miyokardiyal oksijen talebini artırır, proaritmik ve kardiyotoksik etkileri de vardır. İnotropikler ve vazokonstriktörler geçici olarak kalp debisini ve periferik perfüzyonu düzeltebilir, ancak Şekil 10’daki “fasit çemberi” kıramazlar.

Hızlı İABP desteği dolaşımı destekleyerek geçici olarak iskemiye azaltabilir.

- Unutulmamalıdır ki İABP kesin tedavi değildir. Koroner okluzyondan kurtulma (reperfüzyon) ve sağ-

kalım en iyi erken PKG veya cerrahi ile sağlanabilir, böylece “fasit çember” kesilebilir ve hayatlar kurtulur.

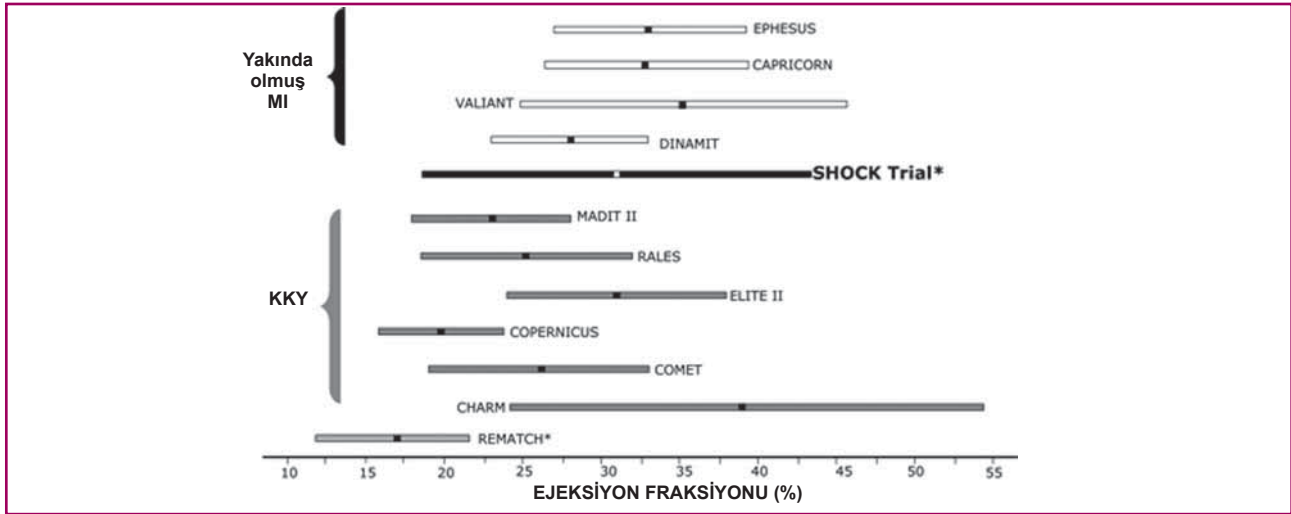
- KŞ’nin kompleks fizyopatolojisi ışığında, miyokardiyal kontraktilitedeki ağır bozulma her zaman şoka neden olmaz, aksine KŞ’de SVEF sadece orta derecede düşmüş olabilir (Şekil 11).

(SHOCK çalışması)’da ortalama SVEF yaklaşık %30 bildirilmiştir. Benzer SVEF’inde birçok hasta post-Mİ çalışmalarında halihazırda ayakta gezinebilen hastalardır.

- Sonuçta, KŞ’ye sebep olan infarktan etkilenmiş miyokard miktarının büyük olması gerekmez. SHOCK çalışmasında SVEF’i hasta iv inotropik ve/veya İABP desteği altında iken ölçülmüştür; Mİ’nin akut/kronik fazlarında (2 hafta sonra) benzer değerler bulunmuştur; sonuç olarak KŞ’ye neden olan miyokardiyal olayın (hasar) öneminin büyük olması gerekemeyebilir.

Daha ötesi, bazı hastalarda akut mitral regürjasyonu olmamasına ve SVEF’i korunmuş olmasına rağmen KŞ bulundu. Bununla birlikte, SVEF’i prognostik indikatör olarak kalmıştır.

- KŞ hastalarının yaklaşık yarısında SV büyüklüğü küçük veya normaldir, bunun nedeni, AMİ’nin erken fazında atım hacminin sürdürebilmesi için akut dilatasyonun adaptiv (uyarlayan) mekanizmalarının yetersizliğindendir. Kronik fazdaki progressif dila-



ŞEKİL 11. KKY çalışmalarında ve SHOCK çalışmasında SVEF'sı aralığı. (Circulation 2008; 117:686-697.)

tasyon (remodeling) ise kötü adaptasyondur (*mala-daptasyon*).

Sağ Ventrikül:

Sağ ventrikül (SğV) disfonksiyonu KŞ'ye sebep olur veya katkı sağlar. Ağırlıklı SğV şoku Mİ ile komplike olmuş KŞ'de hastaların %5'inde bulunur.

- SğV yetersizliği SV, dolumunu kısıtlayarak kalp debisini, ventriküler-arası bağımlılığı, veya herikisini azaltabilir.

- SğV yetersizliği ve şokta geleneksel olarak odaklanılacak hemodinamik faktör; kalp debisi ve yeterli SV preloadunun sürdürülebilmesi için, yeterli sağ-kalp dolum basınçlarının sağlanmasıdır. Bununla birlikte, SğV disfonksiyonuna bağlı KŞ'de SğV diastol-sonu basıncı çok yüksektir (sıklıkla >20 mmHg). SğV diastol-sonu basıncındaki bu yükselmenin sebebi interventriküler septumun SV kavitesi içerisine kaymasıdır; böylece sol atriyum basıncı yükselir, yarıca SV kavitesi içerisine bombeleşen septumun mekanik etkisinden dolayı SV dolumu bozulur. Sol ventrikül geometrisinin değişmesi (serbest duvar ve interventriküler septum arasındaki presistolik mesafe gibi) bir de SV sistolik fonksiyonunuda bozar.

Bu durum şokta SğV disfonksiyonunda agresif sıvı resusitasyonunu pratik olarak yanlış yönlendirebilir, yanıltabilir (sıvı yüklenmesine rağmen süren düşük debi, hipotansiyon; iv inotropik verilmeden daha fazla sıvı verilmesi akut akciğer ödemeine götürebilir; PKUB ile hemodinamik takip şarttır).

- SğV diastol-sonu basıncı optimize edildikten sonra KŞ sürüyorsa, SğV yetersizliğinde inotropik tedavi indikedir. SğV diastol-sonu basıncı 10-15 mmHg'da, kalp debisi düşük veya yüksek basınçlara göre daha büyüktür, fakat optimal değerlerde belirgin değiş-

kenlikler olabilir. Nitrik oksit inhalasyonu pulmoner vasküler rezistansı düşürerek öne-doğru akımı artırarak faydalı olabilir. Perikardiektomi ve atriyal septal defekt meydana getirmek, uç olgularda kullanılmıştır.

İzole SğV disfonksiyonuna bağlı şok, SV şokuna yakın yüksek mortalite riski taşır. Primer SğV disfonksiyonunun şoku, revaskülarizasyondan primer SV disfonksiyonuna benzer fayda görmüştür.

Periferik Damarlar, Nörohormonlar ve İnflamasyon:

Ekstremiteler ve vital organların hipoperfüzyonu KŞ'nin primer özellikleridir. Mİ ve süregelen iskeminin tetiklediği katekolamin salımı ile kalp debisinin düşmesine sebep olur.

Katekolaminler, periferik arteriollerini daraltarak vital organların perfüzyonunu sürdürür. Mİ ve şok tablosunda vazopressin ve anjiyotensin -II düzeyleri artar, bunlar miyokardiyal fonksiyonu daha fazla bozan afterloadu yükseltmek pahasına koroner ve periferik perfüzyonu düzeltir.

Nörohormonal kaskadın aktivasyonu tuz ve su retansiyonunu artırır; artmış dolaşan volum başlangıçta kısıtlı olarak perfüzyonu düzeltebilir fakat pulmoner ödemi kötüleştirir. Artmış sistemik vasküler rezistansın (SVR) refleks mekanizması tam etkin değildir, vazopressör tedaviye rağmen normal değerlerde kalabilir.

- Bazı hastalarda SVR (Sistemik vasküler rezistans) septik şokta ki gibi düşük olabilir. Bu bulgular, Mİ'nin sistemik inflamatuvar cevaplara (*SIRS; systemic inflammatory response syndrome*) sebep olabileceği gözlemleri ile uyum göstermektedir ve kısmen SIRS ile gelişen uygunsuz vazodilatasyon sonucunda intestinal sistemde perfüzyon bozulur, SIRS ayrıca

bakterilerin bir yerden bir başka yere göç etmesini sağlar ve sepsis gelişmesini mümkün kılabilir. SIRS şokun süresinin uzamasında daha önemlidir.

Başlangıçta yatışta interlökün-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) düzeyleri yükselmiş bulunmasına rağmen Killip-I olan hastalarda KŞ daha sonra gelişmiştir. Sitokin düzeyleri Mİ sonrası 24-72 saatlerde daha dramatik yükselir. Tümör nekroz faktör-alfa ve interlökün-6'nın miyokardiyal depresan etkisi vardır. TNF-alfa, koroner akımı daha fazla azaltan koroner endotelial disfonksiyona da neden olur.

Diğer dolaşan faktörlerin (kompleman, prokalsitonin, neopterin, C-reaktif protein, ve diğerleri) KŞ'de SIRS'ye yardımcı olduğu bildirilmiştir.

- Aşırı NO (Nitrik oksit) SIRS'ye yardımcı olabilir. Mide aşırı NO teşekkülünün nedeni, NOS'un artmış dışavurumudur. NO, vazodilatasyona, miyokardiyal depresyona sebep olur ve katekolaminlerin etkilerine müdahale eder. Bununla birlikte selektif olmayan NOS inhibitörleri (N, monometil-L-arginin) ile KŞ hastalarında şokun hemodinamikleri ve sonuçlarında iyileşme görünmüştür (vazopressör ve infarkt arterinin açılmasına rağmen inatçı şokta, erken kan basıncı yükselmesi, ancak mortalite faydası bulunmadı).

Klinik Tablosu:

Kardiyojenik şok bulunduğu hastanın hızlı değerlendirilmesi, daha sonraki tedavinin belirlenmesinde hayati önem taşır.

Şok etyolojisinde başlangıçtaki anamnez ve fizik muayenede dışlanması gereken durumlar; aort diseksiyonu, basınçlı pnömotoraks, masif pulmoner embolizm, hemoraji ve sepsis.

Ressusitatif (hayatı kurtaracak) girişim başladığında, konu ile ilgili kısıtlı dahi olsa hastanın hikayesi sağlanmalıdır.

Fizik muayenede hasta genellikle kül renkli veya siyanotik, yetersiz serebral perfüzyona sekonder hastada şuru bulanıklığı veya ajitasyon gösterilebilir. Nabız hızlı ve zayıf, nabız basıncı dar, aritmiler ise sıktır. SV şokunda juguler venöz dolgunluk ve pulmoner raller sıklıkla bulunur; oysa SğV şokunda juguler venöz dolgunluk ve Kasmaul belirtisine (inspirasyon sırasında paradoks olarak venöz basınç artışı) rağmen pulmoner raller olmaz.

Kardiyovasküler muayenede; genellikle kalp seslerinin şiddeti azalmış, uzaktan geliyor hissi uyandırabilir. Üçüncü ve dördüncü kalp sesleri veya "sumasyon galosu" oskulte edilebilir.

- Bununla birlikte, sistolik üfürüm bulunması ventriküler septum rüptürü veya akut mitral regürjitasyonu gösterir, ancak bu üfürümün olmaması bu

komplikasyonları dışlayamaz. Ekstremiteler genellikle vazokonstriksiyonludur (soğuk, nemli).

- Başlangıçtaki teşhis stratejilerine 12 derivasyonlu EKG, göğüs radyografisi, arteriyel kan gazı ölçümü, elektrolitler, tam kan sayımı, koagülasyon testleri ve kardiyak enzimler dahil edilmelidir.

Hastaların çoğunda akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünün EKG bulguları olabilir. Geniş anterior veya anterolateral infarktüs bulguları sıklıkla bulunur. Diğerleri, Q dalgaları veya diffüz ST depresyonu gösterebilir.

- Rölatif normal EKG, kardiyojenik şokun bir veya diğer sebeplerinden biri için klinisyeni uyarmalıdır (kardiyak tamponad, aort diseksiyonu veya hemoraji gibi). İnferyor Mİ'de, sağ ventrikül infarktüsünü tayin etmek için sağ prekordiyal derivasyonlar kaydedilmelidir.
- Üçüncü-derecede AV blok veya sol dal bloku kötü ("uğursuz") bulgulardır. Laktik asidoz, hipoksemi, ve karışık venöz oksijen desatürasyonu şokta sıklıkla bulunur.

Yatakbaşı ekokardiyografi, kardiyojenik şokun etyolojisini belirlemek için önemli bir araçtır. Dilate olmuş hipokinetik sol ventrikül SV şokunu gösterir; oysa dilate olmuş sağ ventrikül sağ ventrikül tutulumunu ima eder.

- Normal ventrikül fonksiyonu, düşük kalp debisi ve mitral regürjitasyonu, akut ağır mitral regürjitasyonu için tutarlı bulgulardır. Serbest duvar rüptürüne bağlı perikardiyal tamponad süratle aranmalıdır. Doppler değerlendirmesi, anlamlı mitral regürjitasyonu veya ventriküler septal rüptür varlığını kolaylıkla doğrular.
- Transözefajyal eko, "flail" mitral yaprakçıktan şüphelenilen fakat transtorasik eko ile görülemeyen veya görüntü kalitesi yetersiz olan hastalarda yardımcıdır.

KŞ İatrojenik Hastalık Olabilir:

Mİ ile komplike olmuş KŞ hastalarının ¾'de şok hasta hastanede bulunduktan sonra gelişmiştir. Bazı ilaçların kullanımı şok gelişimine katkı sağlayabilir.

- Mi tedavisinde kullanılan birçok farklı sınıfta ilaç KŞ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur: Beta blokerler, ACE inhibitörleri, ve morfin. Bununla birlikte, bu ilaçların herbiri KŞ riskinde sadece küçük artış ile ilişkilidir. Bunlar riski yüksek olanlarda KŞ gelişimine katkı sağlayabilir. Mİ hastalarında diüretikler de şokun gelişimine yardım edebilir (**Şekil 12**).

- Mİ kalp debisi düşmesine bile pulmoner ödeme neden olabilir, (a) çünkü iskeminin en erken etkisi sıklıkla SV kompliyansının azalmasıdır (= diyastolik az dolum, düşük atım hacmi). (b) Akciğerler içerisinde

ile hemodinamik cevapların klinik değerlendirilmesini desteklemek.

Kötü sonuçlar ile ilişkisinden dolayı Pulmoner arter kateterinin (Swan-Ganz) AMİ'de kullanımı azalmaktadır, KŞ'de böyle bir ilişki (PAK ve watch'te ilişkili) gösterilmemiştir. Ağır hipotansif Mİ'de bireyselleştirilmiş PA kateteri (PAK) kullanımı tavsiye edilmiştir. Killip sınıfı -III ve -IV pompa yetersizliğinde balonlu pulmoner kateter ile hemodinamik değerlendirme tavsiyesi Sınıf -IIB düzeyindedir (ESC-2008: **STEMİ kılavuzu**). Bununla birlikte birçok merkez günümüzde KŞ tedavisinde PA kateterini tercih etmektedir. Ekokardiyografi ile klinik değerlendirme PA kateterine (swan-Ganz) makul alternatiftir; Doppler ekokardiyografi ile de PA sistolik ve uç basınçları doğru hesaplanır ve KŞ'de özellikle kısa deselerasyon zamanının (≤ 140 ms), ≥ 20 mmHg pulmoner kapiler uç basıncını (PKUB) öngörülüşü yüksektir.

- Klinik muayene ve ekokardiyografi PKUB'nin güvenilir öngörenleri değildir; KŞ hastalarının %30'da yükselmeyi bulamayabilir.

II. Farmakolojik Tedavi:

- İnotropik ve vazopressör ajanlar dahil farmakolojik destek, mümkün olan en düşük dozlarda kullanılmalıdır. Yüksek pressör dozları kötü yaşam beklentisi ile ilişkilidir; alttaki ciddi hemodinamik bozukluk ve direk kardiyotoksik etkilerin herikisinin sonucudur.

İnotropik ajanların tedavide ana rolü vardır, çünkü başlayan miyokardiyal olay kontraktıl yetersizliği de kapsar. İnotropikler istenirse de miyokardiyal ATP tüketimini artırır; ki bunun sonucunda kısa süreli oluşan hemodinamik düzelmenin bedeli artmış oksijen talebidir; halbuki kalp halen yetersizlikte olup, oksijen sunumu kısıtlanmıştır.

Bununla birlikte, İnotropik ve pressör ajanların kullanımı, İABP takılana veya şok düzelenciyeye kadar koroner perfüzyonun sürdürülebilmesi için her zaman gerekmektedir.

- (ACC/AHA) kılavuzu, daha ağır hipotansiyonda, güçlü etkisinden dolayı norepinefrini tavsiye eder. Bilindiği gibi dopamin ve norepinefrinin herikisninde inotropik özellikleri vardır, Dobutaminin eklenmesi sıklıkla gerekliliktir (Bölüm 1.2).

Daha fazla araştırılması gereken farmakolojik tedaviler: KY çalışmalarında standart tedavilere ilave az miktarda faydaları bulunan vazopressin, levosimendan; ve/veya miyokardit hastalarında mekanik destekle birlikte kullanılan aktifleşmiş protein C'dir.

III. Mekanik Destek: İABP

KŞ'nin mekanik tedavisinde "*köşetaşı*"dır. İABP kullanımında; balonun diastolde şişmesi ile koroner ve periferik perfüzyon düzelmiş ve sistol-öncesi balonun sönmesi ve afterloadun düşmesi ile SV performansı artmıştır

(Bölüm 2.2). Balonun şişmesi ve sönmesinin doğru zamanlanması optimal destek sağlar. İABP'ye her hasta cevap vermez; ancak cevap iyi sonuçları öngörür. İABP desteği mümkün olduğunca hızlı verilmelidir, revaskülarizasyon için transfer olmadan önce bile, takılmasını sağlayacak deneyimli operatör varsa hızla takılmalıdır.

Yüksek oranda İABP kullanan merkezlerde, PKG, fibrinolitik tedavi uygulanan veya reperfüzyon uygulanmayanlarda İABP takılması yaşam beklentisi ile ilişkili bulunmuştur (*Circulation* 2003;108: 951-957).

İABP ile Major ve toplam komplikasyon oranları günümüzde azalmıştır (sırası ile %2.8 ve %7.2).

- Komplikasyonlarının major risk faktörleri: Kadın cinsiyet, küçük vücut büyüklüğü ve periferik damar hastalığıdır.

IV. Reperfüzyon:

KŞ'de erken revaskülarizasyonun yaşam belentisine faydası gözlemsel çalışmalarda bulunan (**SHOCK**) sonuçlara göre de inandırıcı görülmüştür; erken revaskülarizasyona gidenlerde 1 yıl yaşam beklentisi %13 mutlak daha yüksek bildirilmiştir. İlgili olarak 1 yaşam kurtarılması için tedavi olması gereken sayı <8 hastadır. Trombolitik daha az etkilidir ancak; (**a**) PKG imkansız veya (**b**) PKG için transportta gecikme olmuş ve KŞ Mİ'nin ilk 3 saati içerisinde başlamışsa fibrinolitik tedavi indikedir.

PKG zamanı: Şok olmayan Mİ'de semptomlar başladıktan sonra 0-6 saatte bulunanlarda erken revaskülarizasyon daha iyidir, primer PKG'ye giden KŞ hastalarında en düşük mortalite ile ilişkilidir çalışma hastalarının yaklaşık ¾'de kapı-anjiyografi süresi <90 dakika olmuştur (**ALKK**).

(**SHOCK**)'da ise revaskülarizasyon zamanı 0'dan 8 saate yükselince uzun-dönem mortalitesi yükselmiştir.

- Bununla birlikte Mİ'den 48 saat ve şok başlamasından 18 saat sonra bile PKG'nin yaşam beklentisine faydası olmuştur.

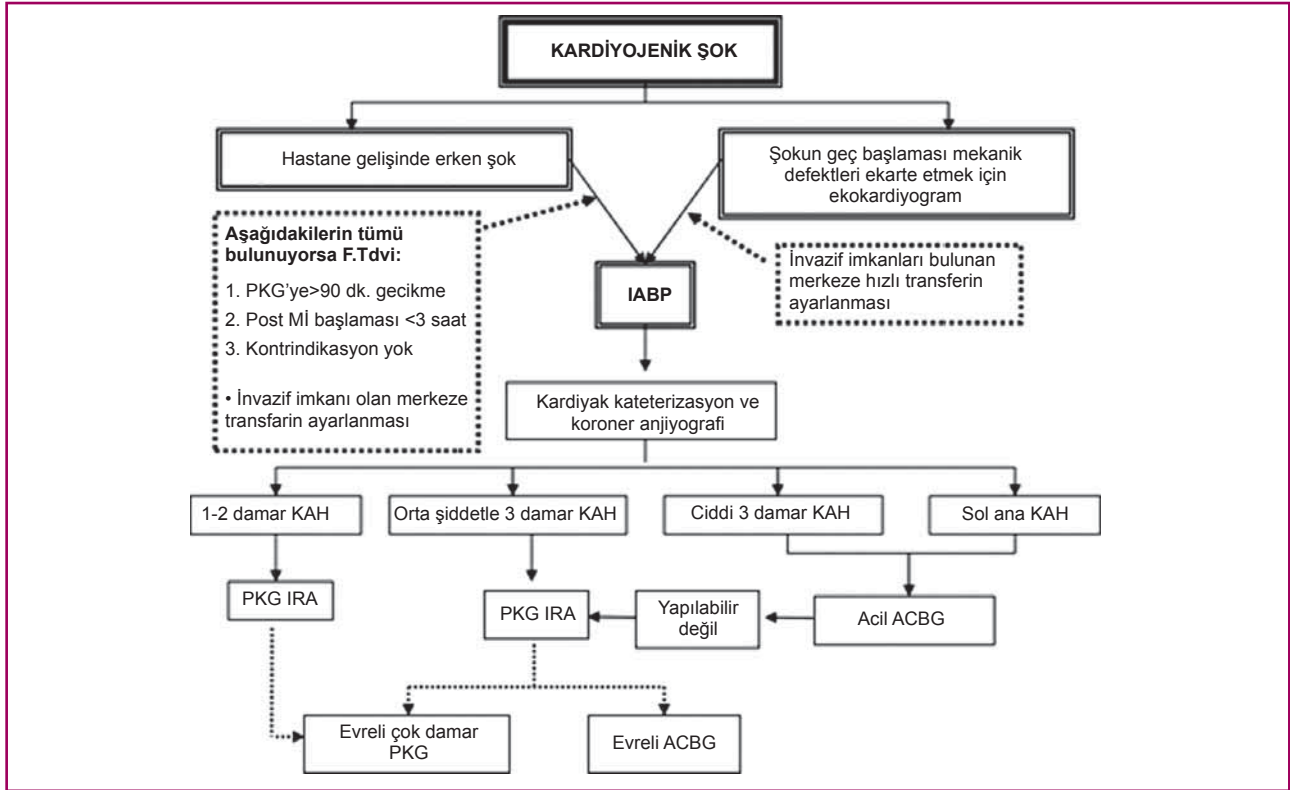
Stentleme ve Glikoprotein IIb/IIIa İnhibisyonu:

KŞ ile PKG'ye giden hastalarda stentleme ve GP-IIb/IIIa inhibitörleri bağımsız olarak düzelmiş sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (*Am J Cardiol* 2005;96: 35-41).

Revaskülarizasyon Tedavisi: Cerrahi veya PKG.

(**SHOCK**)'ta revaskülarizasyon cerrahi veya PKG ile yapılmıştır. Revaskülarizasyon için ayrılan hastaların %37'si randomizasyondan median 2.7 saat sonra ACBG'ye gitmiştir. Üç-damar hastalığı veya sol ana koroner arter hastalığı ve diyabet prevalansının yüksek olmasına rağmen PKG ile kıyaslandığında ACBG ile yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi benzer bulunmuştur.

Toplumda KŞ'de acil ACBG oranı oldukça düşüktür (<%10). KŞ hastalarında internal mammaryal arter kul-



ŞEKİL 13. Kardiyojenik şokta revaskülarizasyon algoritmi (ACC/AHA kılavuzları, 2004). AMİ'den sonra erken ve geç olmuş şoka göre. Hızlı İABP ve anjiyografi uygulanması önerilmektedir (oluşma zamanı ne olursa olsun). Ciddi-damar ve sol ana koroner arter hastalığında acil ACBG tercih edilen revaskülarizasyondur. VSR ve ciddi MR'de de gerekirse tamir yapılmalıdır. Tek ve iki-damar hastalığı veya 3-damar hastalığında ACBG mümkün değilse, (yaygın hastalığa bağlı) infarkt arterine ve PKG tavsiye edilir. Kısaltmalar: KAH: Koroner arter hastalığı. IRA: İnfarkla ilişkili arter. F.Tdvi: Fibrinolitik tedavi, PKG: Perkutan girişim, ACBG: Aorto-koroner Bypass grefti (*Circulation* 2008;117:686-97).

lanımı (uzun-dönem yaşam beklentisine faydası olası) %15.2 olmuştur (**SHOCK**).

Çok Damar Hastalığı: Çok damar koroner arter hastalarında ve KŞ'de optimal revaskülarizasyon stratejisi net değildir. Bu özellikle önemlidir, çünkü, KŞ hastalarının %87'si çok-damar hastasıdır, bazılarının koroner anatomisi ACBG'ye çok elverişlidir. PKG'ye giden KŞ hastalarının ¼'ne çokdamara PKG yapılmıştır (çokdamar hastalarının ¼'ne çokdamara PKG yapıldı).

2004-AHA/ACC kılavuzuna göre **Şekil 13**'de, şokta revaskülarizasyon algoritmi çizilmiştir; yaygın hastalıkta cerrahi tavsiye edilmiştir.

Cerrahinin seçenек olmadığı durumlarda **tabakalandırılmış çokdamar girişim** yapılabilir. Şayet infarkt arteri PKG ile açıklandıktan sonra hasta şokta kalmışsa ve diğer damarın lezyonu kanını sunduğu geniş risk alanın akımını dinlenimde kısıtlıyorsa **tek-evreli girişim** düşünülebilir.

Risk Tabakalandırması:

KŞ mortalitesi %10-89 arasında değişmekte; mortalite

demografik, klinik ve hemodinamik faktörlere bağlıdır. Bu faktörler: Yaş, periferik hipoperfüzyonun klinik bulguları, anoksik beyin hasarı, SVEF ve atım işi. Kadın cinsiyet kötü sonuçların bağımsız öngörünü gibi görünmemektedir. Hemodinamik veriler ise kısa dönem mortaliteyi öngörür (uzun dönemde değil).

Uzun dönem sağkalım ile ilişkili faktörler aşağıdaki **Tablo 5**'de gösterilmiştir (**SHOCK**). Revaskülarizasyon bu hastalarda her risk düzeyinde fayda sağlamıştır;

- PKG'ye giden KŞ hastalarında yaş, semptom başlangıcından PKG'ye kadar geçen süre ve post-PKG TIMI akım derecesi mortalitenin bağımsız öngörüleridir.

- **2007-AHA/ACC kılavuzu;** < 75 yaş (*sınıf I*) ve ≥75 yaşındaki elverişli hastalarda (*sınıf IIa*) KŞ'de erken revaskülarizasyon önermektedir (**Şekil 13**). Revaskülarizasyon olanağı olmayan hastanede bulunan hastalarda ise PKG için hızlı transfer ve şokun zamanı ve infarktın zamanı ne olursa olsun (**2008 ESC S-TEMİ kılavuzu**) primer PKG tavsiye edilmektedir.

TABLO 5. SHOCK çalışmasında Altgruplarda uzun-dönem yaşam beklentisi oranları

Altgrup	3 Yıl Sürvi, %	6 Yıl Sürvi, %	P'
• Yaş <75 y	38.2	27.6	0.063
Yaş >75 y	20.6	20.6	—
• Erkekler	33.9	24.0	0.931
Kadınlar	36.9	30.9	—
• Girişte şok	24.8	12.4	0.016
Girişte şok yok	36.7	28.5	—
• Geçmişte MI	22.9	15.3	0.005
Geçmişte MI yok	40.2	31.0	—
• Hipertansiyon hikayesi	30.5	18.2	0.027
Hipertansiyon hikayesi yok	39.6	34.0	—
• Anterior MI	33.6	25.0	0.209
Nonanterior MI	36.8	29.8	—
• Sistemik hipoperfüzyon hızla İABP ile geri döndürüldü	43.3	32.9	<0.0001
Sistemik hipoperfüzyon hızla geri döndürülemedi	20.6	16.5	—
• KI <2.0 L.dak ⁻¹ .dak ⁻²	33.4	26.1	0.103
KI ≥2.0 L.dak ⁻¹ .dak ⁻²	44.3	37.3	—
• PKUB <25 mmHg	43.8	33.4	0.010
PKUB >25 mmHg	28.3	22.0	—
• SVEF <%25	29.9	19.2	0.002
SVEF ≥%25	50.8	40.9	—
• Tek-damar hastası	64.5	49.2	0.044
Çokdamar hastası	37.6	28.2	—
• Bazal kreatinin <1.9 mg/dL	37.9	29.5	0.0002
Bazal kreatinin >1.9 mg/dL	13.8	13.8	—
• İndeks MI'de trombolitik tedavi	39.3	31.4	0.016
İndeks MI'de trombolitik tedavi yok	28.8	18.6	—
• Sol ana stenoz ≥%50	31.6	28.9	0.066
Sol ana stenoz <%50	44.6	32.2	—

*altgruplar arasında karşılaştırılan sağkalım eğrilerinin p değeri. (Circulation 2008;117: 686-697)

V. Dolaşım Desteği: SV'ye Yardımcı Cihazlar ve Ekstrakorporel Yaşam Desteği:

LVAD ile geçici dolaşım desteği, iskemi, hipotansiyon ve miyokardiyal disfonksiyonu spiralini kesmede teorik olarak çekici gelmektedir, “*stunned ve hiberne*” miyokardın iyileşmesini sağlar ve nörohormonal bozulmayı tersine döndürür (bakınız Bölüm 1.8). Bu uygulamanın major kısıtlayıcıları; geriye dönüşümsüz organ yetersizliği ve cihazla-ilişkili komplikasyonlardır.

LVAD (SV yardımcı cihazlar), kalbin sol tarafındaki (SA veya SV) oksijenlenmiş kanı, cihaz yolu ile boşaltıp sistemik arterlere pulsatil veya sürekli akım ile döndürerek dolaşımı destekler. Cerrahi olarak takılan LVAD'ler, SV apeksine yerleştirilen kanül ile kanı buradan uzaklaştırarak ve inen aortaya döndürür.

Perkutan LVAD de sağlanabilir (*TandemHeart, Cardiac assist, Inc, Pittsburgh Pa*) (bakınız Bölüm 1.8). Femoral ven yolu ile interatriyal septum septostomi ile geçilerek

sol atriyumuna yerleştirilen kanül buradaki oksijenlenmiş kanı alarak, genellikle femoral arter ile sistemik dolaşıma döndürür (abdominal ve torasik aortanın retrograd perfüzyonu).

Diğer perkutan cihaz (*Impella, aqabeyomed, Inc, Danvers, Mass*), Aort kapak altına yerleştirilir, incelenmektedir. Ekstrakorporel yaşam desteği (ECLS) membran oksijenatörden geçirilen kanın ekstrakorporel dolaşımından ibarettir, sol, sağ kalp ve akciğerlerin işlerini kısmen rahatlatır. ECLS ve yerleştirilen tüm cihazlar için anti-koagülasyon yapılması gereklidir (bakınız Bölüm 1.8).

Transplantasyona köprü olması amacı ile ekstrakorporel yaşam desteği ve LVAD ardışık olarak KŞ hastalarında kullanılmıştır. Kanülün SV apeksine takılması, ve burası nekrotik olabildiğinden dolayı Mİ sonrası kronik KY'ye göre kanama riski daha yüksek bulunmuştur.

Transplantasyon ile takip edilen ilk LVAD ve ekstrakorporel yaşam desteği uygulamaları, acil revaskülarizasyona alternatif olarak önerilmiştir. Fakat bir cerrahi

tedavi çalışmasında; LVAD tedavisi ile birlikte ACBG olsun olmasın, AMİ'den sonra erken LVAD takılan ve ACBG olanlarda mortalite yüksek bulunmuştur (*J Thorac Cardiovascular Surg* 2005;130: 693-98).

KŞ ile komplike Mİ'de İABP'ye karşı Tandem Heart çalışmasında LVAD grubunda daha iyi hemodinamik düzelme olmuştur, fakat multiorgan sistem disfonksiyonu daha yüksek oranda gözlenmiştir. LVAD grubunun klinik profili (ateş, hipotansiyon, bradikardi) SIRS'yi işaret etmiştir, mortalite oranı ise iki destek grubunda benzer bulunmuştur (*Eur Heart J* 2005;26: 1276-83. *Am Heart J* 2006;152:469 e1-e8). LVAD'lerin çıkış noktası transplant adayı olamayan yaşayan hastalardır.

Mekanik Komplikasyonlara Bağlı KŞ Tedavisi:

Ventrikül septum, serbest duvar veya papiller adale rüptürü, Mİ'de KŞ'nin %12'sinin sebebidir. VSR mortalitesi en yüksek olan mekanik komplikasyondur, %87. Kadınlar ve yaşlı hastalarda riski yüksektir, tromboz ile PKG'ye kıyasla riski daha yüksektir. Genellikle STEMI'de tromboliz ile rüptürün zamanı değiştirmiştir, erken rüptür artmış, geç rüptür ise azalmıştır, genel olarak, toplam oranı da düşmüştür. Küçük infarkt ve şokta rüptürden kuvvetle şüphelenilmelidir. Ekokardiyografi altın standart teşhis yöntemidir.

Akut mitral regürjitasyonu KŞ sebep olabilir veya şoku kötüleştirir. Papiller adale/korda rüptürü veya akut SV dilatasyonuna (mitral aparatusun çekilmesi/tethering ve yaprakcıkların uçuca gelememesi) bağlı olabilir. İnferiyor infarktlarda papiller adale rüptürü daha sıktır. KŞ ile ilişkili miyokardiyal rüptürün zamanında tamir edilmesi sağkalım için kritiktir.

- Geçmişte dengeli operasyon için düşünülen optimal zaman, multiorgan yetersizliği başlamadan önce ve tamir için daha iyi stabilite sağlayan infarktlı miyokardın nebdeleşmesine fırsat veren ameliyat gecikmesini kapsar.

VSR ve serbest duvar rüptüründe, nekrotik miyokard bölgesine sütür gerektiğinden cerrah için mekanik güçlükleri olabilir. Papiller adale rüptürü tamirinde nekrotik miyokardiyum sütür çizgisine alınmamalıdır, bu tamir ile ilişkili mortalite düşüktür.

- VSR ve papiller adale rüptüründe öngörülemeyen hızlı kötüleşme ve ölüm, İABP ile aşikar hemodinamik stabilizasyon sağlansa dahi erken cerrahiye gereklidir.
- %100'e yaklaşan mortalitesinden dolayı cerrahinin boşuna olduğu VSR'li altgrup; çok yaşlılar ve kötü sağ ventrikül fonksiyonu olanlardır. Sağ ventrikül fonksiyonu VSR'de SV fonksiyonundan daha önemli belirleyicidir.

Yeni pompasız-teknikler: VSR için internal septal plikasyon ve cerrahi yapışkan ("*glue*") ve Gore-Tex yama ile serbest duvar rüptürünün tamiri. Venöz yolla perkutan tamirin bir kısıtlaması da ventriküler septal defektin büyüklüğünün tayin edilmesinin teknik olarak güç olabilmesindendir, infarktlı miyokardın iyileşmesi VSD'nin büyüklüğünü artırabilir ve böylece cihazın pozisyon değişikliğine hatta embolizasyona yol açabilir.

- VSD deliğinden daha büyük cihazların kullanımı rahatlatıcı olarak daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.

Özel Durumların Tedavisi:

KŞ'ye götüren bazı durumların tedavisi, SV yetersizliğine bağlı KŞ tedavisinden önemli farklılıklar göstermektedir. Hipotansiyonlu kritik hastalarda geçici SV çıkış yolu obstrüksiyonun tanınması önemlidir; çünkü diüretikler ve inotropikler obstrüksiyonu kötüleştirir.

Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati de KŞ'nin tedavisi; volum resusitasyonu ve beta blokajdır. Alfa-agonistler afterloadu yükseltmek, boşluk büyüklüğünü artırmak ve obstrüksiyonu azaltmak için kullanılabilir.

Bazı tako-tsubo kardiyomiyopatili olgularda, yaygın hipokinezi/apikal bölgelerin diskinezi ile geriye kalan miyokardiyumun hiperkinezi görülmüştür. Ekokardiyografi ve klinik cevaba göre ile yönlendirilen tedavi gereklidir. İABP dolaşım desteği sağlayabilir, Beta-blokaj sıklıkla bu koşullarda indike değildir, SV disfonksiyonunu şiddetlendirebilir. Alfa-agonistler vazopressör etkisinden dolayı miyokardiyal iyileşme olana kadar faydalı olabilirler (hasta psikolojik desteklenebilirse tipik olarak iyileşir).

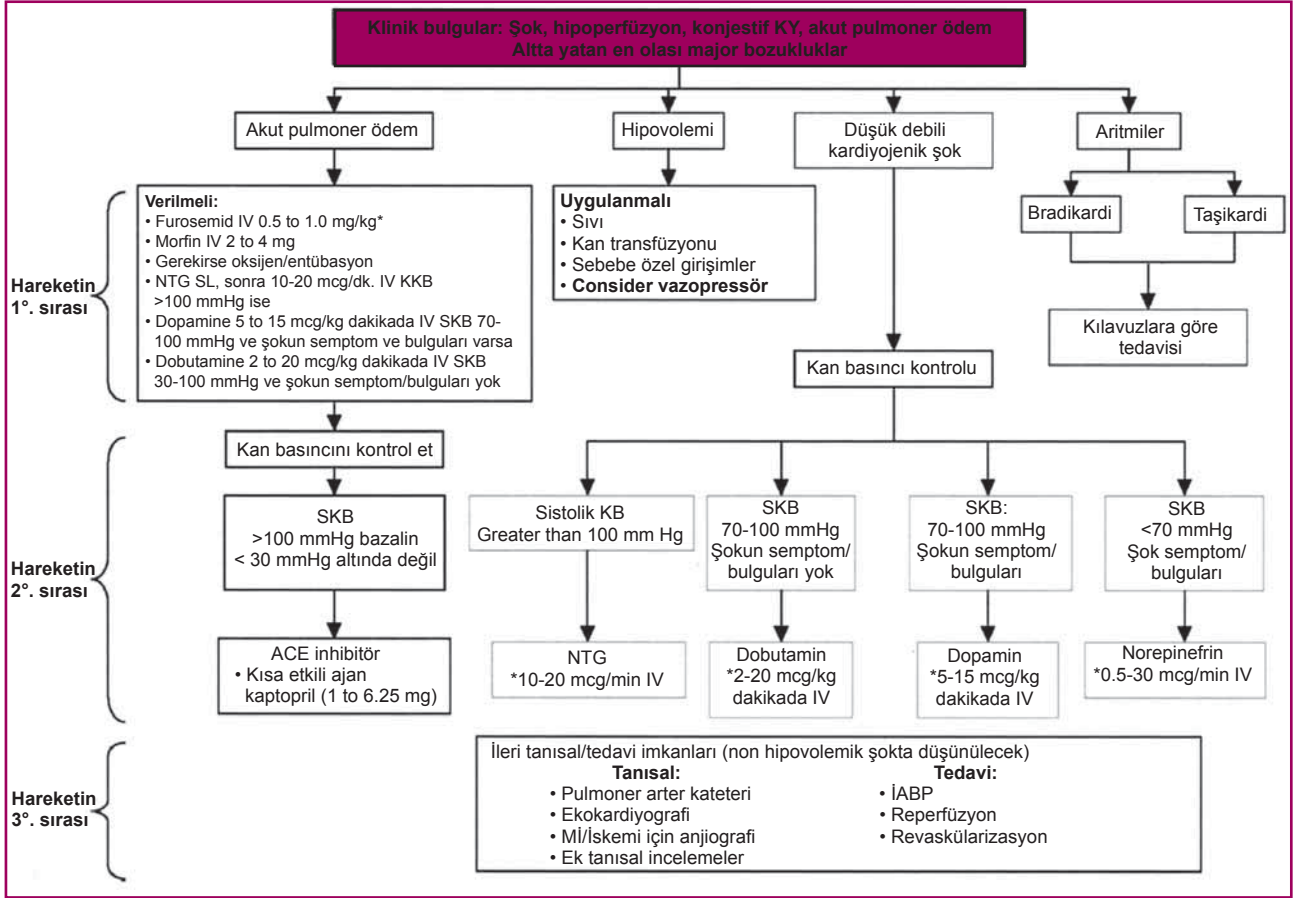
Inotropikler "*stunned*" miyokardiyumun fonksiyonunu düzeltir, dolayısı ile çıkış yolu obstrüksiyonu görünmüyorsa cevabı dikkatle izlenerek düşük dozda başlanmalıdır.

KARDİYOJENİK ŞOKTA YOĞUN KRİTİK BAKIM

1. Başlangıçta stabilizasyon:

Başlangıç resusitasyonunun (yeniden canlandırma; optimal vital fonksiyonların sağlanması) amacı; revaskülarizasyon tasarlanana kadar oksijenasyon ve perfüzyonun stabilize etmektir. Hasta açık şekilde pulmoner ödemde olmadıkça hipovolemik şoku dışlamak için sıvı replasmanı düşünülüp, dikkatle uygulanmalıdır (**Şekil 14**). Özel miktarlarda boluslar verilmeli (ilk 10 dakikada 100 cc, ikinci 10 dakikada 150 cc, sonra 30 dakikada 250 cc gibi) ve müteakiben hastanın klinik sonlanma noktaları dikkatle değerlendirilmelidir (idrar çıkışı, kan basıncı ve kalp hızı gibi).

Preloadun önemli olduğu Sağ ventrikül şokunda ; sıvı desteği esas olup nitrat ve morfin kullanılmamasına işa-



ŞEKİL 14. Komplike ST-elevasyonlu Mİ'de acil tedavi. SKB: Sistolik kan basıncı. NTG: Nitroglicerine (AHA/ACC kılavuzu) (*Circulation* 2004;110:e82-92)

ret edilmelidir (yasaklanmalıdır). Oksijenizasyon ve havayolu desteği için endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir (Tablo 6). Pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP), preload ve afterloadu düşürebilir (bakınız Bölüm 2.2). Adale paralizi (sedasyona ilave), girişimin güvenliğini sağlar ve oksijen ihtiyacını düşürür.

İdrar çıkışı drenaj kateteri ile saatlik izlenmelidir. Arteriyel kateter, kan basıncının sürekli gözlenmesine imkan sağlar (ayrıca arter kan gazlarının analizi). Santral hemodinamik izleme için kullanılan pulmoner arter kateteri (Swan-Ganz kateteri) değerli hemodinamik bilgiler tedarik eder ve sıvı ve ilaçların titre edilmesine yardım eder.

2. Pratikte Geleneksel Tedavi Yaklaşımı:

AMİ'de pompa yetersizliğinde hastanın klinik muayenesinde; nabız zayıf, ekstremiteler soğuk, cilt nemli ve siyanoze olup, koldan ölçülen kan basıncı düşük, pulmoner konjesyon, taşikardi S3 ve oliguri vardır. Kardiyojenik şok şüphesi olan veya tanısı konan her hasta acilen yoğun hemodinamik incelenmeye alınmalıdır.

Buna göre aşağıda belirtilen protokol uygulanmalıdır:

1. Pulmoner arterde Swan-Ganz balonlu termodilüzyon kateteri yerleştirilir. Boyun venleri (subklavya veya juguler venler) tercih edilmelidir.

- PKUB veya pulmoner arter diyastolik basıncı (ileri KOAH'lılarda tercih edilmez) 15-18 mmHg olmalı, bunun altındaki değerlerle karşılaşıldığında dehidratasyon veya bradikardi-hipotansiyon sendromu (genellikle inferior AMİ'de Bezold-Jarisch refleksinin aktive olması ile) düşünülmelidir. Her iki durumda da zaman yitirmeden kristaloid (NaCl solüsyonu, albumin, plazma veya düşük molekül ağırlıklı dextran) infüzyonuna başlanmalıdır. PKUB 18 mmHg olana kadar infüzyona devam edilmelidir.
- Dekstroz (suda ve serum fizyolojik içerisinde) tercih edilmemelidir. Kapiller membranlardan süratle ekstravasküler boşluklara sızdığından etkin intravasküler dolum sağlayamaz. Bu arada ciddi bradikardi devam ediyor ve atropine yanıt yok ise pacemaker takılmalıdır (proksimal sağ koroner arter ile SA arterinin tıkanması veya sinüs düğümünün infarkt alanı içerisinde kalmasına bağlı sinüs durması + parasinüzal ritm veya SA blok düşünülmelidir).

TABLO 6. Kardiyojenik şokun geleneksel tedavisi

- Volumun maksimum optimuma getirilmesi (sağ atriyum basıncı: 10-14 mmHg, PKUB: 18-20 mmHg).
- Oksijenasyonun maksimuma getirilmesi (mekanik ventilasyon gibi).
- Ritm kontrolü; A-V senkronizasyonun sağlanması (kalp pili, kardiyoversiyon gibi).
- Elektrolit ve asid-baz dengesizliği düzeltilmeli.
- Sempatomimetik aminler (dobutamin, dopamin, norepinefrin, fenilefrin).
- Fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon gibi).
- Vazodilatörler (nitrogliserin, nitroprussid gibi).
- Diüretikler (furosemid gibi).
- Antiaritmikler (amiodaron).
- İABP (intraaortik balon pompası).

(Riba AL. *Critical Care Clinics*. Saunders Company. 2007. p.764)

2. Arteriyel kateter aorta en yakın yere takılmalıdır (femoral arter).

- Periferik arter basıncı (özellikle radial arter) vazokonstriksiyondan dolayı yanıltıcı olabilir. Tercihen uzun bir kateter femoral veya brakial artere yerleştirilebilir. Sürekli intraarteriyel basınç ve kan gazı takibi yapılır. Düşük ve yavaş heparin infüzyonu ile arteriyel ve pulmoner kateter yakı-narak açık kalması sağlanır. İdrar çıkışını takip etmek için Foley veya başka bir kateter mesaneye yerleştirilir. İdrar çıkışı 20-30 ml/saatın üzerinde tutulmalıdır.

3. Pulmoner arterdeki termodilüsyon kateteri ile kardiyak indeks ölçümü yatakbaşı yapılabilir.

- Kardiyak indeks $<2.5 \text{ L/dk/m}^2$, PKUB $>18 \text{ mmHg}$ ve sistolik arteriyel basınç $>100 \text{ mmHg}$ ise diüretik (iv furosemid 20-40 mg) ve preload -afterloadu azaltmak için intravenöz vazodilatör tedavi (iv nitrogliserin, 5 mcg/dk ile başlayıp doz sistolik arteriyel basınç 90 mmHg üzerinde kalmak şartı ile kademeli olarak artırılır) veya ACE inhibitörü kullanılabilir. Hedef; PKUB'nin 18 mmHg altına düşürülmesidir.
- Kardiyak indeks $<2.5 \text{ L/dk/m}^2$, PCWP $>18 \text{ mmHg}$ ve sistolik arteriyel basınç $<90 \text{ mmHg}$ saptandığında hasta kardiyojenik şokta kabul edilmelidir.
 - Noradrenalin sistolik arteriyel basınç 80 mmHg olana kadar 1-3 mcg/dk başlanmalıdır (total doz 2-8 mcg/dk). Sonra dopamin ile değiştirilir (dopamin 5-15 mcg/kg/dk). İsooproteranol kontrendikedir.

- Sistolik arteriyel basınç 90 mmHg'nin üstüne çıktığında tedaviye dobutamin eklenerek (5-20 mcg/dk) dopamin infüzyonu azaltılır.
- Dopaminin etkisi gerek reseptör azaltarak-düzenlemesi (down regülasyonu) gerekse noradrenalin depolarının boşalması sonucu 24 saat içerisinde azalabilir.
- Dobutamin ise komplet bir beta reseptör agonisti olmadığından, 48-72 saat sonra ilaca karşı tolerans gelişir. Hastadaki pulmoner konjesyon diüretik tedavi ile azalmıyorsa (İV furosemid 60-120 mg bolus veya 250-400 mg 15-30 dakikada infüzyon) ve %100 nazal O_2 inhalasyonuna rağmen pO_2 60 mmHg'nin altında ise hasta entübe edilerek mekanik solunuma geçilmeli ve PEEP uygulanmalıdır (bakınız Bölüm 2.2).

4. Kardiyojenik şokta yukarıdaki vazopressör tedaviye ilave olarak femoral arter yolu ile hemen İABP yerleştirilmelidir.

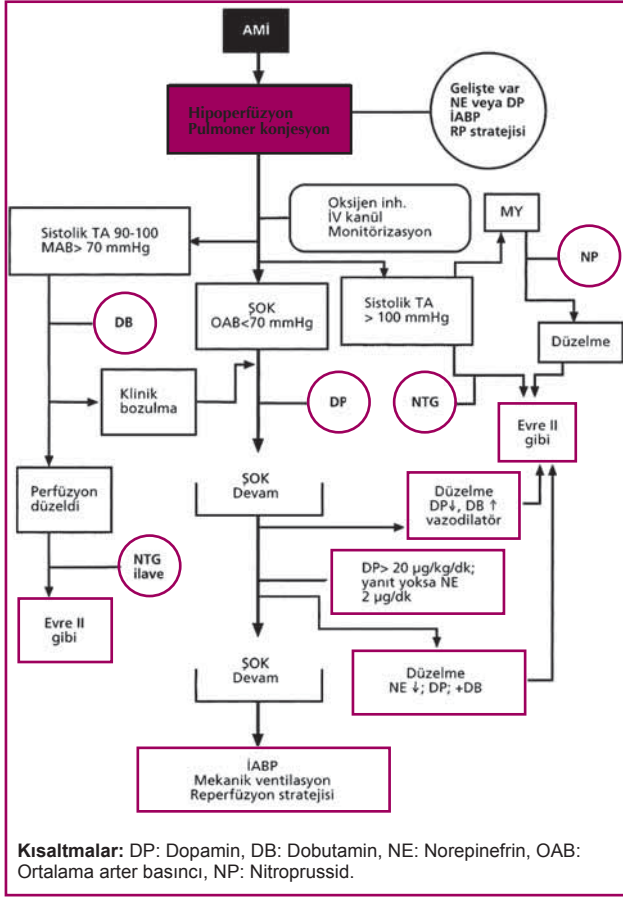
- İABP en iyi hemodinamik etkiyi sistolik arteriyel basınç 70 mmHg'nin veya ortalama arter basıncı 50-60 mmHg'nin üzerindeyken gösterir (afterload-preload düşer, koroner akım hızı ve perfüzyon basıncı artar, miyokardın oksijen tüketimi ve duvar stresi azalır).
- İABP ile hastaların büyük bir kısmı süratle hemodinamik stabilize olur, ancak bu geçici duruma aldanmamalı ve kesin/radikal tedavi olan PTCA/ACBG için fazla zaman kaybedilmemelidir.

4. İntravenöz trombolitik tedavi, PTCA ve ACBG için hastalar süratle değerlendirilmelidir.

- Mekanik revaskülarizasyonun gecikeceği durumlarda İABP desteği ile trombolitik tedavi (fibrin-spesifik ajan kullanılması şart) etkin bir stratejidir (**SHOCK**).
- Özellikle rt-PA (rekombinan doku plazminojen aktivatörü) kullanılacak ise sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg veya üzerinde olmasına dikkat edilmelidir (**Şekil 15**).

Hemodinamik monitörizasyon, trombolitik tedavi, revaskülarizasyon ve İABP imkanlarının olmadığı merkezlerde, kardiyojenik şok tehdidi olduğunda veya tanısı konulduğunda hasta üçüncül bir merkeze yönlendirilmelidir (**infarkt ve şok zamanları ne olursa olsun**).

- Pulmoner konjesyonun semptom ve bulguları yok ise transfer öncesinde veya sırasında klopidogrel (trombolitik verilmemişse 75 mg, verilmişse 300 mg) ve aspirin (350 mg) verilmesi ile sıvı replasmanı yapılabilir. Ayrıca AMİ'nin rutin tedavisinde önemli rolü olan aspirin de oral olarak verilmeli, oksijen nazal veya mümkünse maske (%100, 2-5 lt/dk) ile solutulmalıdır.



ŞEKİL 15. Evre IV hastalarda (pulmoner konjesyon ve hipoperfüzyon kardiyojenik şok) tedavi algoritmi.¹⁸

Farmakolojik Tedaviler:

Sempatomimetik agonistler, kardiyojenik şokta yaşam beklentisine çok az katkıları olmasına karşın, erken dönemde hemodinamik destek sağlayarak klinik tabloyu geçici olarak stabilize ederler (Tablo 7).

Bu ilaçlar kontraktiletiyi ve kardiyak performansı artırırken, miyokardın oksijen tüketimini de artırdıklarından iskemik/infarktüsüz ve noninfarktüsüz segmentler üzerinde olumsuz etkilidirler.

Etkileri erken başlamakta (<5 dakika) ve zirve noktasına 15 dakikada ulaşmaktadır, yarılanma ömürleri ise 1.5-2.5 dakikadır (Tablo 8). En önemli yan etkileri proaritmilerdir.

Dopamin: Şok ile birlikte ciddi hipotansiyonun bulunduğu hastalarda tercih edilecek ilk ilaçtır.

- İV 1-3 mg/kg/dk infüze edildiğinde, renal dopaminerjik reseptörleri uyarak renal kan akımını ve diürezisi artırır. 5-10 µg/kg/dk'da beta-1-adrenerjik reseptörleri uyarak kasılma gücünü, 15 µg/kg/dk üzerin dozlarda ise alfa-1-adrenerjik reseptörler yolu ile arteriyel vazokonstriksiyona neden

TABLO 7. Farmakolojik tedavi

İlaçlar ve dozları:

- **Dobutamin:** 2-20 µg/kg/dk. İV
- **Dopamin:** 5-15 µg/kg/dk. İV
- **Norepinefrin:** 0.5-30 µg/kg/dk. İV
- **Fenilefrin:** 0.1-0.5 µg/kg/dk. İV
- **Nitroglicerine:** 10 µg/dk, her 10 dakikada 10 µg yükseltilir.
- **Nitroprussid:** 10 µg/dk, her 10 dakikada 5 µg yükseltilir.
- **Milrinon:** 50 µg/kg, 10 dakikada, sonra 0.375-0.75 µg/kg/dk.
- **Furosemid:** 20-160 mg. İV
- **Bumetanid:** 1-3 mg. İV
- **Amiodaron:** 150 mg, 10 dakikada, sonra 1 mg/dk 6 saat, 0.5 mg/dk, 18 saatte.

(Riba AL. Critical Care Clinics. Saunders Company. 2007. p.764)

olur. Yüksek doz dopamin sistemik ve pulmoner vasküler rezistansı artırır. Şiddetli hipotansiyonun bulunduğu kardiyojenik şokta dopamin infüzyonu başlangıçta yaşamsal organların perfüzyonunu sağlar. Yeterli sistolik kan basıncı sağlandıktan sonra (İABP desteği ile) kademeli olarak hastanın tolere edebileceği en düşük doza düşülmelidir.

- Başlandıktan 24 saat sonra reseptör azaltarak-düzenlenmesi (down regülasyonu) ve norepinefrin depolarının boşalması nedeni ile dopamin'in etkisi azalmaktadır.

Dobutamin: Ciddi hipotansiyonun bulunmadığı kardiyojenik şokta tercih edilecek ilk ilaçtır. Beta-1-adrenerjik reseptörleri uyarak kasılma gücünü artırır. Daha az olarak ise beta-2-adrenerjik reseptörler üzerinden vazodilatasyona neden olur. Bu etkilerinin sonucunda kalbin atım hacmi artarken sistemik vasküler rezistans düşer. Atım hacminin artması ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının azalması sonucu ise diyastolik koroner kan akımı da artar.

- Dobutamin dopamine göre daha az pozitif kronotropik etkiye sahip olduğundan dozu 15 µg/kg/dk'yı aşmadıkça kalp hızı artmaz.
- İnfüzyon dozu başlangıçta 2 µg/kg/dk olup, hemodinamik yanıtı göre artırılarak 15 µg/kg/dk'ya kadar çıkılabilir. Atım hacmindeki artış sistemik vasküler rezistansdaki düşme ile dengelenir ve böylece kan basıncı değişmez.
- Dobutamin sol ventrikül diyastol sonu volüm ve basıncını, bunun sonucunda ise duvar gerginliği ve miyokardın oksijen gereksinimini/tüketimini azal-

TABLO 8. İnotropik ajanlar

Ajan	Reseptör Etkisi Mekanizma	Doz	Kardiyovasküler Etkiler					PKUB	Yorumlar
			KH	KB	KB	SVR			
Dopamin	2-5 mcg/kg/dk DA 5-10 mcg/kg/dk β_1 , NE >10 mcg/kg/dk α	2-30 mcg/kg/dk	↑	↑	↑	↑	0-↑		Etkinin %50'si NE salınımına sekonderdir. Dopamin reseptörlerinin uyarılması renal ve splankik kan akımını artırır.
Dobutamin	β_1 , β_2	2-30 mcg/kg/dk	+	0	↑	↓-0	↓-0		(+) ve (-) isomerlerin karışımı kardiak outputun artışıyla renal perfüzyon da artırılmaktadır.
Norepinefrin	α , β_1	0.5-80 mcg/kg/dk	↓-0	↑	↓-0	↑	0-↑		Potent vazokonstriktör
Epinefrin	α , β_1 , β_2	0.005-0.5 mcg/kg/dk	↑	↑	↑	↓	↑		Potent vazokonstriktör. Epinefrinin indüklediği hipokalemi aritmiler için potansiyel oluşturabilir.
Amrinon	Fosfodiesteraz inh. c-AMP aracılığıyla kontraktiliteyi ve vazodilasyonu artırır.	0.75 mg/kg	0-↑	0-↓	↑	↓	↓		Yarı ömrü 2-6 saattir. %2-4 trombositopeni riski vardır.
Milrinon	Amrinonla aynıdır.	50 mg/kg sonra 0.25 mcg/kg/dk	0-↑	0-↓	↑	↓	↓		Yarı ömrü 0.5-2 saattir. trombositopeni nadirdir.

KA: Kardiyak output, **SVR:** Sistemik vasküler rezistans, **PKUB:** Pulmoner kapiller uç basıncı, **DA:** Dopamin, **KH:** Kalp hızı, **KB:** Kan basıncı, **KD:** Kalp debisi, **NE:** Norepinefrin, **c-AMP:** Siklik adenosin monofosfat

tır. Bu etki diğer inotropik ilaçlarda bulunmayan bir özelliktir.

Norepinefrin: Güçlü bir vazopressör olup, yüksek doz dopamine rağmen sistemik arteriyel basınç istenilen düzeyin altında ise (sistolik kan basıncı <90 mm-Hg-intraarteriyel ölçüm) tercih edilir. Arteriyel basıncı artırarak etkili koroner perfüzyon basıncını sağlar. Norepinefrin alfa-1-adrenerjik reseptörleri uyarak güçlü vazokonstriksiyon, beta-1-adrenerjik reseptörleri uyarak ise pozitif inotropik etki sağlar. Doz kan basıncına göre titre edilmeli, 2-8 mcg/kg/dk'yı aşmamalıdır.

Epinefrin: Güçlü bir inotropik olmasına rağmen taşikardi ve ventriküler aritmiye neden olur. Bu nedenle kullanımı AMİ'de kardiyojenik şok ve kardiyak arrestle sınırlıdır. Beta-1-adrenerjik, ayrıca beta-2 ve alfa adrenerjik reseptörleri de uyarır.

- Küçük dozlarda renal ve cilt damarlarında vazo-

konstriksiyon, iskelet kasları ve mezenterik arterlerde ise vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürür. Yüksek dozlarda primer etkisi vazokonstriksiyondur.

Digoksin: Sempatomimetik inotropiklere göre inotropik etkisi daha zayıftır. Etkisi geç başlar, AMİ'de akut akciğer ödemi ve kardiyojenik şokta rutin kullanımda yeri yoktur. Akut intravenöz kullanımı alfa adrenerjik yolla koroner ve sistemik vazokonstriksiyona neden olur.

- Digoksinin, AMİ'de ilk 24 saatte kullanıldığında ventriküler aritmi riskini artırdığı gösterilmiştir. Verapamil ve beta blokerler gibi negatif inotropik etkisi olmadığından, kullanımı hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonda ventrikül hızını kontrol etmek ile sınırlıdır.

- Önerilen doz İV 0.5 mg, sonra 4-6 saatte bir 0.25 mg, toplam yükleme dozu 1 mg olacak (hedeflenen ven-

trikül hızına gelene kadar) şekildedir. Kardiyojenik şokta atım hacmini kompanse etmesi için ventrikül hızı 90-110/dk'da tutulmalıdır.

Nitrogliserin: Vazodilatör tedavi sistolik arteriyel basıncı 90 mmHg altında olan kardiyojenik şokta kontrendikedir.

- 30 mcg altındaki düşük dozlarda venöz dilatasyona neden olur. Daha yüksek dozlarda arteriyeler dilatasyon sonucu arteriyel basıncını düşürür. İV kullanımdan hemen sonra PKUB ve sol ventrikül diyastol basıncı hızla düşer, dispne kaybolur. Miyokardın diyastolik duvar gerilimi ve iskemi de azalır. Koroner dilatasyon ve kollateral dolaşıma karşı direnci azaltarak iskemik miyokarda oksijen sunumunu artırır. Nitrogliserin ve nitroprusid AMİ'nin mekanik komplikasyonlarından mitral yetersizliğinde ilk seçeneklerdir (İABP ile birlikte).
- Sürekli nitrogliserin infüzyonuna 24 saat sonunda tolerans gelişir.
- Sempatomimetik agonist inotropiklerin orta dozlarda kombine edilmeleri, bu ilaçların yan etkilerini en aza indirirken ek yarar da sağlar.
- Dopamin ve dobutaminin 7.5 mcg/kg/dk dozlarında birlikte kullanılması yüksek dozlarda ayrı ayrı kullanılmalarından daha fazla hemodinamik yarar sağlar "*ideal kombinasyon*".
- Norepinefrinle birlikte kullanılan düşük doz dopamin ise arteriyel ve renal perfüzyonun devamını sağlar.

Intra-Aortik Balon Pompası (İABP):

Kardiyak siklus ile uyumlu olarak aort kapaklarının kapanması ile (dikrotik çentik'te) şişip, aortik ejeksiyon öncesi (aort basıncının yükselmeye başlama noktası) inmeye programlanmış bir balon kateter olan İABP, femoral yol ile renal arterler düzeyi üzeri ve sol subklaviyan arterin altına, inen-torakal aortaya sol subklaviyan arterin çıkışında sonra yerleştirilir (bakınız Bölüm 2.2). Balonun şişmesi ile aortada erken diyastolik basınç hızla artar, bunun sonucunda periferik doku perfüzyonu ve diyastolik koroner arter akım hızı artar. Balonun sönmesi ile ise aortun diyastol sonu basıncı düşer, bir sonraki sol ventrikül ejeksiyonunu kolaylaştırır (afterload düştüğünden). Kalbin atım hacmi ve kardiyak debi artar, PKUB düşer. Diyastolik kan akımının düzelmesi ve ventriküler duvar stresinin azalması ile (sol ventrikül diyastolik volüm ve basıncının azalması sonucunda) miyokardın oksijen gereksinimi azalır. Bu etki vazopressor ve inotropik ajanlarla sağlanamaz (kontraktilite artması-atım hacmi ve kardiyak debi artışı ile sonuçta miyokardın oksijen gereksinimi ve tüketimi artar).

Kardiyojenik şokta İABP'nin tek başına mortalite veya yaşam beklentisine bir etkisi yoktur. Erken dönemde uygulandığında klinik tabloyu stabilize edebilir. Bu

nedenle şokun agresif tedavisinde, sistemik ve koroner perfüzyonu desteklediğinden dolayı değişmez bir unsurdur. Ancak buna rağmen kullanımı sanıldığı kadar fazla değildir.

Kardiyojenik Şokun Özel Hemodinamik Profilleri:

Sol ventrikül şoku: Pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) yüksek, kalp debisi (KD) düşük, sistemik vasküler rezistans (SVR) yüksek.

Sağ ventrikülün şoku: Sağ atriyal (SgA) basınç yüksek, SgA/PKUB'nin ortalama basınç oranları 0.8'den büyük, basınç dalgası çizimlerinde şiddetlenmiş SgA inişi, Sağ ventrikülde "*kare kök*" işareti.

Mitral regürjitasyonu: PKUB'de büyük v dalgası.

Ventriküler septal defekt: PKUB'de büyük v dalgası. SgA'dan SgV'ye %5'den büyük oksijen saturasyon yükselmesi ("*O₂ step up*").

Perikardiyal tamponad: diastolik basınçların yaklaşık 20 mmHg'da eşitlenmesi.

- **Kardiyak güç = (ortalama arteriyel basınç x kalp debisi kalp debisi : 451).** Hastane mortalitesinin en güçlü öngörenidir. Bununla birlikte Mİ olmayan hastalarda pulmoner arter kateterinin kullanımının mortalite faydası ile ilişkili bulunmamıştır, kardiyojenik şok tedavisinde yönlendirici olarak çok faydalıdır. İnatçı atriyal ve ventriküler taşiaritmiler, kalp debisini maksimuma çıkarmak için hemen elektrikli olarak sinüs ritmine çevrilmelidir. Sıklıkla, Amiodaron gibi antiaritmikler sinüs ritminin devam ettirilmesi için gerekebilir. Benzer şekilde bradikardi ve yüksek-dereceli kalp bloku Atropin veya geçici uyarı verme ("*pacin*") ile tedavi edilmelidir.
- A-V senkronizasyonun sağlanıp sürdürülmesi için Atriyoventriküler uyarı verme tercih edilir, özellikle sağ ventrikül yetersizliği tablosunda (SgV infarktüsünde).

Ventriküler aritmilere predispozisyon olan hipokalemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir (bakınız Bölüm 2.5, 2.6). Metabolik asidozu düzeltmek için hiperventilasyon gerekebilir, sodyum bikarbonat kullanılması engellenmelidir (yarılanma ömrü kısa ve büyük sodyum yükü riskinden dolayı).

- Aspirin ve heparin kullanılmalıdır; reinfarktüs, ventriküler mural trombus oluşumu, veya derin ven trombozunun önlenmesine ve invazif bakıma ek fayda ve katkısı vardır. Klopidoğrel kullanımı acil cerrahi kararını kesinleştirecek kardiyak kateterizasyon sonucu elde edilene kadar bekletilmeli, çünkü uzamış etkisi ve yüksek perioperatif kanama riski (ACBG'den en az 3-5 gün önce klopidoğrel kesilmelidir).

Morfin, ağrı ve aşırı sempatik aktiviteyi, preload ve afterloadu azaltır; hipotansiyon ve yaşlılarda sadece yavaşça artırılan küçük dozlarda çok dikkatli kullanılmalıdır (AMI Killip sınıfı ≥ 2 hastalarda kontraindikedir).

Diüretikler, dolum basınçlarını düşürür, aşırı volumu (hipervolemi) kontrolü etmek için kullanılmalıdır.

- Negatif inotropik etkilerinden dolayı, Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri yasaklanmalıdır.
- İnotropik ve vazopressör ilaçlar, hipotansiyonu döndürmek ve vital organ perfüzyonunu düzeltmek için kullanılacak tedavinin major başlangıç girişimleridir (**Tablo 7**).

- Sempatomimetik ajanlar, klinik durum yavaş yavaş geliştikçe ve komplikasyonlar ortaya çıktıkça, sık değişen hemodinamik parametrelere göre belirlenmelidir.

Beta agonistler kontraktileti artırır ve sersemlemiş ("stunned") ve reperfüze olmuş miyokard iyileşinceye kadar destek sağlar. Bunlar ayrıca taşikardiye neden olarak, peri-infarkt zonda miyokardiyal iskemiye kötüleştirilebilir ve aritmojeniteyi de artırabilir.

Dolaşım destekleyen (desteği tayin etmenin bir diğer anlamı hastanın klinik durumunun düzelmesi) en düşük dozun kullanılması gerekir. İV sempatomimetiklerin dozu, dolaşım desteği sağlayan minimum doza doğru titre edilmelidir.

- Dobutamin, miyokard kontraktilesini artırır ve periferik vazodilatasyona neden olur. Dopamin ile kıyaslandığında daha az kronotropiktir, yarılanma ömrünün kısa (2 dakika) olması, sistolik kan basıncı 70 mmHg'dan büyük olan hastalarda ilacı inotropik ajan durumuna getirir.
- Dopamin, sistolik kan basıncı 70 mmHg'dan düşük olan hipotansif hastalarda başlangıçta tercih edilen pressör ajandır.

Refrakter hipotansiyonda, norepinefrin veya fenilefrin vital organ perfüzyonunu idame ettirebilmek için tedaviye ilave edilebilir.

- Epinefrin, selektif olmadığından güçlü alfa ve beta uyarandır, sadece kardiyak arrest tablosunda kullanılır. Milrinon, yarılanma ömrü daha uzundur, kardiyojenik şok hastalarında nadiren kullanılmıştır.

İntra-aortik balon karşı-pulsasyonu (İAB): Farmakolojik tedavi tam-olmayan hemodinamik destek sağladığında, İABP ile mekanik dolaşım desteği verilebilir.

- İABP'nin en iyi kullanımı; revaskülarize edilebilen, non-fonksiyonel iskemik veya canlı miyokardı olan, veya cerrahi tamire uyumlu mitral regürjitasyonu veya ventriküler septal rüptür bulunan hastalardır.
- İABP, geç ortaya çıkan veya ventrikül yaygın olarak nebeleşmiş hastalardaki kardiyojenik şokta az destek sağlar. Gözlemsel veriler reperfüzyon devrinde

bile, tekbaşına İABP'nin mortaliteyi azaltma faydasının olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, İABP ile "karşı-pulsasyon"; reperfüzyon stratejilerini kolaylaştıran ve bunların faydasına katkısı olan hastanın hemodinamik stabilizasyonunun sağlanması ölçülerinde düşünülmelidir (reperfüzyona gideceklerde girişim öncesinde hemodinamik stabilizasyon sağlamak gibi).

Pompa kardiyak diastol sırasında inen aortta balonun şişip sönmesi için tasarlanmıştır; şişerek diastolik kan basıncını yükseltir ve sistolden hemen önce ise sönererek, aort içerisinde potansiyel boşluk yaratarak sistemik vasküler rezistansı düşürür, sistol-sonu ve diastol-sonu volumlerinin düşmesi SV duvar gerilimi azaltır. Bu etkilerden PKUB ve miyokardın oksijen isteği düşer; subendokardiyal kan akımı düzelir ve kalp debisi yükselir.

2004 AHA/ACC: STEMİ Kılavuzunda İABP indikasyonları:

Sınıf I İndikasyon:

- Diğer girişimlere cevap vermeyen hipotansif hastalara (sistolik kan basıncı <90 mmHg ve bazal değer 30 mmHg altında) kullanılmalıdır.
- İABP düşük debi durumunda tavsiye edilir.
- Farmakolojik tedavi ile hızla geri dönmeyen kardiyojenik şokta İABP önerilir - İABP, anjiyografi ve hemen revaskülerizasyon için hemodinamiyi stabilize eder
- Tekrarlayan iskemik şikayet ve hemodinamik instabilite ve kötü SV fonksiyonu ile risk altında büyük miyokard alanı bulunan hastalara İABP kullanılmalıdır. Bu hastalar acil anjiyografi ve gerekirse revaskülerizasyona gönderilmelidir.
- Miyokardiyal iskemi azaltmak için refraktör polimorfik VT'de İABP takılması mantıklıdır (Sınıf IIa).

- Ciddi stenotik koroner arterlerde İABP ile koroner kan akımında düzelme olmaz. Bu bulgu, İABP kullanımı ile, hastaların %60-70'de hemodinamik düzelme sağlamasına rağmen neden infarkt alanını küçülemediğinin ve yaşam beklentisini düzelmediğinin açıklamasıdır. İABP Fibrinolitik reperfüzyon stratejilerine ilave edildiğinde ise bazı olumlu etkiler gösterse de kanama epizodlarını anlamlı artırmıştır (TACTICS çalışması)'da tromboliz ve İABP uygulanan şok ile komplike olan ST elevasyonlu AMİ hastalarında, 6 aylık takipte İABP grubunda mortalite azalması eğilimi gösterilmiştir (anlamlı olmayan). Kanıtları kısıtlı olsa bile, kardiyojenik şoku olan hastalarda, işlem sırasında hemodinamik destek sağlayabilmek için anjiyografi öncesinde İABP kateterinin takılması gerekir.

faydalı olabilir, çünkü; bu grupta ilacın sebep olduğu uzamış litik durum reokluzyon riskini azaltabilir; daha az fibrin- spesifik olduğundan trombusa daha iyi penetre olabilir; sistemik dolaşımdaki plazminojeni aktive eder, pıhtının yüzeyine (buradaki fibrine spesifik) tercihli olarak bağlanmaz, daha çok sistemik litik etkilidir. Günümüzde şok olsun olmasın STEMI’de primer PKG uygulanamayanlarda (tıpsal temastan 2 saat içinde ve şokta gecikmeye bakılmaksız), farmakolojik reperfüzyo, için öncelikle fibrin-spesifik trombolitiklerin kullanılması yavsiye edilmektedir (ESC-2008).

Fibrinolitik tedavinin kardiyojenik şoktaki kısıtlamalarından dolayı, trombolitik tedavi, PKG veya ACBG ile revaskülarizasyon tedavisinin hızla sağlanamadığı koşullarda ikinci seçenek olarak düşünülmelidir. Yaşayabilecek durumda olan hasta, tromboliz yapılsın yapılmazın daha sonra, revaskülarizasyon tedavisinin olası faydasını sağlayabilmek için (Şekil 16’daki gibi), mümkün olduğunca en erken revaskülarizasyon olanağı olan hastaneye transfer edilmelidir (tromboliz yapılanlarda >3 <24 saatte, tromboliz yapılmayanlarda infarkt ve şok zamanından bağımsız).

2. Perkutan koroner girişim:

Gözlemsel bildirilerde PKG ile tedavi edilen şokta yaşam beklentisinin düzeldiği gösterilmiştir.

SHOCK çalışması’da, hastalar hemen- revaskülarizasyon ve acil- tıbbi stabilizasyon olarak randomize edilmiştir. Medikal stabilizasyonda; hastaların yarısına fibrinolitik tedavi, hem de inotropik ve vazopressör ajanlar tedaviye dahil edildi. Hastaların %86’da İABP kullanıldı. Revaskülarizasyon bacağında, %97 hasta erken anjiyografiye gitmiştir; %64’ü PKG, %36’na ise ACBG yapıldı. 30 gündeki mortalitede revaskülarizasyon ve medikal tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (%46.7’ye karşı %56).

Fakat 6 aydaki sonlanma noktası, revaskülarizasyon için randomize edilenlerde anlamlı yaşam beklentisi avantajı çıkmıştır (%50.3’e karşı %63.1), bu fayda bir yıl sürmüştür (%53.3’e karşı %64). Hastanede çıkışta sağ kalanlarda, 6 yılda sağ kalım oranı revaskülarizasyon ile %62, erken tıbbi stabilizasyon ile %44 olmuştur. Yıllara göre ölüm oranı Şekil 17’de gösterilmiştir.

Çalışmanın tıbbi tedavi bacağındaki sadece ≥75 yaşındaki hastalar, revaskülarizasyon grubundan daha iyi anlamlı fayda görmüştür.

- AMİ’de kardiyojenik şok komplikasyonunda uygun hastalar koroner anjiyografiye yönlendirilmeli ve kontrindikasyon olmadıkça hemen revaskülarizasyon yapılmalıdır (Şekil 13). Bazı hastalarda ACBG seçenek olabilir, çoğunluğunun infarkt arteri PKG ile tedavi edilebilmiştir.

(SHOCK registry)’nin daha iyi anlamak için analiz edilen >75 yaş yaşlı altgrubunda; kadın cinsiyet, geçmiş hikayesinde Mİ, konjestif KY, böbrek yetersizliği, ve diğer komorbidler daha fazla bulunmuştur. Bunlara pulmoner arter kateterizasyonu, İABP karşı-pulzasyon, koroner anjiyografi, PKG ve ACBG gibi girişimsel tedavilerin uygulanma olasılığı çok düşüktür. Baştan başa (toplam) hastane mortalitesi yaşlılarda daha genç yaşlara göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur (%76’ya karşı %55). Erken revaskülarizasyon için seçilen yaşlılarda mortalite revaskülarizasyona gitmeyenlere göre anlamlı daha düşüktür (%46’ya karşı %81). Buna göre:

- Yaş, kardiyak kateterizasyon için hasta seçiminde dışlama kriteri olmamalıdır.
- PKG, maksimal farmakolojik ve mekanik destek tedavileri sağlanmışsa yapılmalıdır.
- Noniyonik kontrast kullanarak, infarkt arterini tanımayaya çalışmak için; sol koroner artere iki injeksiyon ve sağ koroner artere ise bir injeksiyon yapılmalı ve kontrast yüklenmemesi için genellikle sol ventrikülografiye kaçınılmalı. Kısacası PKG süratle ve en etkili olacak kadar kısıtlanmış kontrast injeksiyonları ile yapılmalıdır.
- Bununla birlikte, AMİ’de PKG infarkt arteri ile sınırlıdır. Kardiyojenik şoklu ve çok damar hastalığı olanda bazen en iyi yaşam beklentisi şansı, proksimal *diskret* tüm lezyonlara PKG yapılması ile sağlanabilir.
- Çok damar hastası sağ kalan hastalara, daha tam revaskülarizasyon elde edilebilmesi için önceki revaskülarizasyon girişimine sonradan PKG veya ACBG eklenmesi gözden geçirilmelidir (*Hibrid tedavi, veya aşamalı revaskülarizasyon*).

STEMI Kılavuzlarda KŞ’de PKG Yaklaşımı:

- ESC-2008 kılavuzunda: KŞ’de şok zamanı ve girişim için gecikme ne olursa olsun primer PKG önermiştir (*Sınıf I indikasyon*). Reperfüzyon tedavisi yapılmayan (elverişli olmayan) anstabil hastalarda acil koroner anjiyografi ve uygunsa PKG önerilmiştir. Killip sınıfı -III ve -IV zamandan, gecikmeden ve öncesinde reperfüzyondan bağımsız erken revaskülarizasyon önerilmiştir (*Sınıf I indikasyon*). İABP sadece Killip sınıf -IV’de önerilmiştir (*Sınıf I*).
- AHA/ACC-2007 kılavuzunda: <75 yaşındaki hastalarda, Mİ’nin <36 saatinde gelişen şokta ve şokun 18 saatinde revaskülarizasyon yapılabileceklerde primer-PKG uygulanmalıdır (*sınıf -I*). Aynı zaman koşulları bulunan >75 yaşındaki hastalarda ise primer-PKG makul bir yaklaşımdır (*sınıf -IIa*).

(ALKK registry)’de, PKG’ye giden kardiyojenik şok hastalarında hastane mortalitesi %46 bildirilmiştir. PKG sonunda sağlanan TIMI akımı sonuçlar ile mortalitenin

major öngöreni bulunmuştur. Mortalitenin bağımsız öngörenleri: Sol ana koroner arter hastalığı, PKG sonrası Tımı akım<3, yaşlılık, üç-damar hastalığı, ve semptom başlangıcı ile PKG arasındaki uzun zaman aralığı.

3. Cerrahi Revaskülarizasyon:

Kardiyojenik şokta acil ACBG cerrahisi yüksek mortalite ile birlikte (26- 60).

(SHOCK), revaskülarizasyon ile sonuçların tıbbi tedaviye kıyasla mortalitenin düzeldiğini göstermiştir; revaskülarizasyona randomize edilen hastaların 1/3'ü cerrahi ile tedavi edilmiştir. Cerrahi revaskülarizasyona seçilenlerde sol ana koroner arter hastalığı, üç-damar hastalığı olması PKG'ye göre daha olasıdır. 30 günlük mortalite, PKG'ye gidenlerde cerrahi mortaliteye eşittir (%45'e karşı %42).

- Mekanik komplikasyonları bulunanlarda sağ kalım için cerrahi girişim gerekir, fakat tekbaşına revaskülarizasyona göre prognozu daha kötüdür.

Kardiyojenik şokta cerrahi stratejilerin sonuçlarını optimize etmek için önerilen:

- Glutamat ve aspartattan zengin sıcak kan kardiyoplejisi kullanmak.
- Önce büyük canlı miyokard alanının "greftlenmesi", bunu takiben infarkt arteri tedavi edilmeli, son olarak, safen ven greftlerin yegane ve tercihen kullanımı hızla yapılabildiği ve başlangıçta yüksek akım hızı sağladığından desteklenir.

4. Mekanik Destek Cihazları:

İABP karşı-pulsasyondan daha büyük dolaşım desteği sunan cihazlar tedarik edilebilir, bunlar iyileşmeye veya transplantasyona köprü olarak kullanılmaktadır (bakınız Bölüm 1.8).

Kardio-pulmoner bypass, yatakbaşı femoral arter ve ven yolu ile başlanabilir, non-pulsatil 3-5L/dk kan akımı sağlayarak kardiyak- standstile rağmen ortalama aort basıncını 5-70 mmHg'da sürdürebilir. Destek kan hücrelerinin yıkımından dolayı birkaç saat ile sınırlıdır. Kardiyojenik şokta perkutan bypass ile tedavi edilenlerde hastane çıkışına kadar ortalama sağ kalım %51 (median %38) bulunmuştur.

Ekstrakorporal yaşam desteği (ECLS; *extra corporeal life support*) de kritik hastalarda kullanılmıştır, kardiyojenik şoklu erişkin hastalarda hastaneden çıkışa kadar sağ kalım %33 bildirilmiştir. Bu sonuçlar ECLS'nin beklenen mortalitenin %100 olduğu kardiyak arrest veya arreste-yakın koşullardaki hastalarda, tipik olarak ECLS'nin perkutan yerleştirilmesini teşvik etmiştir. SV dekompresyonu bu cihazlar ile mümkün değildir.

Kullanılmakta olan diğer strateji transplanta veya

iyileşmeye köprü olan LVAD'lerdir (*Left ventricular assist device*; SV yardımcı cihazlar) (Şekil 21, 22). Bu cihazlar perkutan veya cerrahi ile yerleştirilir. Perkutan ventriküler yardımcı cihazların standart sol kalp destek biçimi (*Tandem-Heart, Cardiac Assist, Pittsburgh PA*) 21F femoral kanül ile kullanılır, interatriyal septum geçilerek sol atri-yuma yerleştirilir, iliak artere 15 veya 17F kanül yerleştirilmişken; ekstrakorporal sentrifugal pompa ile sol atri-yumdan arteriyel yatağa pompalayarak yardım sağlar. Bu cihaz SV yetersizliği ve SĞV yetersizliğinden (sağ atriyal pulmoner artere bypass) gelişen kardiyojenik şokta başarılı şekilde kullanıldı. AMİ ve kardiyojenik şokta primer PKG'ye gidenlerde karşılaştırılmalı İABP ve LVAD kullanımında LVAD ile daha iyi hemodinamik destek sağlamasına karşılık komplikasyon riski bunlarla daha yüksek bulunmuştur ve 30 gündeki mortalite fark göstermemiştir.

Cerrahi olarak yerleştirilen LVAD'ler de kardiyojenik şokta kullanılmıştır. Bunların yerleştirilmesi için torakotomi gerekir, böylece yerinde uzun süre bırakılabilir (*Thoratec biventricular assist device*).

Yeni Yaklaşımlar:

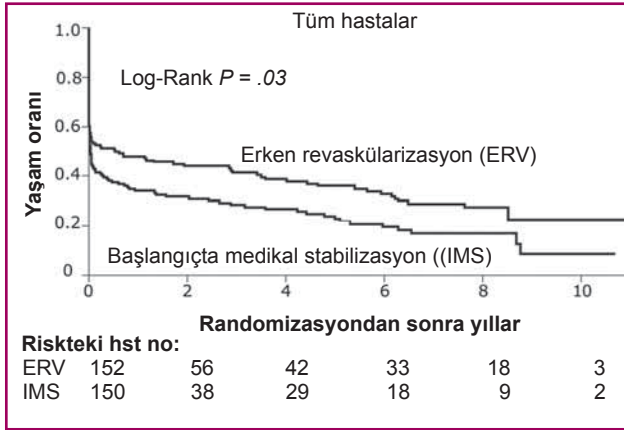
Kardiyojenik şokta yeni yaklaşımlar mekanik destek ve revaskülarizasyonun ötesinde mekanizmalara odaklanmıştır.

(SHOCK)'ta anlamlı orandaki hastada sistemik inflamatuvar cevap (sendrom) sergilenmiştir; belirgin ateş, lokositoz ve düşük sistemik rezistans.

Kompleman aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salımı, nitrik oksid sentaz (NOS) dışavurumu (*expression*), ve yersiz, uygunsuz vazodilatasyon kusurlu addedildi ve NO üretiminin inhibisyonu incelendi. (SHOCK-2 çalışması)'nın doz ayarlama fazında NOS inhibisyonu ile hemodinamik parametrelerde hafif erken değişiklikler gösterildi, fakat sağ kalıma etkisi olmamıştır. (TRIUMPH çalışması), anstabil Mİ ve kardiyojenik şokta Tilarinin asetat injeksiyonu dönemiçi analizinde fayda bulunamadığından durdurulmuştur.

Sonuç olarak:

- Mİ ile hastaneye yatırılan hastaların önde gelen ölüm sebebi kardiyojenik şoktur.
- Hızlı teşhis, EKG ve rkokardiyografik bilgiler kovanarak hızla teşhis konulmalıdır.
- Öldürücü prognoz düzeltilmesinde vazopressör ve inotropik ajanlar, mekanik ventilatör desteği, ve İABP karşı-pulsasyon önemli girişimlerdir.
- İnfarkt arterinin hızla revaskülarizasyonu (PKG veya ACBG ile) %70-80 olan mortalitesini azaltır.
- Revaskülarizasyon tedavisi hızla sağlanamıyorsa fibrinolitik tedavi ve İABP uygulaması gözden geçirilmelidir; sağ kalanlar mümkünse hastada gecikme ne olursa olsun revaskülarizasyon imkanı olan hastaneye transfer edilmelidir.



ŞEKİL 17. SHOCK çalışması topluluğunda uzun dönem takip. ERV (erken revaskülarizasyon) yıllık devam eden fayda ile ilişkili bulunmuştur. Mortalite oranı IMS için randomize edilenlerden daha azdır. IMS: Başlangıçta medikal stabilizasyon. (Circulation 2008;117:686-697).

- İABP hemodinamik stabiliteyi düzeltmede yetersiz kalmışsa, seçilmiş hastalarda perkutan veya cerrahi yöntemlerle LVAD'lerin yerleştirilmesi faydalı olabilir.

Uzun Dönemde Yaşam Beklentisi ve Yaşam Kalitesi:

SHOCK çalışmasında erken revaskülarizasyon grubunda 3 ve 6 yılda yaşam beklentisi süregelen tedavi faydası ile %41.4 ve %32.8 bildirilmiştir (Şekil 17). Bu oran, rutin invazif tedavi almayan hastalarda bildirilen 30-günlük yaşam beklentisi oranına benzer veya daha iyidir (5 yıllık yaşam beklentisi birçok kanser tiplerine benzer). Bu bulgular GUSTO-1'de KŞ'de 30 günde sağ kalanların 11 yılda saptanan yaşam beklentisi oranları (%55) ile tutarlıdır. Daha ötesi GUSTO-1'in 1 yıl sonraki mortalite oranı şoklu ve şoksuzlarda benzerdir (%2 %4).

Uzun dönemde yaşam beklentisi kadar önemli sağ kalanların yaşam kalitesidir. Bu tahmin edilenden daha iyidir. SHOCK'ta hastaneden taburcu olduktan sadece 2 hafta sonra revaskülarizasyona verilenlerin %75.9'u, medikal stabilizasyona gidenlerin ise %62.5'inin fonksiyonel sınıfı NYHA I – II bulunmuştur (Şekil 18). Sağ kalanlardan 2 haftada NYHA III-IV olanların %55'i 1 yılda sınıf I-II düzelmiştir.

®- Yorum: AMİ'de Kardiyojenik şok komplikasyonunda perkutan sol ventriküle yardımcı cihazlar (LVAD):

AMİ'de kardiyojenik şok sıklığı %7-10 olup, PKG, İABP ile ağırsif tedavi stratejilerine rağmen, mortalitesi kabul edilebilir düzeyin çok üzerindedir (>%50-70).¹⁴ İnfarkt arterinin revaskülarizasyonundan sonra jeopar-

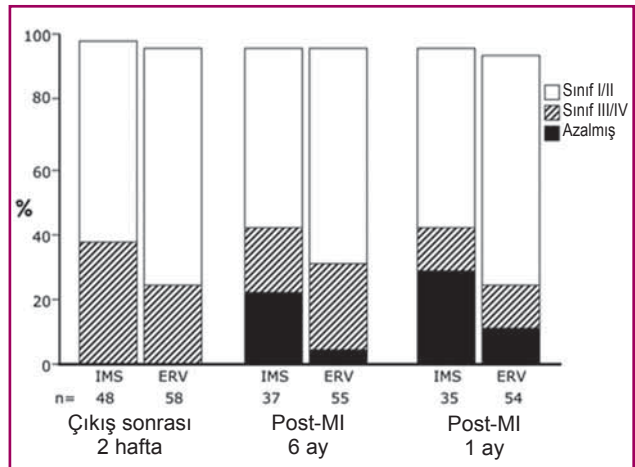
dize miyokardiyumun iyileşmesi için birkaç gün gerekmektedir. Bu dönem boyunca birçok hasta düşük kalp debisine dayanamamaktadır. Bundan dolayı, başlangıçta hemodinamik stabilizasyon sağlayabildiğinden İABP tercih edilen perkutan mekanik yardımcıdır. İABP kullanımının ana kısıtlayıcıları: Aktif kardiyak destek sağlayamaması, kardiyak siklus ile tam senkronizasyona ihtiyaç göstermesi ve belirli düzeyde bazal SV sistolik fonksiyonuna gereksinimi olmasıdır (yaklaşık ortalama SKB >60 mmHg gibi).

Birçok hastada bulunan ağır derecede baskılanmış SV fonksiyonu veya sürekli taşiaritmilerde, İABP ile sağlanan hemodinamik destek ve SV boşaltıcı (*unloading*) etkiler KŞ'yi geriye döndürmek için yeterli değildir.

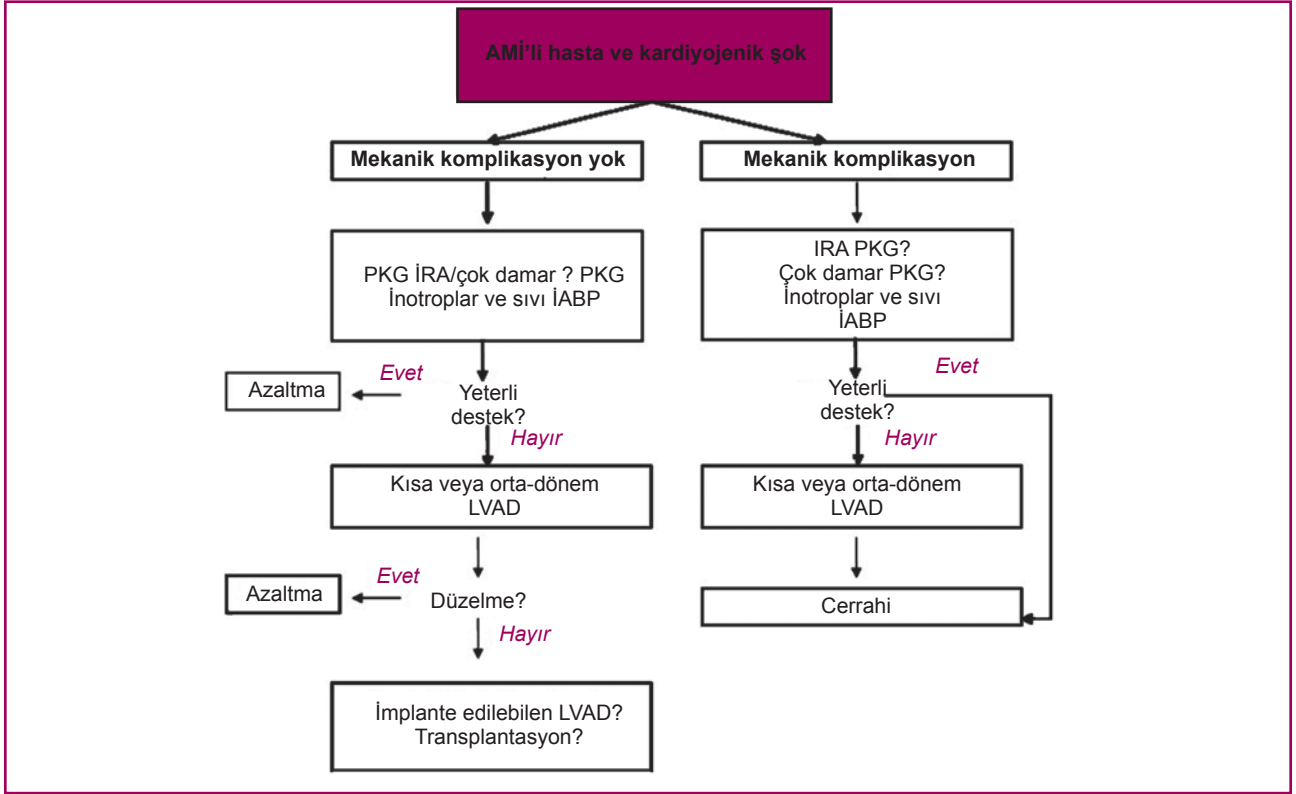
Dolayısı ile, LVAD'ler ile aktif dolaşım, henüz randomize çalışmalar ile desteklenmese de desteği standart tedaviye cevap vermeyen KŞ'de faydalı olmalıdır (Şekil 19). Genellikle bu cihazlar, birkaç günde sonlanabilen "iyileşmeye-köprü" olarak kullanılmaktadır. Post-AMİ komplikasyonlarda ise, "cerrahiye köprü", iyileşmeyen hastalarda ise uzun-sürekli cerrahi LVAD (Left Ventricular Assist Device) implantasyonu veya kalp transplantasyonu gereklidir (bakınız Bölüm 1.8). Perkutan LVAD'ler maksimum 14 gün kullanılmak için biçimlendirilmiştir.

Perkutan kardiopulmoner bypass:

Bu sistemler esas olarak kan pompası ve oksijenatör ihtiva eder; inen aortada 16- 18 French size (11 mm = French/3.14) arteriyel kanül ve 18 French venöz kanül sağ qatriyuma içerisine ilerletilerek kullanılır (Şekil 20).



ŞEKİL 18. SHOCK çalışmasında fonksiyonel sınıf çıkıştan 2 hafta sonra sağkalanların çoğunda fonksiyonel durum iyidir (ve yaşam kalitesi). Fonksiyonel durum olaydan 1 yıl sonra da iyi olmaya devam etmiştir. ERV: Erken revaskülarizasyon. IMS: Başlangıçta medikal stabilizasyon. (Circulation 2008; 117: 686-697).



ŞEKİL 19. AMİ'de kardiyojenik şokta LVAD takılması için muhtemel hasta seçimi algoritması. LVAD: SV'ye yardımcı cihaz, PKG: Perkutan koroner girişim. (European Heart Journal 1997;28:2057-63).

Bu kanül eksternal pompa ve membran oksijenatörene bağlanır. Normal serum fizyolojik ile hazırlandıktan sonra (doldurulur), kan sağ atriyumdan çekilir ve ısı değiştirici, membran oksijenatörüne doğru pompalanır, ve en sonunda femoral artere geri döndürülür. Dolaşım tam olarak CPB (Kardiyo-Pulmoner Bypass) cihazı ile desteklemedikçe pompa sürekli akım ile pulsatil arteriyel basıncı idame ettirir. CPB'nin birçok dezavantajı vardır; büyük kanül çapı ile sonradan gelişen alt ekstremitelere iskemik komplikasyonları, kullanım ve takibinde perfüzyonistlerin gerekmesi, direk SV boşalımı yapamaması, afterloadu yükseltmek ve kısıtlı destek süresi (< 6 saat).

Bununla birlikte, perkutan CPB kardiyopulmoner kollapsaki hastalarda kateter laboratuvarında kullanılmaktadır. Bu şekilde hastalar birdenbire damar kapanışı çözümlenece kadar desteklenebilir (PKG kateteri ile veya acil ameliyat için stabil durumda ameliyathaneye transfer edilene kadar). Perkutan uygulandığından beri resüsitasyon sırasında veya akut ağır KŞ'de kullanılmaya çalışılmaktadır. Bu koşullarda ortalama yaşam beklentisi %25 bildirilmiştir. AMİ sonrası KŞ'de ve mekanik komplikasyonlarda bu şekilde uygulanması ile ilgili deneyimler kısıtlıdır (Am J Cardiol 1989;64: 967-70. Artif Organs 2001;25: 1000-1003).

- Özet olarak; perkutan CPB sistemi kateter laboratua-

rında birdenbire hemodinamik kollapsa giren küçük bir hasta grubunda hayatı kurtarabilir. İlişkilendirildiği yüksek komplikasyon oranları, ekstrakorporal dolaşım ve membran oksijenatörüne ihtiyaç göstermesi ile hücrel elementlerin sonradan aktivasyonu ve kısıtlı destek süresi nedenleri ile kullanımı kısıtlandırılmıştır.

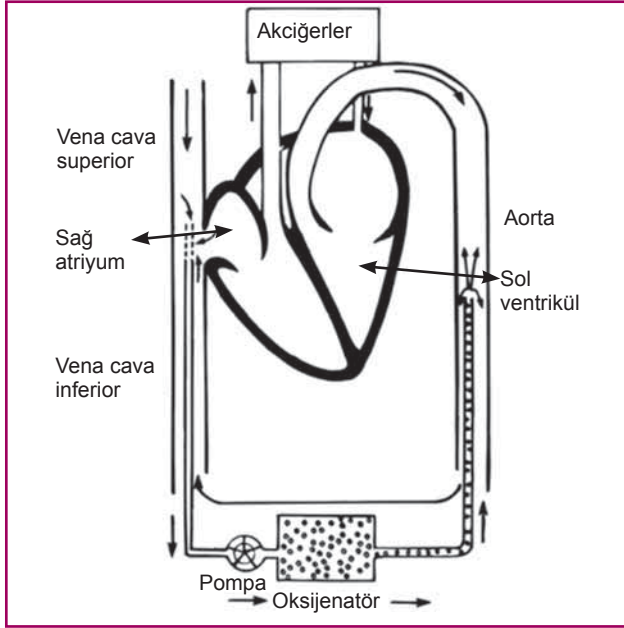
Aksiyal akım pompaları:

Bu pompalar aortik kapaktan geçilerek yerleştirilir. Transvalvular SV yardımcı ile aktif destek sağlar. Dış çapı 21 French ve uzunluğu 26 cm'dir. Aksiyal akım pompası kullanıldıktan sonra atılabilen emme kanülü ihtiva eder (Şekil 21). Pompalama sistemi aort kemeri veya inen aortaya yerleştirilen aksiyal kan akım pompası, giriş kanülü, ve polimerik kılıf içinde çalıştırıcı-kablo ve motor içerir. Aort basıncına bağlı olarak, pompa kapasitesi 3.5 L/dk'ya kadardır, hızı 25 000 r.p.m. (dakika-da devir) kadardır.

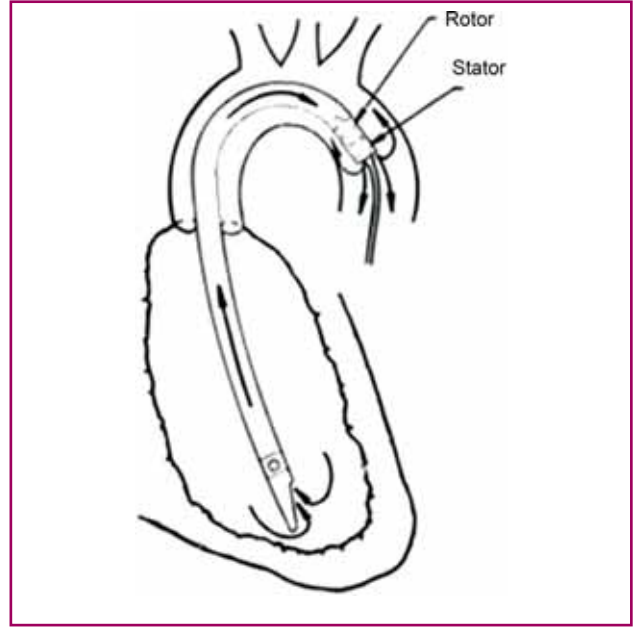
Hemopump (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) ile tedavi tekbaşına reperfüzyona kıyasla anlamlı miyokardiyal kurtarma sağlamıştır (Circulation 1992;85: 1152-59).

Ayrıca, İABP'ye göre SV boşalımında üstünlük sağlamıştır.

AMİ sonrası KŞ hastalarında kullanılan 21 French çapındaki Hemopump ile hemodinamik desteğin ilk 24



ŞEKİL 20. Parkutan kardiopulmoner By pass cihazının çizimi: Transfemoral venöz ve arteriyel kanül parkutan yerleştirilir. Kan pompa ve oksijenatör ile sağ atriyumdan aortaya pompalanır. (European Heart Journal 2007;28: 2057-63).



ŞEKİL 21. 21 French "Hemogung" çizimi. Aksiyal pompa fleksibl silikon konülünün distal kısmına sabitleştirilir retrograd olarak aort kapaktan geçilerek SV içine yerleştirilir. Pompa aortik kemer veya çıkan aortaya yerleştirilir. (European Heart Journal 2007; 28: 2057-03).

saattinde hemodinamik parametreler ve katekolamin desteği ihtiyacı anlamlı olarak düzelmiştir. Bu çalışmanın toplam mortalitesi %64'dür. Ancak femoral arterin cerrahi olarak kesilip açılmasına rağmen, pompanın aort kapagının geçilerek transfemoral yerleştirilmesi hastaların 2/3'de mümkün olmuştur (JACC 1994;23: 637- 44).

Çok-merkezli bir başka KŞ çalışmasında LVAD'nin yerleştirilme oranı %77, 30 günlük mortalite oranı ise %68 bildirilmiştir (Ann Thorac Surg 1991;52: 506- 13).

Daha küçük 14 French çapında, 40 000 r.p.m. hızında Hemopump (Medtronic) perkutan takılma için biçimlendirilmiştir, sistem 2.2 L/dk'ya kadar akımı dağıtır (Cathet Cardiovascular Diagn 1994;31: 61-69).

Perkutan hemopump'ın çok- merkezleri kayıtlarında, yüksek-riskli PKG sırasında, KŞ olmayan hastalarda toplam mortalite %12.5 bulunmuştur. Kısa süreli kullanımına ek olarak cihazın vasküler girişi ile ilgili komplikasyonlar anlamlı sıklıktadır (%16 bacak iskemisi ve %25 kanama komplikasyonları) (Am J Cardiol 1998;82: 107-110).

Yakın zamanda yeni aksiyal akım cihazları geliştirilmiştir. The Impella Recover LP 5.0 (Impella CardioSystems) aksiyal akım pompası, mikroaksiyal akım pompası 5 L/dk'ya kadar devamlı akım dağıtabilir, cerrahi olarak yerleştirilebilen LVAD olarak da sağlanabilir. Hayvanlarda deneysel infarktüslerde bu cihaz ile iske- mi sırasında oksijen tüketimi azalmış, infarkt büyü- lüğünü küçültmüştür. Femoral artere cerrahi kesi ge- rekmesi dezavantajdır. Bununla birlikte Hemopumpa

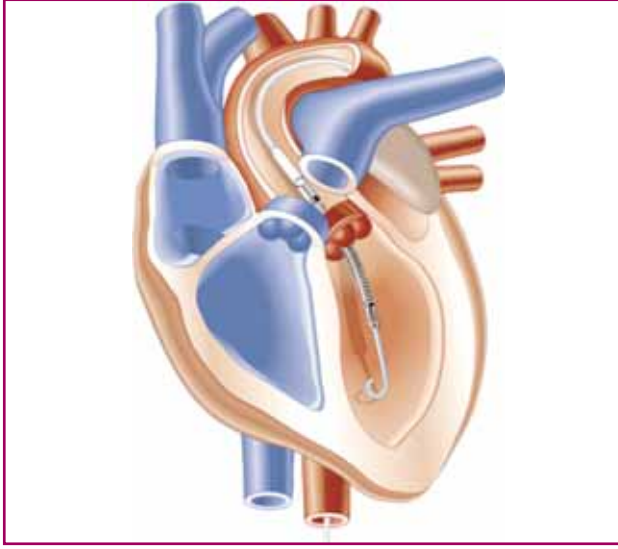
kıyasla aort kapagının geçilerek yerleştirilmesi daha ba- şarılı görünmektedir (cihazın ucundan geçirilerek yer- leştirilen kılavuz tel ile). Bu sistem ABD'de FDA onayı beklemekte (araştırılmakta), Avrupada ise CE damgası almıştır.

Daha küçük Impella Recover LP 2.5-5 gün kullanım için Avrupa'da onay almıştır. Perkutan yerleştirilebilir ve 2.5 L/dk'ya kadar devamlı akım sağlayabilir. Ci- haz ucuna pigtail kateter yerleştirilmiştir; SV'de stabil pozisyon sağlar ve miyokardiyuma yapışmasını önler. Klinik deneyimleri stabil yüksek-riskli PKG hastaların- da olduğundan KŞ'yi geriye döndürebilmek için cihazın sağladığı 2.5 L/dk'lık debinin yeterli olup olmadığı be- lirsizdir (Am J Cardiol 2006;97: 990-92).

- Aksiyal destek cihazları ile ilgili kısıtlamalar aort kapagının pozisyonu ile ilgilidir. Aort stenozu ve mekanik aort kapagı varlığı kontraindikasyonlarıdır. Bundan başka ciddi aort regürjitasyonunda bu ci- hazlar etkisiz olabilir ve bazılarında femoral artere kesi gerekebilir. Impeller sisteminin yüksek rotasyon hızına bağlı olarak bu cihazlar anlamlı hemolize ne- den olabilir.

Sol Ventriküler Boşalmanın Etkileri:

İABP desteğine kıyasla aktif LVAD'nin hemodinamik etkilerinin yanında, revaskülarizasyondan sonra miyo- kardiyumun iyileşmesi SV dolum basıncının, kardiyak iş yükü ve oksijen ihtiyacının azalması ile meydana gelir. CPB kullanımı ile infarkt alanının azaldığı göste- rilmiştir. Bundan başka, hayvan çalışmalarında nfarkt



ŞEKİL 22. Aksiyal pompa aortik kapak geçilerek SV'ye yerleştirilmiştir. (European Heart Journal 2007; 28:2057-63).

arterinin revaskülarizasyonunun öncesinde SV boşaltılması revaskülarizasyondan sonra SV boşaltılmasına kıyasla anlamlı daha fazla miyokardiyum kurtarmıştır.

Son evre KY hastalarında semptomların düzelmesinde veya nöroendokrin mekanizmaları değiştirerek remodelingi yavaşlatarak, KY'nin geriye döndürülmesinde uzun süreli LVAD'lerin kullanımı faydalı olabilir. Nörohormonal mekanizmaların değiştirilmesi anlamında; LVAD desteği ile plazma norepinefrin, epinefrin, anjiyotensin -II ve arginin vazopressin düzeyleri düşmüştür. Daha da ötesi yetersizlik miyokardiyumunun TNF-alfa muhtevası ve interlökinler -6 ve -8'in (IL-6, IL-8) serum düzeyleri düşürülmüştür. Bunların SV remodelingine yansımaması; uzun süreli destek anlamlı olarak miyokardiyumun kollajen içeriğini azaltmış, miyosit büyüklüğünü de küçültmüştür.

Ek olarak, miyosit kontraktilitesi ve Beta-adrenerjik uyarıya miyokardiyal cevabın arttığı gözlenmiştir. Post-Mİ KŞ'de, kısa süreli LVAD kullanımının bu etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuçta: Tekbaşına standart IABP'ye göre LVAD ile aktif dolaşım desteği KŞ'de hemodinamik ve metabolik parametreleri geriye etkin olarak döndürür. Daha yeni perkutan cihazların kullanımı henüz gelişme aşamasındadır.

Yeni geliştirilen cihazların daha kolay ve güvenli yerleştirilebilme özelliklerinden dolayı sıvı desteğine, inotropikler ve İABP'ye cevap vermeyen KŞ hastalarının da bunların kullanımını artırabilir.

Bununla birlikte, teorik olarak aktif LVAD çok yönlü (moleküler parametreler ve klinik sonuçlar) faydalı

olmalıdır, buna göre, LVAD bireysel riskler, standart tedavinin başarı oranı ve olası girişim sonrası komplikasyonlar temelinde düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. ESC Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST segment elevation. European Heart Journal 2008; 29: 2909-45.
2. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock: Current concepts and Improving Outcomes Circulation 2008;117: 686-697.
3. Judith S. Hochman; Lynn A. Sleeper; John G. Webb; et al. Early Revascularization and Long-term Survival in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. JAMA. 2006;295:2511-2515
4. Gurm HS, Bates ER. Cardiogenic Shock Complicating Myocardial infarction. Critical Care Clinics 2007;23:759-779.
5. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü: Komplikasyonlar. Argos İletişim 1999. İstanbul. Sayfa 125-227.
6. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. European Heart Journal (2007) 28, 2057-2063
7. ESC Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST segment elevation. European Heart Journal 2008;29: 2909-2945
8. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999;340: 1162-1168.
9. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, Califf RM, Berger PB, Topol EJ. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1995;26: 668-674.
10. Barron HV, Every NR, Parsons LS, Angeja B, Goldberg RJ, Gore JM, Chou TM. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. Am Heart J 2001; 141:933-939.
11. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: A report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol 2000;36: 1063-1070.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. Circulation 2004;110:588-636.
13. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Sick P, Niebauer J, Falk V, Schuler G. Short- and long-term hemodynamic effects of intra-aortic balloon support in ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;92:450-454.

14. Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, Krakauer J, Rubenfire M, Fleming P, Noon G, Oldham N, Killip T, Kantrowitz A. Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. *N Engl J Med* 1973;288:979-984.
15. DeWood MA, Notske RN, Hensley GR, Shields JP, O'Grady WP, Spores J, Goldman M, Ganji JH. Intraaortic balloon counterpulsation with and without reperfusion for myocardial infarction shock. *Circulation* 1980; 61:1105-1112.
16. Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM. Aortic counterpulsation: a review of the hemodynamic effects and indications for use. *Cath Cardiovasc Inter* 2006;67:68-77.
17. Bates ER, Stomel RJ, Hochman JS, Ohman EM. The use of intraaortic balloon counterpulsation as an adjunct to reperfusion therapy in cardiogenic shock. *Int J Cardiol* 1998; 65(Suppl. 1):S37-S42.
18. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü Komplikasyonlar. *Argos İletişim*. 1999, sayfa 125-227.
19. Bates RE, Gurm HS. Cardiogenic shock complicating Myocardial Infarction. *Crit Care Clin* 2007;23:759-777.
20. Enar R. Kanıta Dayalı Akut Miyokard İnfarktüsü. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2005, sayfa 970-972.

Gebelik Kardiyomiyopatisi

Yrd. Doç. Dr. Ali Doğan – Prof. Dr. Ali Ergin

Peripartum kardiyomiyopati (PKMP) daha önce kardiyolojik olarak sağlıklı olan kadınlarda gebeliğin son ayı ile doğumdan sonraki 5 ay içerisinde ortaya çıkan bir dilate kardiyomiyopati şeklindedir. Gebelik ile kardiyomiyopati arasındaki ilişki 19. yüzyılın erken dönemlerinde ortaya konulmuştur. İlerleyen yıllarda birçok PKMP'li hasta serileri yayınlanmış ancak hastalığın tanı kriterleri ilk defa 1971 yılında Demakis ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. PKMP'de idiyopatik dilate kardiyomiyopatinin ekokardiyografik bulgularına ek olarak üç kriter bulunur.

- Bunlar: hamileliğin son ayı ile taburculuktan sonraki beş ay içerisinde ortaya çıkması; daha önceden var olan ve hamilelikte alevlenen kalp hastalığının olmaması ve kardiyomiyopatinin diğer tanımlanabilir nedenlerin olmamasıdır (1–5).

Ekokardiyografik kriterler idiyopatik dilate kardiyomiyopati için kullanılan kriterlerle aynıdır.

- Bunlar: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) %45'in altında olması veya fraksiyonel kısalmanın %30'un altında olması ve sol ventrikülün diyastol sonu çapının 2,7 cm/m²'den fazla olmasıdır (4, 5).

Peripartum kardiyomiyopati tanısının konulabilmesi için başka bir nedenle açıklanamayan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun olması gerekir. Gebelikten önceki başka bir nedene bağlı dilate kardiyomiyopatinin gebelikte ortaya çıkması veya alevlenmesi PKMP ile karıştırılmamalıdır. Önceden dilate kardiyomiyopati olan bir gebede PKMP'den farklı olarak semptomlar genelde gebeliğin erken dönemlerinde alevlenir.

- Risk faktörleri arasında çok doğum yapmış olmak, anne yaşının ileri olması, siyah ırk, çoğul gebelikler, obezite, hipertansiyon, toksemi ve tokolitik kullanımı sayılabilir.

PKMP'nin en sık görüldüğü dönem postpartum ilk birkaç aydır. Hastalığın başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavi standart kalp yetmezliği tedavisine benzerdir. Prognoz tam iyileşmeden, kalp transplantasyonunu gerektirecek şekilde kalp yetmezliğinde kötüleşmeye veya ölüme kadar ilerleyebilen bir spektruma sahiptir. Takip eden gebeliklerin riski hastalığın erken döneminden sonraki ekokardiyografik bulgularla yakından ilişkilidir. Özellikle

kardiyak fonksiyonları bozuk olan hastalara yüksek mortalite oranı ve rekürrens riskinden dolayı tekrarlayan gebelikler tavsiye edilmemektedir.

İNSİDANS

Peripartum kardiyomiyopati'nin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Tüm gebeler PKMP riski altında olmalarına karşın hastalığın insidansı ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında büyük değişkenlik göstermektedir (6–13). Afrika ülkeleri haricindeki insidansın 1:3000 ile 1:15000 canlı doğum arasında değiştiği bildirilmiştir (14). ABD'de ise insidans ortalama 1:3000-4000'dir. Özellikle Nijerya, Zaire ve Haitide 1:100-1:300 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (7–10,15–17). Coğrafi bölgeler arasındaki değişikliğin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber Nijerya ve Haiti gibi ülkelerde sıklığının daha fazla gözlenmesinin nedeni genetik havuzdaki farklılıklara ve çevresel faktörlerin çeşitliliğine bağlanmaktadır (18,19). Gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek insidans puerperyum uygulamalarına, ekolojik faktörlere, çevresel etkenlere, tanı kriterleri ve bildirim paternlerindeki değişkenliklere bağlanabilir (20–24). Sadece hastanın klinik özellikleri temel alınarak konulan tanı insidansın olduğundan fazla çıkmasına neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda PKMP tanısı alan hastaların %50-75'inde tanının yanlış olduğu ortaya konulmuştur (6, 25). Dünyanın çeşitli bölgelerinden gelen güncel bildiriler insidansın ortalama 4000 canlı doğumda bir olduğunu ve gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermiştir (1,26, 27).

RİSK FAKTÖRLERİ

Peripartum kardiyomiyopati'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte oluşumunda birçok risk faktörü öne sürülmüştür (Tablo 1).

- PKMP'nin başlangıcı doğum ile ilişkilidir ve büyük oranda (%90) doğumdan sonraki 2 ay içerisinde meydana gelmektedir (28).

İdiyopatik dilate kardiyomiyopati yaş, erkek cinsiyet ve siyah ırk ile ilişkili iken, PKMP doğurganlık çağı-

TABLO 1. Peripartum Kardiyomiyopatide Potansiyel Risk Faktörleri ve Hipotezler

Risk Faktörleri	Hipotezler
İleri maternal yaş	Hormonal bozukluklar
Multiparite	Koroner arter spazmı
Çoğul gebelik	Dilate kardiyomiyopatinin kötüleşmesi
Sezeryan	Viral-otoimmün-idiyopatik miyokardit
Tokolitik kullanımı	İnflamatuar sitokinlerin aktivasyonu
Hipertansiyon/Toksemi	Apoptoz
Afrika kökenlilik/Siyah ırk	Mikrokimerizm
Anemi	Genetik faktörler
Kokain kullanımı	
Selenyum ve çinko eksikliği	

daki kadınlarda görülmektedir (5). Otuz yaşın üzerinde olmak PKMP için bir risk faktörü olmasına rağmen bu sendrom geniş bir yaş aralığında görülebilir (29). İkiz gebelik, obezite, anemi, multiparite, sezeryan ile doğum, kronik hipertansiyon ve gebelik toksemisi PKMP için risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (26,29–31). Annenin fazla tuz alımı, kokain kullanımı, enterovirüs enfeksiyonu, selenyum ve çinko eksikliği, sosyoekonomik düzeyin düşük oluşu ve aile hikayesi de risk faktörleri arasında gösterilmiştir. (22,32–34). PKMP primigravidlere de gözlenmekle birlikte multiparitede daha sık görülmektedir (2,15,20). ABD’de en sık Afrikalı Amerikalılar etkilenmektedir (2,15,20,30). İleri yaş, parite, multipl gestasyon ve siyah ırka mensup olmanın PKMP ile ilişkisi tam olarak anlaşılmış değildir (26). Günümüzde PKMP klasik risk faktörlerinden farklı olarak gençlerde, primigravidlere ve beyaz annelerde de artarak görülmektedir (22,35,36).

Tropikal ve subtropikal bölgelerdeki görülme sıklığının fazla olmasından sorumlu faktörler sıcaklık ve nemdeki artış, sıvı ve tuz alımındaki artışa bağlı hipertansiyon, bölgesel puerperal uygulamalar ve modern tanısal araçların yokluğuna bağlı tanısal yanlışlıklar olabilir (20–22,36). Hastalığın Afrika’da daha sık görülmesinin nedeni olarak siyah ırkın bu hastalığa yatkın olması ile birlikte bu bölgelerde hamilelik boyunca aşırı tuz alımı ve diyetdeki selenyum ve çinko eksikliği gösterilmektedir. (Bu durumla bağlantılı olarak selenyum eksikliği Çinde endemik bir kardiyomiyopati olan Keshan hastalığına neden olmaktadır). Preeklampsi ve hipertansiyonlu hastalarda PKMP anlamlı olarak daha sık birliktelik gösterir (20,26,30). Maternal kokain, alkol ve tütün bağımlılığı gibi nadir görülen risk faktörleri de bildirilmiştir (6,12). Bu risk faktörlerinin çoğu küçük sa-

yıdaki hasta grupları temel alınarak öne sürüldükleri için geniş hasta serileri ve kapsamlı araştırmalarla desteklenmeye ihtiyaç duyarlar.

ETİYOLOJİ

Peripartum kardiyomiyopatinin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. İnsidansının az olması, sporadik olarak ortaya çıkması, belirli coğrafik bölgelerde daha sık görülmesi ve endomiyokardiyal biyopsinin sık yapılmaması ile bu bölgelerden gelen verilerin yetersiz olması, etiyoloji ve patogenezin aydınlanmasındaki en önemli engellerdir. Etiyolojide miyokarditler, viral enfeksiyonlar, otoimmün faktörler, inflammatuar sitokinler, gebelikteki fizyolojik değişikliklere karşı verilen anormal yanıt, tokolizin uzaması ve selenyum eksikliği gibi birçok hipotez öne sürülmüştür (20,26,30,36–39). Hormonal bozukluğa bağlı olabileceği söylenmiş ancak net olarak gösterilememiştir (40). Hamilelikte meydana gelen sürekli veya aralıklı bir koroner arter spazmının PKMP nedeni olabileceği düşünülmüş ancak bu da ispatlanamamıştır (40). Önceden var olan ve latent olarak semptom vermeyen, gebelikteki hemodinamik değişikliklerle tetiklenen bir dilate kardiyomiyopati hipotezi de kabul görmemiştir. Bu hipotezin benimsenmemesinin nedeni PKMP’nin en fazla yüklenmenin beklediği 7–8. ayda değil de bu aylardan sonra özellikle de postpartum ilk 2 ayda ortaya çıkmasıdır (29). PKMP gelişen hastalarda gebelik sırasındaki hipertansiyon sıklığının normal gebeliklere göre yaklaşık altı kat fazla olmasından yola çıkılarak etiyolojide gebelik sırasında ortaya çıkan hipertansiyon suçlanmış ancak preeklampsi gelişen gebelerde kadınlarda kalp yetersizliği ile preeklampsi arasında ilişki saptanamaması nedeni ile bu hipotez de güç kazanamamıştır (41). PKMP’nin etiyolojisini açıklamak için üzerinde en çok araştırma yapılmış hipotezler aşağıda sıralanmıştır.

Miyokarditler

Miyokarditler fibrozisle birlikte veya fibrozis olmadan meydana gelen miyosit nekrozu varlığında lenfositlerin ve makrofajların yoğun perivasküler ve interstisyel inflammatuar infiltrasyonu olarak tanımlanır (42,43). Miyokardit viral, otoimmün ya da idiyopatik olabilir. PKMP’li olgularda miyokarditi ilk kez tanımlayan Melvin ve arkadaşlarıdır. Hastalara uyguladıkları prednizolon ve azathioprine tedavisi ile klinik iyileşme ve tekrarladıkları biyopsilerde inflamasyon bulgularında gerileme göstermişlerdir (44). Daha sonra Midei ve arkadaşları miyokardit ile gebelik KMP’si arasındaki ilişkiyi tekrar göstermişlerdir. PKMP tanısı konmuş 18 hastanın 14’ünde endomiyokardiyal biyopsilerde miyokardit lehine bulgular saptamışlardır. Aynı zamanda tekrarladıkları biyopsilerde miyokarditin iyileşmesi ile sol ventrikül fonksiyonlarının da belirgin olarak dü-

zeldiğini bulmuşlardır (43). Değişik çalışmalarda bildirilen miyokardit insidansı %29 ile 100 arasında değişmektedir (25,35,43–46). Bazı çalışmalarda ise miyokardit gösterilememiştir (47). Bu zıtlık endomiyokardiyal biyopsinin performansı, zamanlaması, yorumlanması ve histolojik kriterlerin farklılığına bağlı olabilir. Biyopsinin gecikmesi biyopsinin tanısal değerini azaltabilir. Hastalığın erken evrelerinde MRI kılavuzluğunda kontrast yayılımı gösteren bölgelerden alınan biyopsi materyali daha çok pozitif sonuç verebilir (48). Birçok PKMP'li hastada miyokardı infiltre eden eosinofillerin kollojenolitik ve kardiyotoksik özelliği olduğu bulunmuştur ve hastalığın gelişmesinde eozinofillerin rolü olduğu ileri sürülmüştür (12,49). Tüm bu destekleyici bulgulara rağmen, miyokarditin PKMP'nin gerçek etkeni olduğu halen şüphelidir ve yol açtığı hastalığın PKMP mi yoksa gebelik süresinde gelişen başka bir antite mi olduğu kesin olarak ortaya konulamamıştır.

İnflamatuvar Sitokinler

Peripartum kardiyomiyopati anormal immünolojik yanıtla ilişkilidir. Silwa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, TNF- α , CRP, IL-6 ve Fas/APO-1 (apoptoz belirteci) gibi inflamatuvar sitokinlerin PKMP'de arttığını buldular. Aynı çalışmada CRP seviyesi arttıkça sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun da anlamlı olarak azaldığını gösterdiler (50). TNF- α konsantrasyonunun yükselmesi spesifik kardiyak reseptör aracılı ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlanan ventriküler remodelinge yol açar (51). Proinflamatuvar sitokinlerin PKMP'de arttığını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, PKMP'nin inflamatuvar yanıtta artış sonucunda oluşan bir kalp yetersizliği formu olduğu düşünülebilir. Ancak sitokinlerin PKMP'deki rolünü ortaya çıkarmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otoimmün Faktörler

1970'lerde gebelikte ve sonrasında fetal hücrelerin anne kanında bulunmasının (fetal kimerizm) PKMP'nin otoimmün kaynaklı bir durum olduğu görüşünü artırmıştır (1,20,39,52). Gebelikte uterusun dejenere olmasının tropokollajenin parçalanmasına bu şekilde aktin ve miyozinin açığa çıkmasına neden olduğu, aktin ve miyozine karşı oluşan antikorların miyokard ile çapraz reaksiyona girerek kardiyomiyopatiye neden olduğu öne sürülmüştür (26). PKMP tanısı almış hastaların kanlarında gebelik sırasında ve sonrasında dolaşan fetal hücrelerin araştırıldığı bir çalışmada annenin plazmasında erkek kromozomal DNA miktarı, PKMP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Anne plazmasındaki yabancı proteinlerin (fetal hücrelerin) otoimmün miyokardit ve birçok otoimmün hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (39). Mc Mullan ve arkadaşları bu otoantikorların uterus plasenta veya fetusa karşı oluşmuş olabileceğini öne sürmüşlerdir

(53). Çoklu gebelikte PKMP'nin sık görülmesi otoimmün teoriyi destekler (54). Çünkü çoklu gebelikte fetal hücrelerin maternal dolaşıma geçme riski daha fazladır. PKMP çoğunlukla otoimmün alevlenmelerin görüldüğü erken postpartum dönemde ortaya çıkar. Gebelikte maternal immün sistem fetal tolerans oluşturacak şekilde adaptif değişimlere uğramıştır (55). Bazı otoimmün hastalıkların immün sistemin bu adaptif değişimi nedeniyle gebelik döneminde baskılandığı, gebelik sona erince de alevlendiği bilinmektedir (55). Bu şekilde PKMP'nin postpartum dönemde aniden ortaya çıkması otoimmün patogenezi desteklemektedir. Yine de otoimmünitenin gerçek rolünü ortaya çıkarmak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Viral Enfeksiyonlar

Viral kardiyomiyopati'nin PKMP etiolojisindeki rolü tartışma konusudur. PKMP oluşumunda viral etioloji birçok çalışmada araştırılmıştır (22,56,57). Gebelikte immünitenin azalması, viral enfeksiyon oluşmasına zemin oluşturur (1,26,45). Gebe farelerde yapılan çalışmalarda viral miyokardite yatkınlık olduğu gösterilmiştir (20,26,36). Bultmann ve arkadaşları PKMP'li hastaların kardiyak biyopsi örneklerinde viral genomik materyeller bulmuşlardır ancak, benzer pozitiflik kontrol gruplarında da bulunmuştur (57). PKMP'li hastaların endomiyokardiyal doku örneklerinde enterovirüs (coksakivirüs), parvovirüs B19, adeno-virüs ve herpesvirüslere ait viral genomik materyallerin varlığı gösterilmiştir (22,56) ancak birçok çalışmada çalışmaya alınan PKMP'li hastaların hiçbirisinde viral enfeksiyon saptanamamıştır (2,35,43,44). Virüslerin rolü PKMP oluşumunda kanıtlanırsa, tanıda endomiyokardiyal biyopsinin tedavide ise antiviral ajanların kullanımı daha çok kabul gören yöntemler olacaktır. Ancak bunu doğrulayabilmek için veriler şu an için yeterli gözükmemektedir.

Genetik Geçiş

Dilate kardiyomiyopatinin sıklıkla ailesel olduğu ve birinci dereceden akrabalarda sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle PKMP patogenezinde son yıllarda tartışılan başka bir hipotez de genetik geçiştir (22,58). Relaksin, distrofin ve troponin gibi proteinlerde oluşan bozuklukların dilate kardiyomiyopatiye neden olduğu gibi PKMP'ye de neden olabileceği düşünülmektedir. Ailesel özellik gösteren PKMP örnekleri vardır (58). Bu nedenle PKMP hikayesi olan hastaların birinci derece akrabalarının gebeliklerinde daha dikkatli takip edilmeleri faydalı olabilir.

Gebelikteki Fizyolojik Değişikliklere Anormal Hemodinamik Yanıt

Gebelikte kan hacmi ve kardiyak debi artarken sistematik vasküler direnç azalır ve geçici bir vazodilatasyon

meydana gelir (12,20,36). Gebeliğin ileri dönemlerinde ve puerperyumda tipik olarak sol ventrikül fonksiyonlarında azalma gözlenir (3). PKMP'nin bu normal durumun abartılı hali olabileceği ileri sürülmektedir (1).

Selenyum Eksikliği

Keshan hastalığı, selenyum eksikliği ile ilgili olarak gelişen bir dilate kardiyomiyopati formudur (38,59,60). Cenac ve arkadaşları PKMP'li hastalarda selenyum seviyelerinin anlamlı şekilde düşük olduğunu bulmuşlardır (38). Levander ve arkadaşları selenyum eksikliğinin viral enfeksiyonları kolaylaştırarak viral kardiyomiyopati sıklığını artırabileceğini belirtmişlerdir (60). Kronik olarak selenyum alımı az olan kardiyomiyopati hastalara selenyum verilmesinin kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir ancak selenyum alımı az olan PKMP'li hastalara selenyum verilmesinin kardiyak fonksiyonları iyileştirdiğine dair kesin veriler yoktur (59,61).

PKMP patogeneğinde ileri sürülen ancak kapsamlı araştırmalarla desteklenmemiş hipotezler şunlardır:

Uzamış Tokolitik Tedavi

Bu faktörün etiyolojik bir neden olmaktan çok kalp hastalığının ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir faktör olduğu düşünülmektedir (24,62).

Hormonlar

Bir ovarian hormon olan relaksinin aşırı kardiyak dilatasyona yol açarak kardiyomiyopatiye neden olabileceği öne sürülmüştür (24,63).

Apoptozis

Sliwa ve arkadaşlarının PKMP'li hastalarda apoptozis göstergesi olan Fas/Apo-1 seviyelerinin daha yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmaları vardır (64).

Sonuç olarak PKMP'de etiyolojinin multifaktöriyel olduğu görüşü hakimdir ve eldeki kanıtlar miyokardit, inflamatuvar sitokinler ve otoimmünitenin PKMP gelişmesinde en önemli mekanizmalar olduğunu göstermektedir. Hastalığın insidansının az olması, sporadik olarak ortaya çıkması, belirli coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi ve bu bölgelerden gelen verilerin yetersiz olması hastalığın kesin nedenini bulmayı daha da zorlaştırmaktadır.

KLİNİK

Peripartum kardiyomiyopati hastalarda semptomlar sistolik kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri şeklinde ortaya çıkar. Kalp yetmezliğinin erken dönem belirtileri hamileliğin son ayında meydana gelen fizyolojik değişimlerden ayırt edilemeyebilir. Başvuru belirtileri egzersiz dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, olağan dışı kilo alımı, devamlı öksürük, pasif hepatik konjesyo-

na bağlı abdominal rahatsızlık hissi ve çarpıntı olabilir. Juguler venöz dolgunluk, raller veya plevral efüzyon, karaciğer büyümesi, asit ve periferik ödem gibi artmış kalp dolum basıncının bulguları farkedilebilir. Düşük kardiyak debi ve azalmış perfüzyon bulgularından; soğuk ekstremiteler, hipotansiyon, azalmış nabız basıncı, böbrek ve karaciğer yetmezliği ve mental durum değişiklikleri görülebilir. Postural hipotansiyon hastalığın ileri evrelerinde düşük kan basıncı ve azalmış kardiyak debiden dolayı belirgin olabilir. Birçok PKMP'li hasta NHYA sınıf 3 veya 4 kliniğindedir ancak NHYA sınıflaması PKMP'li hastalarda gebelikten dolayı oluşmuş hemodinamik yük nedeniyle hastalığın gerçek ciddiyetini göstermez (12). Kan basıncı genellikle artmıştır ve S3 sıklıkla duyulmaktadır. Kapak yetmezliklerine bağlı yeni sesler ve pulmoner raller sıklıkla bulunur. Gebelikteki hiperkoagülabil durumdan dolayı PKMP'de sistematik ve pulmoner emboli diğer kardiyomiyopati tiplerine göre daha sık görülür (31). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%35 olanlarda sol ventrikülde trombus daha sık görülür ve buna sıklıkla periferik embolizasyon eşlik eder (50). Aritmiler ise daha az sıklıkla görülürler.

TANI

Tanı peripartum dönemde ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği kliniği ve sol ventrikül disfonksiyonunun ekokardiyografik olarak kanıtlanması ile konulur. Pek çok kadın normal gebeliğinin ileri dönemlerinde ödem, halsizlik ve dispne gibi belirtileri gösterdiği için erken tanı zor olabilir. Peripartum dönemdeki diğer dilate kardiyomiyopati formları sıklıkla PKMP ile karıştırılır. Bu nedenle kalp yetmezliği nedeni olabilecek diğer dilate kardiyomiyopati formları sistematik olarak dışlanmalıdır. Önceden dilate kardiyomiyopatisi olanlarda görülen kalp yetmezliği belirtilerinin aksine PKMP'li hastalar belirtilerini gebeliğin son döneminde veya doğum sonrası gösterirler. Bu yüzden klinisyenler doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde PKMP açısından daha şüpheli olmalıdırlar. İlerlemiş gebelik komplikasyonlarının (anemi, toksemi ve amniyotik sıvı embolimi gibi) PKMP ile benzer klinik tabloda ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (12,36).

- **Ayırıcı tanıda en sık düşünülmesi gereken durumlar akselere hipertansiyon, preeklampsi, idiyopatik dilate kardiyomiyopati alevlenmesi, pulmoner embolizm, derin anemi ve tirotoksikozdur.**

Tanı için tüm hastalardan EKG, akciğer grafisi ve ekokardiyografi istenmelidir.

Ayırıcı Tanıda Kullanılan Yöntemler

EKG

EKG bulguları genel olarak spesifik değildir ve zayıf R progresyonu, intraventriküler ileti gecikmesi ve non

spesifik ST ve T dalga değişikliklerini içermektedir. Genellikle sinus taşikardisi başta olmak üzere, atriyal fibrilasyon, sol atriyal ve ventriküler hipertrofi, sol aks sapması, aritmiler, anteroseptal Q dalgası ve PR uzaması, QRS intervalinde genişlemeler ve dal blokları gibi ileti bozuklukları görülebilir (20,26,30). SVT, VT, prematür atımlar olabileceği gibi bazı olgularda EKG tamamen normal olabilir.

Radyolojik İncelemeler

Göğüs radyografisinde kardiyomegali ve pulmoner konjesyon bulguları ile plevral efüzyon görülebilir ancak bu bulgular PKMP tanısı için zorunlu değildir. Eğer pulmoner emboliden şüphelenilirse spiral CT veya ventilyasyon-perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi PKMP'si olan kadınlarda değerlendirme ve izlemede önemli araç olarak yerini korumaktadır ve PKMP'den şüphelenilen tüm hastalarda yapılmalıdır.

- **Ekokardiyografi hastalığın ciddiyetini göstermede ve prognozu tahmin etmede en önemli tanı aracıdır. Ekokardiyografik değerlerdeki bozukluğun derecesi ile PKMP'nin prognozunu arasında sıkı bir ilişki vardır (45,47,65). Sık görülen ekokardiyografi bulguları sol ventrikülün end diyastolik çapının artması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ve fraksiyonel kısalmasının azalmasını içerir.**

Değişken sistolik duvar kalınlığı, tüm kalp boşluklarının büyümesi, mitral, trikuspid, pulmoner ve aortik regurjitasyon, global hipokinezi ve küçük perikardiyal efüzyonlar olabilir. Regurjitan üfürümler muhtemelen kardiyak anuler dilatasyon sonucunda fonksiyonel olarak gelişir (54). Miyokarditle birliktelik gösteren hastaların sol ventrikül fonksiyonları, miyokarditi olmayan hastalara göre daha fazla bozulmaya yatkındır (35). Hastaların çoğunda pulmoner arter basıncı artmış ve pulmoner hipertansiyon gelişmiştir (66–68). Hastaların birçoğunda farklı kalp odacıklarında trombüs saptanmaktadır (36,37,66). MRI bu tarz trombüslerin gösterilmesinde ekokardiyografiden daha üstündür. Kontraktıl rezervi ölçmek için Dobutamin Stres Ekokardiyografi yöntemi kullanılabilir. PKMP'nin ekokardiyografik bulguları primer non-iskemik dilate kardiyomiyopatinin bulguları ile aynıdır ve ayırt edilemez. İlk değerlendirmede kalp yetmezliğinin potansiyel diğer nedenleri dışlanmalıdır. En sık alternatif tanı olan gizli valvüler kalp hastalıkları transtorasik ekokardiyografi ile rahatça dışlanabilir.

- **Sistolik fonksiyonların normal bulunması postpartum kardiyomiyopati tanısını dışlatmalı ve anemi, tirotoksikoz gibi yüksek debili kalp yetmezliği gibi tanılara yönlendirmelidir.**

Endomiyokardiyal Biyopsi

Dilate kardiyomiyopati nedenleri klinik olarak dışlandıktan sonra bazen tanı için endomiyokardiyal biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır. Endomiyokardiyal biyopsi enfeksiyöz ve infiltratif nedenleri dışlamak için de yapılabilir. İki haftalık maksimal tedaviye rağmen bir iyileşme sağlanmaz ise biyopsi önerilmektedir (29). Tanıda her zaman endomiyokardiyal biyopsinin güvenilir olmadığı, yanlış negatif sonuçların alınabileceği bilinmelidir. Endomiyokardiyal biyopsinin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %50 ve %99 civarındadır (20). Yalancı negatiflik sıklığının yüksek olması biyopsi alınma zamanı ile ilişkili olabilir. Kontrast MRI klivuzluğunda alınan biyopsilerin pozitif sonuç verebilme ihtimali daha fazladır. İnflamasyonu araştırmak için PCR ve immünohistolojik testler daha fazla yardımcı olabilir (48). Geleneksel tedavi ile 2 haftada düzelme olmuyorsa veya tanıda güçlü bir şekilde enfeksiyöz ya da infiltratif nedenli bir miyokardit düşünülüyorsa bununla birlikte immünosupresif tedavi ya da kardiyak transplantasyon uygulanması planlanıyorsa endomiyokardiyal biyopsi yapılmalıdır (29). Endomiyokardiyal biyopsi kalp transplantasyonuna programına alınan hastaların tanı ve izleminde de önemli yere sahiptir (25, 69).

Kardiyak Kateterizasyon

Kardiyak kateterizasyon ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, biyopsi alınmasında ve koroner anjiyografi yapılmasında kullanılır. Kardiyak kateterizasyon ile dolum basınçları, kardiyak debi ve pulmoner arter basıncı ölçülebilir. Persistan kalp yetmezliği, hemodinamik instabilitesi veya organ disfonksiyonu olanlarda dolum basınçlarını ve kardiyak debiyi değerlendirmek amacı ile sağ kalp kateterizasyonu düşünülmelidir. Koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonu, koroner arter hastalığı için önemli risk faktörleri varsa veya kardiyomiyopati nedeni olarak iskeminin dışlanması için yapılır (70).

Laboratuvar

Peripartum kardiyomiyopati için spesifik bir kan testi yoktur. Rutin hematolojik, biyokimyasal ve serolojik testler diğer kardiyak hastalıkları dışlamak için kullanılır. Hipertiroidi, anemi, madde bağımlılığı, sifiliz, HIV virüsü, viral ve riketsial virüsler, kollajen vasküler hastalık ve sarkoidoz gibi sistemik hastalıklar dışlanmalıdır. CRP ve sitokinlerin artması inflamatuvar kaynaklı kardiyomiyopatiyi düşündürür. PKMP'de genel olarak CK ve kardiyak troponinlerin çok az ya da hiç yükseldiği görülür. Hemodinamik olarak stabil olmayan akut kalp yetmezlikli hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bu organların perfüzyonunun değerlendirilmesinde önemlidir.

TABLO 2. Peripartum kardiyomiyopati ile gebelikteki idiyopatik dilate kardiyomiyopatinin ayırımı

Peripartum Kardiyomiyopati	İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati
Daha erken yaşta ortaya çıkar	Daha geç yaşta ortaya çıkar
Daha iyi prognozudur	Daha kötü prognozudur
Postpartum dönemde ortaya çıkmaya meyillidir	İkinci trimesterde belirti verir
Rekürrensler peripartum dönemdedir	Dekompanzasyon her zaman olabilir
Miyokardit insidansı daha fazla	Miyokardit daha az
Doğum sonrası birçok hastada kalp hacmi normale döner	Kalp hacmi doğum sonrası normale dönmez
Klinik bozulma daha akuttur	Klinik bozulma daha yavaş oluşur

Diğer Tanı Yöntemleri

Polimeraz zincir reaksiyonu geleneksel tedavi ile düzelmeyen hastalarda viral patolojiyi araştırmak için; kompleman fiksasyon testi mikroorganizma nedenli kardiyomiyopatileri araştırmak için; kan kültürü enfeksiyon etkenini üretmek için; immünofloresan ve immünohistokimyasal işaretleme miyokardiyuma karşı gelişmiş antikorları işaretlemek için kullanılır.

- **Peripartum kardiyomiyopatinin ayırıcı tanısında en önemli yeri gebelikte alevlenen idiyopatik dilate kardiyomiyopati oluşturur.**

Peripartum kardiyomiyopati ile idiyopatik dilate kardiyomiyopatinin ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken durumların bazıları Tablo 2’de özetlenmiştir.

KOMPLİKASYONLAR

Tromboembolik komplikasyonlar daha çok LVEF <%35 olan hastalarda görülür ve tromboembolizme bağlı mortalite oranları %30–50 arasında değişir (12,15,36). Sistemik emboli sonucunda; transiyen iskemik atak, hemipleji, pulmoner emboli, akut miyokart infarktüsü, mezenterik arter embolisi, pyelonefrite yol açan renal infarkt ve splenik infarkt oluşabilir. Periferik tromboembolizm bacak iskemisine ve gangrene yol açabilir.

Aritmilerden sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, atriyal ve ventriküler extra sistoller görülebilir. Ventriküler taşikardi kardiyak arreste yol açabilir (71). ICD ölümcül aritmilerin önlenmesi için kullanılabilir. Altı ay boyunca optimal farmakolojik tedaviye rağmen persistan, NYHA sınıf 3–4 kalp yetmezliği semptomları olan ve ejeksiyon fraksiyonu <%30 olan semptomatik ventriküler aritmili hastalara ICD tedavisi uygulanmalıdır (72).

PKMP’deki konjestif kalp yetmezliği tablosu infantın mortalitesini artıran bir faktördür. Abortus, prematur doğum, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölümler perinatal dönemde görülebilecek komplikasyonlardır.

TEDAVİ

- **Peripartum kardiyomiyopati’nin tedavisi sistolik kalp yetmezliğinin diğer formlarının tedavisine benzer.**

Ön yük ve ard yükü azaltmaya ve kontraktiletiyi artırmaya yönelik tedaviye öncelik verilir. PKMP tanısı hamilelik esnasında konuldu ise, medikasyonlar ve dozajları fetal riski azalmak için minimize edilebilir. Bazı ilaçlar doğum öncesi dönemde kontrendikedir. Hamilelik öncesi dönemde herhangi bir ilaç tedavisinde başlama kararı fetusun durumunu göz önüne almayı gerektirir. Hemodinamik veriler hamilelikteki fizyolojik değişiklikler hesaba katılarak değerlendirilmelidir. Doğum sonrası tedavide ilaçların veya metabolitlerinin anne sütünden atılıp atılmadığına dikkat etmek gerekmektedir. PKMP’de erken ve etkili tedavi mortaliteyi azaltır ve sol ventrikül fonksiyonlarında tam iyileşme olasılığını artırır. Mevcut ilaçlarla yapılan kapsamlı tedavi yöntemleri ile prognozda önemli iyileşmeler sağlanabilir.

Farmakolojik Olmayan Önlemler

Önceki dönemlerde 6–12 ay gibi uzun dönemli yatak istirahati kardiyomegaliyi engellediği düşünülerek tavsiye edilmekte idi. Yatak istirahati derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini artırabileceği için artık uzun süreli yatak istirahatleri önerilmemektedir. Önce medikal tedavi ile semptomlar azaltıldıktan sonra orta dereceli eksersiz tavsiye edilmektedir (1,15,23). Tuz alımının 2–4 mg/gün, su alımının ise 2L/gün ile kısıtlanması özellikle semptomatik iyileşme için önemlidir (20,26).

Farmakolojik Tedavi

Digoksin

Digoksin kalbin kasılma gücünü artırarak, kalp hızını düşürerek semptomatik iyileşme sağlar. Mortaliteye katkısı yoktur. Gebelikte düşük dozlarda güvenlidir ancak yüksek dozlarda inflamatuvar sitokinleri artırabilir. Emzirme döneminde ve gebelikte serum digoksin düzeyi yakından takip edilmelidir. Gebelikte özellikle diüretik

tiklerle birlikte kullanımı toksite riskini artırmaktadır (15,20). Digoksine 6–12 ay devam edilmesi PKMP'nin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir (36).

Diüretikler

Diüretikler gebelik ve laktasyonda güvenli ilaçlardır (22–24). Ancak dehidratasyon ve uterin kan akımını azaltıcı etkileri de dikkate alınarak kullanılmalıdır. Tuz kısıtlamasının yetersiz kalması halinde preload'ı düşürmek, pulmoner konjesyonu azaltmak ve semptomatik iyileşme sağlamak için kullanılır (62). Loop diüretikleri genelde hastane ortamında kullanılır. Diüretikğin indüklediği dehidratasyona bağlı olarak metabolik alkaloz oluşabilir. Bu durumda tedaviye asetozolamid eklenmesi alkalozu azaltabilir (73). Spironolakton'un ciddi kalp yetmezliğinde rutin medikal tedaviye eklenmesi semptomları, hastaneye yatışları ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (74). Spironolakton gebelik döneminde güvenli değildir. Doğum sonrası dönemdeki tedavi protokollerinde kullanılabilir.

Vazodilatörler

Kalp yetmezliği tedavisinde preload'ı ve afterload'ı azaltmaları nedeniyle hayati öneme sahiptirler. Kardiyak debiyi artırmakta ve kalp yetmezliğinin prognozunu iyileştirmektedirler. **ACE inhibitörleri mortaliteyi azaltmaları nedeniyle tedavinin temelini oluştururlar. Teratojeneteleri nedeniyle gebelik döneminde kullanılmaları kontrendikedir ancak doğum sonrası başlanması önemlidir. ACE inhibitörleri anne sütüne geçtiği için kullanıldığı süre boyunca emzirme bırakılmalıdır.** Nitratla birlikte veya tek başına hidralazin vazodilatör olarak seçilebilir. Ciddi durumlarda nitroglicerine veya sodyum nitroprusid infüzyonu gerekebilir. Antepartum dönemde siyanid toksitesi nedeniyle nitroprusid gerekmedikçe kullanılmamalıdır (26,24).

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Uterusta hipoperfüzyon riski ve negatif inotropik özellikleri nedeniyle gebelik döneminde dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Amlodipinin iskemik kökenli olmayan kardiyomiyopati hastalarında yaşam beklentisini artırdığı gösterilmiştir (75). Ayrıca PRAISE çalışmasında amlodipin'in bir inflamatuvar sitokin olan IL-6 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (76). Levosimendan miyokardı kalsiyuma duyarlılaştırarak kalp yetmezliğinde iyileşme sağlayan bir ilaçtır (24,77). Levosimendan PCWP'yi güçlü bir şekilde düşürmesi ve kardiyak debiyi artırması nedeniyle PKMP'li hastalarda etkin bir şekilde kullanılabilir (77). Levosimendanın güvenliği ile ilgili yeterli bilgi olmaması nedeniyle bu ilacı kullanan hastalarda emzirme önerilmez.

Beta Blokerler

Beta blokerler gebelikte kontrendike değildir fakat do-

ğum ağırlığını azaltabilirler (24,30,74). Beta blokaj etkiye ek olarak alfa blokaj etkisi de olan karvedilol gibi ilaçlar afterload'u da azaltırlar (1). Kronik kalp yetmezliğinde karvedilolün mortaliteyi ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. Karvedilol gebelikte ve PKMP'de güvenle kullanılabilir. Beta blokerlerin immünsupresif etkileri vardır (22). Ayrıca remodelingin olumsuz etkilerini engelleyerek ventrikül çaplarını azalttıkları gösterilmiştir (65). Bu ilaçların ne zaman kesileceği konusunda belli bir fikir birliği yoktur. Ventrikül difonksiyonu, diyabet veya hipertansiyon varlığında tedaviye ömür boyu devam edilmelidir.

Antiaritmikler

Hiçbir antiaritmik ilaç gebelikte tam olarak güvenli değildir. Aritmileri sonlandırmada karotis masajı, valsalva manevraları gibi farmakolojik olmayan yöntemler güvenli oldukları için öncelikli tercih olmalıdır. Hemodinamiyi bozmayan taşiaritmilerde betablokerler ve kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir. Refrakter bradikardilerde pacemaker desteği sağlanabilir. ICD'nin PKMP'de ani ölüm sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Hayatı tehdit eden aritmilerde takılması düşünülmelidir (1,41,78).

Antikoagülan Tedavi

Gebelikteki hiperkoagülabil durum ve ventrikül disfonksiyonuna bağlı oluşan kan akımının durağanlaşması PKMP'li hastalarda trombüs oluşumunu ve buna bağlı komplikasyonları artırır (79). Tromboemboli insidansı özellikle LVEF ciddi olarak kötü (<%35) olan hastalarda yaklaşık %50 civarındadır. Bu durum postpartum 6 hafta devam edebileceğinden antenatal dönemde heparin kullanılması ve postpartum dönemde heparin veya warfarin kullanılması gereklidir. **Heparin üçüncü trimesterde kullanılır, doğum sonrası dönemde warfarin'e geçilebilir. Warfarin ilk trimesterde teratojenik özelliklerinden dolayı üçüncü trimesterde ise uzun yarı ömründen dolayı doğum sırasında hemorajik komplikasyonlara neden olabileceğinden gebelik boyunca kullanımı kontrendikedir.** Her iki ilaç kullanılırken de bebeğin sütle beslenmesinde sakınca yoktur. Antikoagülasyonun hem terapotik hem de profilaktik dozları kullanılabilir.

İmmünsupresif ve İmmünmodulator Tedavi

Miyokarditli PKMP hastalarında, azatiyopirin ve prednizolondan oluşan immünsupresif tedavi denenebilir. PKMP'li hastalarda rutin immünsupresif tedavi uygulanması ile ilgili geniş çaplı araştırmalar yoktur. İmmünsupresif tedavinin gebelik ile ilgili olmayan miyokarditte kullanımının hayatta kalım süresine veya ejeksiyon fraksiyonuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir (80). Midei ve arkadaşları ise %78'inde miyokardit bulunan 18 PKMP hastasını aldıkları bir seride prednizolon ve azatiyopirin ile 10 hastadan 9 unda rezolüsyon sağlandığı-

nı göstermişlerdir (43). Hastalığın standart tedavisinde rutin immünsupresif kullanımı önerilmemektedir fakat iki haftalık standart medikal tedavi ile iyileşme sağlanamayan biyopsi ile kanıtlanmış PKMP hastalarında immünsupresif tedavi uygulanması savunulmaktadır. Bu tedavi immün sistemi baskılar ve sıklıkla PKMP'li olgularda lenfositik miyokardite neden olur.

İmmünglobulin tedavisinin idiopatik dilate kardiyomiyopatide etkinliği gösterilememiştir (81). PKMP'de otoimmünite hipotezi güçlendikçe, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen PKMP'li hastalarda immünglobulin kullanımına ilgi artmaktadır (59). Biyopsi ile viral miyokardit olduğu kanıtlanmış hastalarda interferonun ekokardiyografik parametrelerde iyileşme sağlarken, semptomatik iyileşmeye katkısının olmadığı gösterilmiştir (82).

TNF- α , CRP ve Fas/APO-1 üretimini azaltarak immünmodulator etki gösteren pentoksifilin ile yapılan bir çalışmada 30 PKMP'li hastaya standart tedaviye ek olarak pentoksifilin (400 mg 6 ay boyunca günde 3 defa) verilmiş, pentoksifilin alan grupta anlamlı olarak daha az mortalite oranları, fonksiyonel kapasitede düzelme, LVEF de artış ve plazma TNF- α düzeylerinde düşme izlenmiştir (50). Ancak pentoksifilin standart tedavide kullanılabilmesi için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.

Kalp Transplantasyonu

Tüm medikal tedavilere yanıtız ciddi olgularda kalp transplantasyonu bir seçenek olarak düşünülmelidir. Kalp transplantasyonu idiopatik dilate kardiyomiyopati hastalardaki ile benzer başarı ve sağ kalım oranlarına sahiptir ancak PKMP'de dolaşımdaki yükselmiş antikor seviyeleri nedeni ile rejeksiyon oranları daha fazladır (1,23,37). Genç yaşta, organ hasarı minimal olan ve yeni gelişen PKMP'li olgularda transplantasyon sonuçları daha iyidir (12,83,84). İntraaortik balon pompası ve diğer ventrikül destek cihazları kardiyak fonksiyonlar düzelene veya kalp transplantasyonu yapılan kadar köprü görevi görürler (26,65).

OBSTETRİK YÖNETİM

Peripartum kardiyomiyopati hastalar doğum sırasında kalp yetmezliğinde kötüleşmeyi gösteren işaretler ve pulmoner ödem göstergeleri açısından yakından izlenmelidir. Erken kardiyak monitorizasyon konjesyon bulgularının yakın takibi ile yapılmalıdır. Buna doğum sonrası dönemde de devam edilmelidir. Hafif olgular evde takip edilebilir ancak orta ve ağır vakalar yoğun bakım şartlarına sahip birimlerde takip edilmelidirler (Tablo 3).

Santral hemodinamik monitorizasyon hemodinamisi bozuk olan hastalarda yapılmalıdır. Hipotansif hastalarda dopamin, dobutamin ve noradrenalin gibi pozitif inotropiklerle hemodinamik destek sağlanabilir.

TABLO 3. Peripartum Kardiyomiyopatide hastaneye yatış endikasyonları

- LVEF<%35
- NYHA sınıf 3-4 semptomlar
- Pulmoner ödem
- Tromboembolik komplikasyonlar
- Hemodinamiyi bozan malign aritmiler
- Evdeki tedavinin vital organ disfonksiyonunu engellemediği durumlar

Antikogülasyon doğum sırasında kesilmeli ve postpartum dönemde tekrar başlanmalıdır. Epidural anestezi uygulaması dahil yeterli ağrı kontrolü yapılmalıdır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu ciddi olduğu zaman oturur pozisyonda doğum dispneyi azaltabilir. Forsepslerin veya vakum ekstraksiyonunun dikkatli kullanımı doğumun ikinci evresini kısaltabilir. Bununla birlikte, kardiyak durumun operasyon öncesi en iyi duruma getirilmesi ve elektif doğum arzulanan sonuçlara ulaşmada en önemli faktörlerdir. PKMP gebeliğin son ayında teşhis edildiği zaman gebeliğin doğuma kadar devam etmesine izin verilmelidir. PKMP'de vajinal doğum tercih edilir ve dikkatli bölgesel anestezi pek çok kadın için güvenlidir. Bununla birlikte ciddi hasta olan ve inotropik desteğe ihtiyaç duyan hastalara sezeryan uygulanmalıdır. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve sezeryan insidansı PKMP'li hastalarda yüksektir (37,85-87). PKMP'de hamileliğin sonlandırılmasının standart tedavide yeri yoktur. Tedaviye dirençli preeklampsi varsa ve kardiyak debi azalması fetusun hayatını tehdit ediyorsa veya anneye verilen tedavi fetusu riske atıyorsa erken doğum tercih edilmelidir.

TAKİP

Uzun dönem takip kardiyomiyopatinin diğer formlarına benzer. Klinik olarak düzelen hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun devam edebileceği bilinmeli ve ekokardiyografik takipleri yapılmalıdır. **PKMP tanısı alan hastaların doğum sonrası ilk birkaç hafta içinde ve 3. ve 6. aylarda ekokardiyografik değerlendirilmeleri yapılmalıdır. Altıncı aydan sonra ise yılda bir ekokardiyografik değerlendirilme yeterlidir. Tam düzelme sağlanan ve en az bir yıl bu düzelme devam eden hastaların ilaçları ekokardiyografik takiplerle azaltılarak kesilebilir.** Beta-blokerlerin ve ACE inhibitörlerinin kesilmesi gereken uygun zaman bilinmemekle beraber, pek çok çalışmada en azından bir yıl devam edilmesi önerilir. Ventrikül fonksiyonlarında tam iyileşmenin olmadığı hastalarda kronik kalp yetmezliği için yaşam boyu farmakolojik tedavi gereklidir.

Hastalar fonksiyonel durumlarının elverdiği kadar hafif hareketler yapabilirler. Sol ventrikül fonksiyon kazanımının değerlendirildiği postpartum ilk 6 ayda ağır aerobik aktivitelerden ve ağırlık kaldırmalarından uzak durulması önerilir. İleri derecede semptomatik olan hastalarda laktasyonun metabolik yükünden dolayı emzirme yasaklanır. Daha fonksiyonel olan hastalarda da verilen ilaçların süte geçme ihtimalinden dolayı emzirmemek daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

PROGNOZ

Peripartum kardiyomiyopatinin doğal gidişatı ve prognozu diğer dilate kardiyomiyopati türlerinden farklılık gösterir. Hastaların %50'sinde kardiyomegalide azalma ve fonksiyonel kapasitede düzelme tespit edilir. PKMP'nin sonuçları idiyopatik dilate KMP'nin sonuçlarından daha iyidir. PKMP'nin mortalite oranları %15 ile %50 arasında olup bu ölümlerin yaklaşık %50'si doğumdan sonraki ilk 3 ayda görülmektedir (12,26,29). Ölüm nedenleri, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, aritmiler veya tromboembolik olaylardır. Emboliye bağlı olarak gelişen ölüm %30 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (29).

- Ventriküler fonksiyonlar düzelebilir ancak ilk aylarda ventriküler fonksiyonlarda düzelmenin olmaması, ventriküler fonksiyonların büyük ihtimalle normale dönmeyeceğinin bir göstergesidir (35,88,89). PKMP'de prognoz direkt olarak sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi ile ilişkilidir. Ventrikül disfonksiyonunun düzelmesi; LVEF >%50 olması veya EF'nin %20'den fazla iyileşmesi ve LVFS >%30 olması ile tanımlanır. Ventriküler fonksiyonlarda düzelme olursa bu genelde ilk bir yıl içerisinde meydana gelir. LVEF'nin tanı sırasında >%30 olması veya sol ventrikül diyastol sonu çapının 5.6 cm altında olması sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının normale dönme olasılığını artırmaktadır. Dobutamin stres ekokardiyografi ile kontraktıl rezervin gösterilmesi de prognozun iyi olacağını ve sol ventrikül fonksiyonunun normale döneceğini gösteren bir parametre olarak bildirilmiştir (90,91). Sol ventrikül fonksiyonları normale dönmeyen hastaların 5 yıllık mortalitesi yaklaşık %85'dir.
- Yaşın 30'un üzerinde olması, multiparite, siyah ırk, hastalığın postpartum 2 haftadan sonra başlaması, intrakardiyak trombus varlığı, kardiyak ileti defektleri, postpartum 6 aydan sonra devam eden sol ventrikül disfonksiyonu, ek hastaların varlığı ve tedaviye geç başlanması kötü prognoz kriterleridir (65,66,92). Ekokardiyografik parametrelerden prognozu en çok etkileyen sol ventrikül diyastol sonu çapıdır. Sol ventrikül diyastol sonu çapının artması ve ventrikül içi trombus birlikteliği en kötü prognoz ile ilişkilidir (65).

Literatürde mortalite kabaca %50 civarındadır (20,26,30). Birçok çalışma PKMP'nin takip eden gebeliklerde nüks edebileceğini göstermektedir (20,30,36). Bunun daha önceki klinik durumun alevlenmesi mi yoksa aynı hastalığın reaktivasyonu mu olduğu halen açık değildir (36). Nüks için en yüksek risk kardiyak fonksiyonları düzelmeyen hastalarda olup, en düşük risk sistolik fonksiyonları düzelen hastalarda mevcuttur (20,22–24). Elkayam ve arkadaşları daha önce normal kardiyak fonksiyonlara sahip hastaların tekrarlayan gebeliklerinde ortalama %20 LVEF düşüşü saptamışlardır (89). Başka bir çalışmada kalp yetmezliği belirtilerinin sol ventrikül fonksiyonları normale dönen hastaların %21'inde, sol ventrikül fonksiyonları bozuk olanların ise %44'ünde tekrarladığını gösterilmiştir (93). Şu anda gelecekteki gebelikler için tavsiyeler konusunda bir görüş birliği yoktur.

- Sol ventrikül fonksiyonu ve çapı normale dönmeyen hastalara tekrar gebe kalmaları önerilmez (2).

Sol ventrikül çapı ve fonksiyonu tamamen normale dönse bile hastalara nüks olabileceği konusunda bilgi verilmelidir. Hasta tekrar gebe kalırsa yüksek riskli gebeliklerle ilgilenen doğum uzmanları ve kardiyologlar tarafından iş birliği içinde takip edilmelidirler. PKMP öyküsü olan tüm gebe hastalar ekokardiyografik takibe alınmalıdır. Ventrikül fonksiyonları hastanın hayatını tehlikeye atıyorsa gebeliğin sonlandırılması gündeme getirilmelidir.

SONUÇ

Peripartum kardiyomiyopati geç gebelikte ve erken puerperyumda görülen, ölümcül olabilen nadir bir kardiyomiyopati formudur. Tanıda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ekokardiyografik olarak gösterilmesi çok önemlidir. Standart medikal tedavide digoksin, diüretikler, vazodilatörler, beta blokerler ve antikoagülan tedavi yer alır. Dirençli olgularda immünglobulinler ve immünmodulatorler düşünülebilir. Ciddi olgularda mekanik dolaşım destekleri ve kalp transplantasyonu içeren yoğun tedavi yöntemleri gerekebilir. Prognoz ventrikül fonksiyonlarının geri dönüşümlü olması ile ilgilidir. Dirençli kalp yetmezliği bulunan hastalarda sonraki gebelikten kaçınılmalıdır. Mümkünse kardiyak fonksiyonları iyileşmiş hastalarda sonraki gebelikler multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartumcardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. JAMA 2000;283(9):1183–8.
2. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR,

- Szanto PB, Tobin JR. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:1053-61.
3. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24(8):761-81.
 4. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):311-6.
 5. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992;69(17):1458-66.
 6. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, Anderson PL, Lucas MJ, Armstrong KF. Peripartum heart failure: Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986;67:157-168.
 7. Seftel H, Susser M. Maternity and myocardial failure in African women. *Br Heart J* 1961;23:43-52.
 8. Davidson NM, Parry EH. The etiology of peripartum cardiac failure. *Am Heart J* 1979;97:535-536.
 9. Woolford RM. Postpartum myocardiosis. *Ohio Med* 1952;48:924-930.
 10. Pierce J, Price BO, Joyce JW. Familial occurrence of postpartal heart failure. *Arch Intern Med* 1963;111:651-655.
 11. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005;112:3577-3583.
 12. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;130:860-870.
 13. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1602-6.
 14. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardioPeripartum Cardiomyopathy experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct* 1995;25:118-23.
 15. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:964-68.
 16. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, Anderson PL, Lucas MJ, Armstrong KF. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986;67:157-68.
 17. Hsieh CC, Chiang CVV, Hsieh TT, Soong YK. Peripartum cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1992;33:343-9.
 18. Cenac A, Simonoff M, Djibo A. Nutritional status and plasma trace elements in peripartum cardiomyopathy: a comparative study in Niger. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:483-7.
 19. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs GF. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int Cardiol* 2002;86:311-6.
 20. Veille JC. Peripartum cardiomyopathies: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:805-18.
 21. Sanderson JE, Adesanya CO, Anjorin FI, Parry EH. Postpartum cardiac failure-heart failure due to volume overload? *Am Heart J* 1979;97:613-21.
 22. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368:687-93.
 23. Heider AL, Kuller JA, Strauss RA, Wells SR. Peripartum cardiomyopathy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:526-31.
 24. Ro A, Frishman WH. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2006;14:35-42.
 25. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
 26. Brown CS, Bertolet BD. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:409-14.
 27. Whitehead SJ, Berg CJ, Chang J. Pregnancy-related mortality due to cardiomyopathy: United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;102:1326-31.
 28. Lee W. Clinical management of gravid women with peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18(2):257-71.
 29. Tidswell M. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Clin* 2004;20:777-88.
 30. Hull E, Hafkesbring E. "Toxic" post partal heart disease. *N Orleans Med Surg J* 1937;89:550-7.
 31. Murali S, Baldisseri MR. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med* 2005;33:S340-S346.
 32. Mendelson MA, Chandler J. Postpartum cardiomyopathy associated with maternal cocaine abuse. *Am J Cardiol* 1992;70:1092-4.
 33. Cenac A, Gaultier Y, Devillechabrolle A, Moulias R. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy [Letter]. *Lancet* 1988;2:968-9.
 34. Cenac A, Simonoff M, Moretto P, Djibo A. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy: a comparative study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol* 1992;36:57-9.
 35. van Hoven KH, Kitsis RN, Katz SD, Factor SM. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women-a comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *Int J Cardiol* 1993;40:57-65.
 36. Homans DC. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985;312:1432-7.
 37. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:182-8.
 38. Cenac A, Gaultier Y, Devillechabrolle A, Moulias R. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988;2:968-9.
 39. Ansari AA, Fett JD, Carraway RE, Mayne AE, Onlamoon N, Sundstrom JB. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:301-24.
 40. Lamparter S, Pankuweit S, Maisch B. Clinical and immunologic characteristics in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006 Aug 9 (e-pub).
 41. Elkayam U, Akhter MW, Singh HS, et al. Pregnancy associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050-55.
 42. Burch GE, McDonald CD, Walsh JJ. The effect of prolonged bed rest on postpartal cardiomyopathy. *Am Heart J* 1971;81:186-201.
 43. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81:922-8.

44. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EG, Daly K, Jackson G. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N Engl J Med* 1982;307:731-4.
45. O'Connell JB, Costanzo-Nordin MR, Subramanian R, Robinson JA, Wallis DE, Scanlon PJ, et al. Peripartum cardiomyopathy: clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:52-6.
46. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000;140:785-91.
47. Ravikishore AG, Kaul UA, Sethi KK, Khalilullah M. Peripartum cardiomyopathy: prognostic variables at initial evaluation. *Int J Cardiol* 1991;32:377-80.
48. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
49. Borczuk AC, van Hoven KH, Factor SM. Review and hypothesis: the eosinophil and peripartum heart disease (myocarditis and coronary artery dissection) coincidence or pathogenetic significance? *Cardiovasc Res* 1997;33:527-32.
50. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sarelil P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/Apo-1. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:701-5.
51. Bradham WS, Bozkurt B, Gunasinghe H, Mann D, Spinale FG. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002;53:822-30.
52. Nelson JL. Pregnancy, persistent microchimerism and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53:31-2,47.
53. McMullan MR, Moore CK, O'Connell JB. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Hosp Pract (Off Ed)* 1993;28:89-92,96-8,103-4.
54. Velickovic IA, Leicht CH. Peripartum cardiomyopathy and cesarean section: report of two cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:307-10.
55. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:977-989.
56. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965-70.
57. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gyn* 2005;193:363-65.
58. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;129:493-5.
59. Phillips SD, Warnes CA. Peripartum cardiomyopathy: current therapeutic perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:481-8.
60. Levander OA, Beck MA. Selenium and viral virulence. *Br Med Bull* 1999;55:528-33.
61. Saito Y, Hashimoto T, Sasaki M, Hanaoka S, Sugai K. Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under longterm tube feeding. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:743-8.
62. Ray P, Murphy GJ, Shutt LE. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. *Br J Anaesth* 2004;93:428-39.
63. Coulson CC, Thorp JM, Mayer DC, Cefalo RC. Central hemodynamic effects of recombinant human relaxin in the isolated, perfused rat heart model. *Obstet Gynecol* 1996;87:610-2.
64. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27:441-46.
65. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006;152:509-13.
66. Ford RE, Barton JR, O'Brien JM, Hollingsworth PW. Demographics, management, and outcome of peripartum cardiomyopathy in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1036-8.
67. Kaufman I, Bondy R, Benjamin A. Peripartum cardiomyopathy and thromboembolism; anesthetic management and clinical course of an obese, diabetic patient. *Can J Anaesth* 2003;50:161-5.
68. Shnaider R, Ezri T, Szmuk P, Larson S, Warters RD, Katz H. Combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section in a patient with peripartum dilated cardiomyopathy. *Can J Anaesth* 2001;48:681-3.
69. Aziz TM, Burgess MI, Acladiou NN, Campbell CS, Rahman AN, Yonan N, et al. Heart transplantation for peripartum cardiomyopathy: a report of three cases and a literature review. *Cardiovasc Surg* 1999;7:565-7.
70. Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovascular Med*. 2001;3:469-480.
71. Yahagi N, Kumon K, Nakatani T, Ishikawa T, Tanigami H, Eishi K, et al. Peripartum cardiomyopathy and tachycardia followed by multiple organ failure. *Anesth Analg* 1994;79:581-2.
72. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Eng J Med*. 2003;348:2007-2018.
73. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. *Minerva Cardioangiol* 2003;51:41-8.
74. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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.
75. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
76. Mohler ER, Sorensen LC, Ghali JK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:35-41.
77. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg* 2004; 98:822-4.
78. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871-6.
79. Avila WS, de Carvalho MEC, Tschaen CK, Rossi EG, Grinberg M, Mady C, et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:484-93.

80. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McNamus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators [see comment]. *N Engl J Med* 1995;333(5):269–75.
81. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254–9.
82. Zimmermann O, Kochs M, Zwaka TP, Kaya Z, Lepper PM, Bienek-Ziolkowski M, et al. Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2005;104:92–100.
83. Veille JC, Zaccaro D. Peripartum cardiomyopathy: summary of an international survey on peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:315–9.
84. Aravot DJ, Banner NR, Dhalla N, Fitzgerald M, Khaghani A, Radley-Smith R, et al. Heart transplantation for peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1987;2:1024.
85. Hogel KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins; a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:220–227.
86. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:798–803.
87. Zhang J, Meikle S, Grainger DA, Tumble A. Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes. *Fertil Steril*. 2002;78:562–568.
88. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: a longitudinal echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1129–32.
89. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344(21):1567–71.
90. Lampert MB, Weinert BS, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:189–95.
91. Dorbala S, Brozena S, Zeb S et al. Risk stratification of women with peripartum cardiomyopathy at initial presentation: a dobutamine stress echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:45–8.
92. Fett JD, Carraway RD, Dowell DL, King ME, Pierre R. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1005–10.
93. Elkayam U, Padmini P, Jummala P, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2001;344:1567–1571.

Giriş^{1,2}: Miyokarditin klinik ve patolojik tanımı; "miyokardın inflamasyonu" olarak yapılmaktadır. Oldukça net olan bu tanımlamaya rağmen sınıflanması, teşhis ve tedavisi halen tartışılmaya devam etmektedir. Endomiyokardiyal biyopsinin daha rutin kullanımı insandaki miyokarditin doğal hikayesinin daha iyi tarif edilmesi ve klinikopatolojik korelasyonun açıklanmasına yardımcı olmuştur.

Hastalık **inflamatuvar kardiyomiyopati** olarak da bilinmektedir (kardiyak disfonksiyon ile birlikte miyokardit).

Hastalığın klinik prezentasyonu; nonspesifik sistemik semptomlardan (ateş, miyalji, palpasyon veya egzersiz dispnesi) şiddetli hemodinamik kollaps ve ani ölüme kadar çeşitlilik göstermektedir. Klinik manifestasyonlarının oldukça farklılık göstermesi miyokarditin gerçek insidansının belirlenmesini güçleştirmektedir. Yakın geçmişte bildirilen prospektif postmortem verilere göre; genç erişkinlerde ani ölümün %8.6-12'sinden miyokarditin sorumlu olduğu bulunmuştur (*Med J Aus* 2004;180:118-2). Bunun ötesinde dilate kardiyomiyopatilerin de %9'da sebep miyokardit saptanmıştır. Geliştirilen yeni moleküler teknikler, miyokardı etkileyerek sonunda akut veya kronik kardiyomiyopatiye sebep olan inflamatuvar otoimmün sürecin iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Günümüzde, morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasının bilinmesine rağmen miyokarditin tetkik ve tedavisi için standart bir kılavuz oluşturulamamıştır. Bunun başlıca sebebi miyokarditi meydana getiren etyolojilerin eğişik, klinik prezentasyonların ise heterojen olmasındandır.

- **Dallas patoloji kriterleri** 1986 yayınlanmıştır ve burada miyokarditin histopatolojik sınıflanması ile standart bir teşhis kılavuzu oluşturulmaya çalışılmıştır (*Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:2-14).

Aktif miyokardit, inflamatuvar hücre infiltratları ve miyosit nekrozunun bulguları ile karakterizedir. Ancak "**sınırdaki miyokardit**", inflamatuvar hücre infiltratları ile birlikte miyosit nekrozunun bulguları bulunmaz.

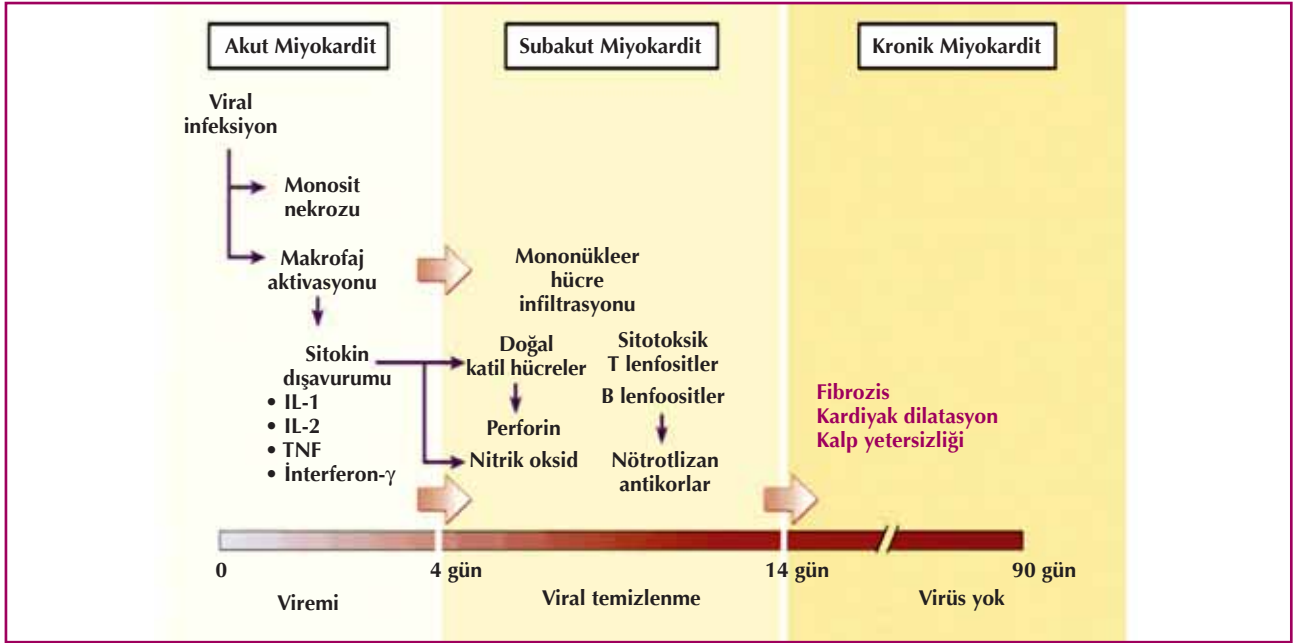
- İnflamatuvar infiltratların ileri tasnifi; lenfositik, eozinofilik veya granüloamatözdür. İnflamasyonun miktarı; hafif, orta veya ağır olabilir. Dağılımı ise lokal, karışık veya diffüz olabilir.
- WHO (Marburg kriteri, 1996); her mm²'yi infiltreden minimum 14 lenfosit, tercihen T lenfositler ve 4'e kadar makrofajları içerir.

Retrospektif bir çalışmada, biyopsi ile doğrulanan miyokardite Patolojik dağılım; lenfositik %55, sınırda %22, granüloamatöz %10, dev hücreli %6 ve eozinofilik %11 bulunmuştur.

Endomiyokardiyal biyopside (EMB) endomiyokardiyal örnek alma hataları (örneğin yeri, miktarı gibi) EMB'nin doğruluğunu sınırlandırmaktadır, buna göre tanısal işlem sırasında rutin olarak 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır. Dikkatli postmortem analizlerde, miyokardit olgusunun kanıtlanması için olguların >%80'de >17 örneğe ihtiyaç olmuştur (*Mayo Clin Proc.* 1989;64:1235-45). Klinik pratikte ise bu kadar çok biyopsi alınması mümkün değildir (EMB'nin sensivite eksikliğinin sebebi). Histopatolojik teşhiste araştırmacılar-arası değişkenlikler de bir diğer anlamlı kısıtlayıcıdır.

Bu sorunlardan kaynaklanan yeni sınıflama arayışlarından birisinde, hastalığın klinik özelliklerine göre daha geniş klinikopatolojik bir sınıflama yapılmıştır: Fulminan, subakut, kronik aktif, ve kronik persistan subtiplere ayrılmıştır (*Lieberman EB, Hutchins GM. JACC* 1991;18:1617-26). Bu kategorilere göre miyokardit tanımı, Dallas kriterlerinin daraltılmış sınırının ötesine taşmıştır. Bu sınıflama günümüzde seyrek olarak kullanılmaktadır.

1. **Fulminan miyokardit** (miyokarditlerin %17'si); genellikle açık ve belirgin olarak başlamaktadır. Hem tam olarak spontan rezolusyon, hem de hızlı progressif kötüleşme, ve kalbin ağır derecede bozulmasına bağlı ölümle sonlanabilmektedir. Histolojide tam rezolusyon ile inflamatuvar infiltratın çoklu aktif odakları vardır (heterojen).



ŞEKİL 1. Akut viral miyokarditin progressif moleküler ve histolojik fizyopatolojisi ve evreleri. Akut inflamasyondan, dilate kardiyomiopatiye, klinik KY'ye progresyonunun, zamansal seyri. IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekroz faktörü. (NEJM 200;343:1388-98)

2. **Akut miyokardit** (miyokardit olgularının %6.5'i); klinik tablosu açık belirgin başlar, kardiyovasküler bozulma ile birliktedir ve inkomplet iyileşme gösterir, sıklıkla kardiyak disfonksiyon veya daha sonra ölümle sonuçlanır (**Şekil 1**). Histolojik olarak, zamanla tam çözölen sınırda inflamatuvar infiltratlar vardır.
3. **Kronik aktif miyokardit** (miyokarditlerin %11'i); klinik tablosu akut miyokardite benzer, fakat kronik tip sıklıkla hafif –orta kardiyak disfonksiyona ilerler, nadiren restriktif fizyoloji gösterebilir. Histolojik muayenede, kronik inflamatuvar değişiklikleri ima eden süregelen fibrozis vardır.
4. **Kronik persistan miyokardit** (miyokarditlerin %7'si); açık ve belirgin başlangıçlıdır. Histolojisinde çözölen aktif veya sınırda inflamatuvar infiltratlar ile birlikte kardiyovasküler bozulma göstermez.

Moleküler tekniklerdeki gelişmelerde, çoğunlukla açıklanamayan dilate kardiyomiopati hastalarda; miyokarditin Dallas kriteri ile örtüşen, ancak bundan bağımsız miyokardiyumda viral genom varlığı gösterilebilmiştir (Eur Heart J 1998;19:1564-72).

Miyokarditin Standart hematoksilin-eozin kriterine göre teşhis edilmesi durumunda gerçeki nsidensinin eksik hesaplanacağı bilinmektedir. Daha gerçekçi olmak için İnsan lokosit antijenlerinin (HLAs) immun peroksidaz ile boyanması düşünülmelidir; bu teknik tanıma-

mamış miyokarditte inflamatuvar kardiyomiopatinin daha doğru olarak tanınmasını sağlamaktadır (Eur Heart J 1998;19:1564-72).

Etyoloji^{3,4,5}

İnsidensi net değildir, asemptomatik hastaların çoğundan dolayı eksik teşhis edilmektedir. Genellikle gençleri etkiler, lenfositik miyokardit hastalarının medyan yaşı 42 yaştır.

Miyokardite sebep olan etyolojiler oldukça geniş bir spektumdadır (**Tablo 1**). Hastalık çalışmalarında ve bunların tetkik edilmesinde Viral miyokardit prototiptir, geleneksel olarak idrak edilen öncelikli viral sebepler; Enteroviruslar, spesifik olarak Cocksackie grup S altgrupları. Eski çalışmalarda, semptomatik prezentasyon ve Cocksackie B viral titrasyonlarının artışı arasında nedensel bir ilişki gösterilmiştir (JACC 1994;23:593-8). Daha sonraları aile-içi temaslar ve miyokardit olgularında, benzer düzeylerde serotip-spesifik Cocksackievirus B IgM antikorları bulunduğu bildirmiştir.

Moleküler teknikler (PZR; Polimeraz zincir reaksiyonu) miyokardiyal dokunun viral etyoloji potansiyellerinin yaygın olarak test edilmesini kolaylaştırmıştır.

Erişkin ve pediatrik miyokardiyumunun kümenlenmiş PZR analizlerinde idiyopatik SV disfonksiyonu olan bazı hastalarda, enteroviruslara kıyasla daha fazla adenoviral genom bulunmuştur (Circulation 1999;99:1348-54)./ JACC 2003;42:466-72).

TABLO 1. Miyokarditin major etyolojileri

A. Enfeksiyon ve İnfüstasyonlar:
1. Viral: Coxsackievirus; HCV; HIV;
2. Bakteriyel: Mikobakteriyel; streptokokal örnekler; mycoplasma pneumonia; treponema pallidum.
3. Fungal: Aspergillus; candida; coccidioides; cryptococcus; histoplasma.
4. Protozoal: Trypanosoma cruzi.
5. Parazitik: Schistosomiasis; larva imigrans.
B. Toksinler (Kardiyotoksik, Hipersensitif reaksiyon; eozinofilik miyokardit): Antrasiklinler, florourasil, streptomisin, siklofosamid, interseptin, interlökin-2, Amfetaminler, kokain.
C. Hipersensitivite: Sulfonamidler; sefalosporinler; diüretikler; digoksin; trisiklik antidepresanlar; dobutamin.
D. İmmunolojik sendromlar: Chur- strauss; inflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit); dev-hücreli miyokardit; diyabetes mellitus; sarkoidoz; sistemik lupus eritematosus; tirotoksikoz; takayasu arteriti; wegener granülomatosis. Skleroderma, dermatomiyozit, polimiyozit.

(Introduction to clinical myocarditis. In Cooper LT, ed. Myocarditis: From Bench to Bedside. Totowa, NJ: Humana Pres; 2003:257-81)

Japon hastalarda Hepatit-C daha sık bildirilmiştir. Alman olgularda ise kümelenmiş PZR teknikleri ile Parvovirus B19 genomu daha sık tanımlanmıştır (*Circulation* 2004;109:e179).

Genomun şiddetlendirilebildiği olguların %25'de ≥ 2 farklı genom tanımlandığında bildirilmiştir (*Circulation* 2005;111:887-893).

Bu bulgular, akut ve kronik miyokardite sebep olan viral etyolojide yaşla ilişkilendirilme ve bölgesel farklılıkların, geçmişteki görüşlere göre daha fazla önemli olabileceğini göstermektedir.

Hepatit C virus (HCV), biyopsi ile miyokarditin teşhis edildiği hastaların serum ve kalp dokusunda HCV antikorları ve RNA'nın tanınması sonucunda HCV ve miyokardit ilişkilendirilmiştir. HCV enfeksiyonu ve dilate olmuş kardiyomiyopati arasında nedensel ilişki halen belirsizdir; artmış TNF (Tümör nekroz faktörü) ve sitokin dışavurumu (ekspresyonu) bildirilmiştir.

Çok-merkezli bir çalışma sonuçlarına göre (*JACC* 2003;42:466-72); biyopsi ile %66'sının miyokardit olduğu kanıtlanmış hastalarda (%33 hasta sınırda miyokardit), EMB ile %38'inde viral genom kanıtları bulunmuştur (sıklığı gittikçe azalarak; adenovirus, enterovirus ve sitomegalovirus).

HIV (Human Immunodeficiency Virus), miyokardit ve SV disfonksiyonuna sebep olan kardiyotropik viral

enfeksiyon ile de ilişkilendirilmiştir. HIV enfeksiyonuna yakalanmış hastaların postmortem çalışmasında; histopatolojik kriterlerle %67'sinde miyokardit saptanmıştır (*Br Heart J* 1993;70:376- 81).

Ayrıca, HIV enfeksiyonu ve global ventriküler diskinезisi olan hastaların EMB'de %52'sinde miyokardit tesbit edilmiştir (*JACC* 1994;24:1025-1032).

HIV'a bağlı miyokarditin prognozu, lenfositik miyokardite göre anlamlı olarak daha kötüdür. Bir çalışmada büyük kardiyomiyopati grubunda (*Am Heart J* 2004;147: 746-50) HIV-miyokarditi ölümün en güçlü öngörünü bulmuştur (çok değişkenli analizde). Semptomatik HIV enfeksiyonlu hastaların yıllık dilate olmuş kardiyomiyopatiye progresyonu (ortalama yıllık insidensi) 1000'de 15.9 olgu bulunmuştur. CD4+sayımı <400 hücre/mm³ hastalarda insidensi daha yüksektir. Bu yüksek-risk grubunda miyokarditin histolojik bulguları %83 saptanmıştır.

Ancak miyokarditi virusun kendisinin mi oluşturduğu sıklıkla açık değildir; HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar veya birlikteki diğer miyokardiyal enfeksiyonlar (ko-enfeksiyon) SV sistolik disfonksiyonundan sorumlu olabilir. Bununla birlikte, HIV-miyokarditinde yoğun antiretroviral tedavilerin uzun-dönem etkileri ve bunun klinik sekelleri araştırılmaktadır.

Çiçek hastalığı aşılmasının , miyoperikardit yaptığı son zamanlarda tarif edilmiştir. Hastalarda klinik manifestasyonlardan kardiyak biyomarkerlerin yükselmesine çok yakın, 4-30 gün öncesinde çiçek- aşısı yapıldığı tesbit edilmiştir (insidensi; aşı verilen 100.000'de 7.8 hasta), (*Am Heart J* 2004;44:201-5).

- **İlaçlara karşı hipersensitivite miyokarditi, gösteren ilaçlar:** Antidepresanlar (trisiklik), antibiyotikler (pensilinler, sefalosporinler, solfonamidler), antipsikotikler (clozapine).

Bu durumda, hipersensitivite saptanabilir, bunlar: Daha önce iyi tolere edilmiş ilacın alınmasından günler ve haftalar sonra ateş, periferik eozinofili, sinüs taşikardisi ve ilaç döküntüleri görülebilir. Miyokardiyal tutulum değişik olup fulminan kalp yetersizliği veya hemodinamik kollaps gelişebilir, semptomlar kortikosteroid verilip verilmemesinden bağımsız ilacın kesilmesi gerilemektedir.

EMB sonuçlarında tipik olarak görülen; değişken derecelerde histiyositik, eozinofilik, lenfositik, veya nadiren granümatöz infiltrasyon. Şaşırtıcı olarak, inflamasyonun derecesi veya nekroz ile; aritmi olasılığı veya hemodinamik kollaps arasında zayıf korelasyon tesbit edilmiştir (*Arch Pathol Lab Med* 1991;115:764-769). Hipersensitivite miyokarditinin en uç formu olarak eozinofilik nekrozitan- miyokardit bulunmuştur, bunun sonucunda hasta hızla kötüleşir ve dolaşım kollapsına gidebilir (*Tex Heart J* 2003;30:76-9).

- **Aktif miyokardit ile ilişkili olan immun hastalıklar:** Çölyak hastalığı, romatoid hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, miksod-konnektif doku hastalığı ve sistemik skleroz) ve hematolojik anormallikler (trombositopenik purpura gibi).

Patogenez

Günümüzde miyokarditin patogenezinin anlaşılması büyük ölçüde hayvan modellerinden sağlanmıştır. Üç temel mekanizma ile izah edilmiştir (*Circulation* 2001; 104: 1076-82).

(1) Kardiyotropik virusun veya diğer infeksiyöz ajanların direk miyokardiyal invazyonu, (2) hızla immüno-lojik aktivasyonun ikinci- fazına ilerlerler, (3) Son-fazda, CD4+ aktivasyonu B hücrelerinin klonal genişlemesini teşvik eder, bundan sonraki sonuçları: Miyositolizis, ilave lokal inflamasyon ve dolaşan anti-kalp antikorlarının meydana gelmesidir.

3 mekanizma aynı konakta birbirini etkileyebilir; üstün olan mekanizma, konağın savunmasına ve spesifik infeksiyöz ajanlara bağlı olarak değişebilir. Aktif viremi periyodu sırasında, kardiyotropik RNA viruslar (Coxsackie B veya ensefalomiyokardit virusu gibi) reseptörün-yönettiği endositoz ile miyositin içerisine alınır ve direk olarak viral protein oluşturabilmek için virus intrasellüler değişime uğrar. Viral genomik, çift- iplikli RNA topluluğu ile devamlılık gösterir, bunlar miyosit disfonksiyonuna dayardımıc olurlar (distropin veya ökar-yotik başlatan faktör-4'ü bağlayarak).

Sonraki fazın karakteristikleri; inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile (doğal katil-hücreler, makrofajlar), sonraki proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonudur (özellikle interlökin-1, interlökin-2, TNF ve interferon-gamma). TNF endotel hücrelerini aktive eder, ilave inflamatuvar hücre göçüne sebep olur ve direk inotropik etkilere sahiptir.

Sitokinler ayrıca kardiyak miyositlerde uyarılabilen NOS'u (Nitrik Oksid sentaz) da aktive etmektedir (**Şekil 1**). Miyokarditin gelişme ve progresyonunda NO'nun rolü komplekstir. NO viral replikasyonu inhibe edebilir (spesifik viral proteazları hedefleyerek, peroksinitrat oluşumunun güçlü antiviral etkileri de vardır).

NOS eksikliği olan farelerde; daha fazla viral titrasyon, daha yüksek mRNA yükü ve daha yaygın miyosit nekrozu bulunmuştur (*Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101: 1731-6).

Deneyssel olarak, miyosinin sebep olduğu otoimmun miyokarditte, miyositler ve makrofajlarda NOS ekspresyonu daha yoğun inflamasyon ile birlikte bulunmuştur, ayrıca NOS inhibitörlerinin miyokarditin şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Hücrel immünitede viral temizlenme de önemli rol oynamaktadır.

Son olarak, kontraktıl, yapısal, ve mitokondriyal proteinlere karşı yönelmiş dolaşan oto-antikorlar insan ve deneyssel hayvan miyokarditlerinde tarif edilmiştir. Biyopsi ile hastalığı kanıtlanmış hastaların %25-73'ünde

bir veya daha fazla otoantikor saptanmıştır. Bunların; enerji metabolizmasına, kalsiyum homeostazisi ve uyarı transdüksiyonuna direk sitopatik etkileri olabilir, ayrıca kompleman aktivasyonuna ve antikor-bağlanmış hücrelerin lizisine de sebep olurlar. İmmüno-adsorbsiyon ile dolaşan antikorların uzaklaştırılmasının kalp fonksiyonlarını düzelttiği ve kalpteki inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Yeni hipoteze göre; normal immün cevap, viral- temizlenmeyi kolaylaştırmakta ve iyileşmenin olmasını sağlamaktadır. Anormal immüno-lojik aktivite, bu hassas dengeyi değiştirebilir (ineffektif viral klirensi yükseltmekte veya devamlı T-hücre/ veya antikorun-yönettiği miyosit hasarına yardım etmekte).

Klinik Prezantasyon

Klinik manifestasyonları, asemptomatik EKG anormalliklerinden kardiyojenik şoka kadar değişmektedir.

Geçici EKG anormallikleri, toplumsal viral endemilerde sıklıkla miyokardiyal tutulumu göstermektedir, bu hastaların çoğunluğu asemptomatiktir.

Miyokardit ayrıca fulminan kalp yetersizliğine sebep olabilir; bu hastalarda yeni oluşan kardiyomiyopati bulunur. Hastalarda; ateş, miyalji, solunum semptomları, veya gastroenterit ile viral prodrom bulunabilir, bunları takiben aniden hemodinamik kollaps başlamaktadır. Bildirilmiş infeksiyöz viral prodrom insidensi oldukça değişkendir (gösterilmiş miyokardit hastalarında %10-80).

- Akut lenfositik miyokarditin en dramatik ve klinik olarak karakteristik prezantasyonu akut dilate olmuş kardiyomiyopatidir.

Akut dilate olmuş kardiyomiyopati ile klinik miyokardit arasındaki bağlantı kanıtları EMB bulgularından sağlanmıştır. İki en büyük biyopsi serisinde; yeni-başlamış dilate kardiyomiyopati olgularında isbatlanmış miyokardit %9-16 sıklıkta bildirilmiştir.

"Dev-hücreli miyokardit çalışma grubunda"; dev-hücreli miyokardit hastalarının %75'inde kalp yetersizliği semptomları primer prezantasyon saptanmıştır.

- Histopatolojik özellikler ile (lenfositik infiltrat ve fibrozun yaygınlığı gibi) ne semptomlar ne de miyokarditin klinik seyri korelasyon göstermiştir.

Lieberman ve ark. sınıflamasında; aktif miyokarditten fulminanı ayırmışlardır. Fulminan miyokarditin yüksek doz vazopressor veya mekanik-dolaşım desteği-ne daha fazla ihtiyacı olmuştur.

Bu sınıflama sisteminin kullanıldığı en büyük prospektif çalışmada fulminan miyokardit sıklığı %10.2 görülmüştür.

Fulminan miyokarditin ilave karakteristikleri; belirgin viral prodrom, ve ileri kalp yetersizliği semptomlarının aniden başlamasıdır (genellikle <3 günde).

- Bu hastaların tipik bulgusu; ağır global disfonksiyonu ve minimal artmış SV diyastol-sonu çaplarıdır. Sınırdaki veya aktif lenfositik miyokarditin herikiside bu dramatik prezentasyonu meydana getirebilir.
- Miyokarditin akut koroner sendromu taklit ettiği bildirilmiştir. Yükselmiş troponin düzeyi kreatin kinazı göre miyokardiyal hasarın daha güvenilir markeridir (*Circulation* 1997;95:163-8).
- Akut miyokardiyal iskemiyi gösteren EKG değişiklikleri tipik olarak: ≥ 2 komşu derivasyonda ST elevasyonu (%54), T-dalgası inversiyonu (%27), yaygın ST-segment depresyonları (%18) ve patolojik Q-dalgaları (%18-27).

Anjiyografik olarak koroner arterlerinin anatomisi normal olan hastalarda ekokardiyografide segmenter veya global duvar hareket bozukluğu görülmesi sık ve değerli bir kanıttır.

Bir çalışmada (*JACC* 2001;37:786-92), Miyokardiyal İn-diyum¹¹¹ ile işaretlenmiş miyosin antikorları ve dinlenim talyum görüntülemesinde, akut göğüs ağrısı ile iskemik EKG anormallikleri ve yükselmiş kardiyak biyomarkerleri olan hastaların %78'de miyokardit bulunmuştur.

Bir başka çalışmada ise, koroner arterleri normal bilinen akut koroner sendroma benzeyen EKG ve semptomları olan hastalarda EMB'de %32'sinde miyokardit gösterilmiştir.

®-Pratik nokta; akut koroner sendrom semptom ve bulguları bulunan genç hastalarda, koroner risk faktörleri yok ise, ve EKG anormallikleri tek koroner arter bölgesinin ötesine yayılıyor, veya ekokardiyografide segmentlerden çok global disfonksiyon bulguları bulunuyorsa akut miyokardit düşünülmelidir.

Miyokardit kalp ileti sisteminde değişik etkiler meydana getirebilir. Ventrikül taşikardisi (VT), miyokarditin başlangıç manifestasyonu olarak seyrek görülmektedir. Fakat, uzun-dönem takipte sık gelişir. "Dev-hücreli miyokardit çalışma grubu" VT'nin başlangıçtaki insidensini <%5 bildirmiştir. Lenfositik veya granümatöz miyokarditin herikisinde de VT sıklıkla ani kardiyak ölüme sebep olmaktadır.

Tanısal Tetkikler

a. Biyopsi: Dallas kriterleri, miyokarditin histopatolojik tanımı için standardize etmiştir (**Tablo 2**). Olguların %10-20'sinde tanısal bilgi verir (veya tanısal kabul edilmiştir). EMB bulguları teşhiste altın- standart kabul edilmektedir. En büyük serilerde, açıklanamayan kardiyomiyopati hastalarında EMB bulguları kullanılarak %9 hastada miyokardit tesbit edilebilmiştir.

TABLO 2. Miyokarditin Histolojik değerlendirilmesi (Dallas kriteri)

Aktif miyokardit: Artmış infiltratlara yakın komşu bölgelerde miyositoliz.
Sınırdaki miyokardit: Artmış infiltratlar, fakat komşu bölgelerde miyositoliz bulunmamaktadır.

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB); semptomların başlamasından sonra haftalar içerisinde yapılması, semptomları uzun zamandır devam edenlerde EMB alınmasına göre daha fazla kabul görmüştür (**Tablo 3**).

- **2005-AHA/ACC- Kalp yetersizliği kılavuzuna göre;** EMB Sınıf-IIb indikasyon olarak tavsiye edilmiştir (**Tablo 4**). Biyopsi genellikle; standart tedaviye rağmen hızlı progresyon gösteren kardiyomiyopati veya progressif ileti sistemi hastalığı veya fatal ventriküler aritmiler ile birlikte olan açıklanamayan- kardiyomiyopati son tercih olarak yapılabilir. Kalp yetersizliğinin bilinen sebebi olan sistemik hastalıkta kardiyovasküler semptom ve bulguları gelişen hastalarda düşünülmelidir.
- Miyokarditin kanıtlanması için rutin EMB yapılması gereksizdir.
- **2006-HFSA**, standart tedaviye cevap vermeyen ve etyolojisi bilinmeyen hızlı kardiyak fonksiyon kötüleşmesinde EMB düşünülmesini tavsiye etmiştir.

TABLO 3. Genel endomiyokardiyal biyopsi indikasyonları

1. Dilate kardiyomiyopatinin potansiyel sık etyolojilerini dışlamak (familiyal; iskemik; alkol; postpartum; kardiyotoksik).
2. Standart tedaviye refrakter subakut veya akut kalp yetersizliği semptomları.
3. Optimal farmakolojik tedaviye rağmen EF'nin kötüleşmesi.
4. Hemodinamik olarak anlamlı aritmilerin gelişmesi (özellikle progressif kalp bloğu ve VT).
5. Kalp yetersizliği ile birlikte; döküntü, ateş veya periferik eozinofili.
6. Kollajen vasküler hastalık hikayesi (sistemik lupus eritematozus, skleroderma veya poliarteritis nodozum).
7. Bilinen amiloyidoz, sarkoyidoz, veya hemakromatozisde yeni başlayan kardiyomiyopati bulunması.
8. Dev-hücreli miyokardit şüphesi (genç yaş, yeni subakut kalp yetersizliği veya etyolojisi net olmayan progressif aritmiler).

(Wu LA, Lapeyre AC III, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1030-8).

TABLO 4. AHA/ACC EMB tavsiyeleri**Sınıf I tavsiye:**

1. Normal büyüklükte ve dilate SV ve hemodinamik bozukluk ile <2 haftada yeni başlayan kalp yetersizliği.
2. 2 hafta ile 3 ay süre içerisinde yeni başlayan KY ile birlikte yeni ventriküler aritmiler, 2. veya 3. derece kalp bloğu bulunması ve KY'nin 1-2 haftalık olağan tedavi ve bakıma cevapsız olması.

Sınıf IIa tavsiyeler:

1. Dilate SV ve yeni ventriküler aritmiler, 2. ve 3. derece kalp bloğu ile birlikte olan, 1-2 haftalık olağan bakıma cevap vermeyen >3 aylık KY.
2. Alerjik reaksiyon ve/veya eozinofiliden şüphelenilen, süresi ne olursa olsun dilate kardiyomiyopati ile birlikte KY.

(Griffin BP. Topol EJ. Cardiovascular medicine. Lipincott Williams & Wilkins 2009 p. 158)

b. Kardiyak Biyomarkerler: Miyokarditten şüphelenildiği zaman kardiyak biyomarkerler (kreatin kinaz, troponin I ve T) rutin olarak bakılmalıdır. CK ve onun izoformu CK-MB düşük öngörülüşünden dolayı, no-ninvaziv tetkik olarak genellikle faydalı değildir.

Biyopsi ile kanıtlanmış miyokarditte CK MB hastalarının %7.5'de, kardiyak troponin I veya T en az %50'sinde yükselmiş bulunmuştur.

Bir çalışmada miyokarditten şüphelenilen hastaların %35'de troponin düzeyleri yükselmiştir (troponin >0.1 ng/ml); troponinler miyokarditin araştırılmasında sensitivitesi %53, spesifitesi %94, pozitif öngörülüşü %93 ve negatif öngörülüşü %56 bildirilmiştir (JACC 1997; 30:1354-9).

“Çok-Merkezli Miyokardit Tedavi Çalışması”; altgrubunda troponin I değeri tetkik edilmiştir; tüm grupta yükselmiş troponin I sensitivitesi düşük (%34), spesifitesi ise yüksek (%89) bulunmuştur. Kısa semptom süresi (<4 hafta), anlamlı olarak daha yüksek sensitivite ile ilişkili bulunmuştur (biyopsi ile kanıtlanmış hastalarda), pozitif öngörülüşü ise %82 bulunmuştur (Circulation 1997;95:163-168).

- Bir görüşe göre: Klinik olarak miyokardit düşünüldüğünde, rutin olarak Troponin I ve T bakılmalıdır (Arch Intern Med 2003;163:165-8).

Eritrosit sedimentasyon hızı eski çalışmalarda, “reaktif” miyokard hastalığı topluluğunu karakterize etmek için kullanılmıştır. Ancak sentivite ve spesifitesi ileri derecede düşük bulunmuştur.

Sedimentasyon ve C Reaktif Protein klinik progresyon veya tedaviye cevabın iyi monitörüdür, fakat miyokarditte duyarlılığı düşüktür.

Lokositoz sıktır (genellikle lenfositik), bununla birlikte eozinofili hipersensivite (eozinofilik) miyokarditi ima edebilir. Tümör nekroz faktör-alfa, interlökinler interferon-gama, serum çözünen FAS-ligand düzeyleri gibi yeni çıkmış inflamasyon markerleri araştırılmaktadır. Bunların yükselmesi kötü prognozun habercisi olabilir.

Diğer serum immunolojik markerleri de tanı parametrelerine dahil edilmiştir; kompleman, sitokinler ve anti-kalp antikorları. Bu yaklaşımların kesin olarak hiçbirisi, biyopsi ile kanıtlanmış miyokarditi prospektif olarak onaylayamamıştır.

İmmunolojik yaklaşımlar; immunolojik gelişmeler EMB'nin tanısı kapasitesini genişletmiştir. İmmunohistolojik boyama miyokardiyumu infiltre eden lokosit alttıplerinin daha kesin karakterize edilmesine imkan sağlamıştır.

c. Miyokardiyal görüntüleme: Miyokarditin araştırılmasında kullanılan görüntüleme teknikleri; ekokardiyografi, galyum⁶⁷ veya indiyum¹¹¹ ile işaretlenmiş antimiyozin antikorlarının nükleer görüntülenmesi, ve MRI.

- Günümüzde ekokardiyografi, miyokarditten şüphelenilen hastaların ilk tanısı tetkiki sırasında, tümüne yapılması önerilmiştir. Antimiyozin sintigrafisi (indiyum¹¹¹ monoklonal antimiyozin antikorları), Gadolinium-yükseltilmiş MRI'nın sağlanabilirliği kısıtlı olduğundan seyrek uygulanan tetkiklerdir.

Miyokarditte ekokardiyografik bulgular: Dilate olmuş kardiyomiyopati ile uyumlu olarak SV disfonksiyonunda sıklıkla SV genişlemiş (minimal veya yok), sadece %23'de ise sağ ventrikül disfonksiyonunda bulunur. Kalp yetersizliği yerine göğüs ağrısı veya kalp bloğu olanlarda SV fonksiyonları ve büyüklüğü korunmuş, segmenter duvar hareket bozukluğu hastaların %64'de gözlenmiştir (hipokinetik, akinetik veya diskinetik bölgeler). Reversibil SV hipertrofisi hastaların %15'de bulunmuş ve birkaç ayda kaybolmuştur.

Sonuç olarak; ekokardiyografik bulgular değişken olabilir ve rölatif nonspesifiktir. Seri çalışmalarda, miyokarditin çeşitli şekillerinde tedavi cevabının değerlendirilmesinde ekokardiyografinin faydalı olduğu gösterilmiştir; eozinofilik miyokarditte kortikosteroid tedavisinden sonra belirgin konsantrik SV hipertrofisinin klaybolduğu (düzeldiği) bildirilmiştir.

- Ekokardiyografinin sağladığı anatomik özellikler (boşluk çapları, EF, duvar hareket bozuklukları), kardiyomiyopatinin diğer şekillerinden miyokarditi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır.

1. Nadiren, fokal duvar hareket bozukluğu ve perikardiyal sıvı bulunması, ileri tetkik ve girişim gerektirebilir.
2. Fulminan miyokardit sıklıkla normale yakın diastol

çapları ve artmış duvar kalınlığı ile karakterizedir, oysa ki miyokarditte diastolik çaplar artmış, septal duvar kalınlığı ise normaldir.

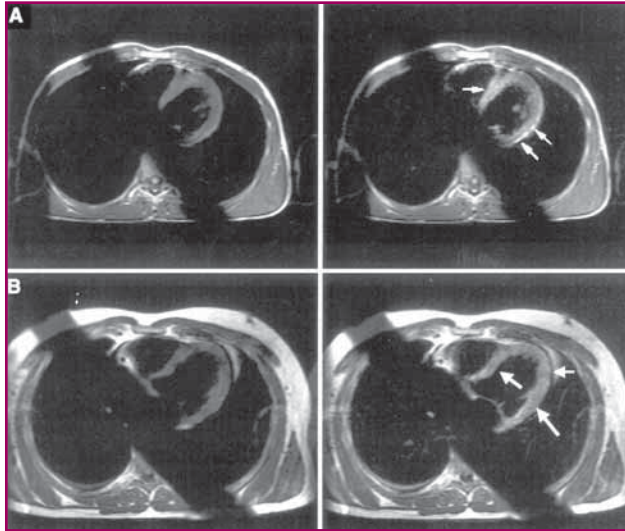
Ultrasonik doku özelliklerinin incelenmesi miyokardit teşhisinde daha faydalıdır; ultrason enerjisinin geçişi ve yansıması, doku yoğunluğu, elastikliği ve akustik direncine bağlıdır. Bu faktörlerden bir veya daha fazlasının değişmesi farklı ultrasonik görüntülere sebep olmakta ve görüntünün yapısını değiştirmektedir.

Doku özelliklerinin tayin edilmesi, miyokarditin sağlıklı normal miyokardtan ayırılmasında oldukça etkili bulunmuştur (sensivite ve spesifite değerleri sırası ile %100, %90).

- Ancak ultrasonik doku karakterleri ile idiyopatik dilate kardiyomiyopati ve aktif miyokardit birbirinden ayırt edilememektedir.

Doku dopler görüntülemesi ve miyokardiyal hız ölçümleri; bu değerlendirmeler akut miyokarditte doku değişiklikleri ve bunların zamansal seyrini daha iyi karakterize etmektedir.

Elektrokardiyografi: EKG’de sıklıkla sinüs taşikardisi bulunur, bununla birlikte miyokardiyal iskemiye uyan fokal ve difüz ST-segment deviyasyonu bulunabilir. Bazı olgularda fasiküler blok veya atriyoventriküler ileti bozuklukları ve ventriküler taşikardi hemodinamik olarak anlamlı olabilir.



ŞEKİL 2. T1-ağırlıklı MRI kesitlerinde, mid ventriküler düzeydeki görüntüler (Akut miyokarditte). Sol: Semptomların 2. gününde sağlanan yükseltilmemiş görüntü. Posteriyor miyokardiyum ve bazal septumda artmış sinyal şiddeti, gadopantetat dimeglumine verildikten sonra daha belirgin (sağda, oklar) (Magnani, J.W. et al. *Circulation* 2006; 113: 876-890)

İndiyum¹¹¹ ile, işaretlenmiş monoklonal antikor parçaları (miyozinin ağır zincirine karşı yönlendirilmiş), bütünlüğünü kaybetmiş miyositlere bağlanır (sarkomemmal membranlarına ve ekstrasellüler sıvı boşluğuna çıkmış intrasellüler miyozine).

Ancak Galyum⁶⁷, miyokardiyal inflamasyonun yaygınlığını araştırmaktadır; kalpte aktinomyozinin galyum alımı, miyosit nekrozunun yaygınlığını yansıtır. EMB ile kanıtlanmış nekrozu göstermede sensitivitesi %83, spesifitesi %53, negatif taramanın ise öngörme değeri %92 bulunmuştur. Yeni bir çalışmada pozitif aktinomyozin taraması ve dilate olmamış SV kavitesinin (≤ 62 mm) herikisinin EMB’de miyokarditi öngörmesi yüksek bulunmuştur.

Miyokardiyal inflamasyon ve miyosit hasarını teşhis etmede MRI (kontrast’lı) en fazla ümit veren yöntemdir. MRI anatomik ve morfolojik bilgilerin yanında kesin doku tanımlaması da sağlamaktadır. Aktif miyokardit tipik olarak miyosit hasarı (ödem, hücresel şişme) ile birliktedir; relaksasyon zamanlarının değerlendirmesi hasarın araştırılmasında duyarlı bulgu sağlamaktadır (Şekil 2).

Miyokardit teşhisinde tavsiye edilen pratik yaklaşım (Tablo 5):

TABLO 5. Teşhiste tavsiye edilen pratik yaklaşım (Jared W, Magnani W, Dec GW. *Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment Circulation* 2006; 113:876-890)

- Teşhis için yaklaşımın ilk adımı:** Şüphelenilen hastalarda; Ekokardiyografi, serum troponin ölçümü ve noninvasiv MRI miyokardit teşhisinin ilk değerlendirme ve tetkiki için temin edilmelidir.
- Seçilmiş hastalar:** ST elevasyonu, yükselmiş kardiyak markerler ve iskemik semptomları bulunan hastalar; hızlı koroner anjiyografiye gitmelidir.
Koroner ateroskleroz bulguları veya diğer patofizyolojik etyolojilerin (stresin sebep olduğu kardiyomiyopati; “takotsubo sendromu” gibi) olmaması durumunda hastada miyokardit düşünülmelidir.
- EMB, oldukça selektif olarak düşünülmelidir (<%5):
(a) özellikle, kardiyak MRI’da artmış miyokardiyal tutulumda; (b) şüphelenilen dev-hücreli miyokardit veya sarkoidoz, şüpheli alerjik miyokardite bağlı hızlı ilerleyen kardiyomiyopatide; (c) açıklanamayan SV disfonksiyonunda, miyokardit etkileyen bilinen bir otoimmün hastalığın bulunması durumunda.
• Daha tam ve net biyopsi lokalizasyonu için, MRI hedefleri kullanılmalıdır (biyopsi yerinin belirlenmesi için). Alınan biyopsi materyalinde doku örneği daha detaylı incelenmelidir (HLA ekspresyonu analizi ve viral genomik materyal aranmalıdır).

Miyokarditin Doğal Hikayesi

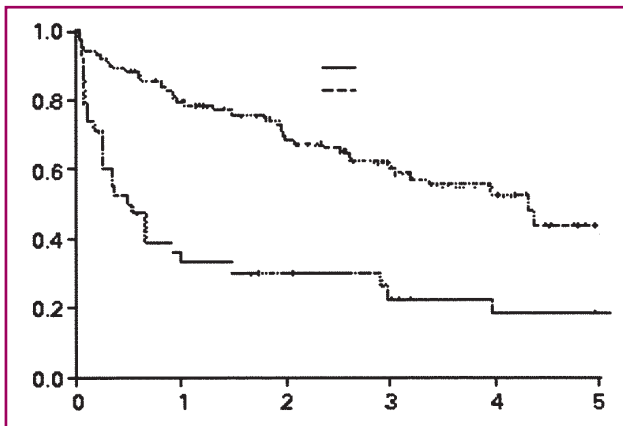
Miyokarditin doğal hikayesi klinik prezentasyonları kadar değişiktir. Miyokardit miyokard infarktüsünü taklit edebilir (AMİ şüphesinde, önceden sağlıklı olan erişkinlerde, kardiyovasküler durumun tam iyileşmesinin evrensel sebebi; miyokardittir), örneğin; çiçek aşısı- miyokarditin klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik anormallikleri hızla kaybolmuştur, kalp yetersizliği bulunan hastaların hafif bozulmuş SV fonksiyonu olabilir (EF %40-50), aylar ve haftalar içerisinde tipik olarak düzelir, çok az sayıdaki hastada ise kalp yetersizliği ilerlemiştir (EF <%35, SV diyastol-sonu çapı >60 mm); bu grubun %50'sinde kronik SV disfonksiyonu gelişmiştir. İlginç olarak fulminan miyokardit (akut evrede sağ kalanlarda) en iyi uzun-dönem prognoza sahiptir (>%90 yaşam beklentisi).

"Miyokardit tedavi çalışmasında" biyopsi ile doğrulanan miyokarditte 1 ve 4.3 yılda mortalite %20 ve %56 bulunmuştur. "Mayo kliniğinin gözlemsel verilerine" göre; 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %50'dir. Dev-hücreli miyokarditte ise 5 yılda yaşam beklentisi <%20 bildirilmiştir (Şekil 3).

- Hastaların klinik değişkenleri yaşam beklentisini öngörmemektedir.

Suda çözünür FAS ve çözünür FAS-ligand serum düzeyi; fatal miyokarditlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, anlamı; sitokin aktivasyonunun şiddetini göstermektedir, önemli prognostik bilgiler verebilir.

Bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış lenfositik miyokarditte, çok-değişkenli öngörücü modelde tanımlanmış prezentasyonlardan; senkop, dal-bloğu veya EF <%40, yükselmiş ölüm ve transplantasyon riskini anlamlı öngörmüştür. İlerlemiş kalp yetersizliği semptom-



ŞEKİL 3. Miyokardit tedavi çalışması. Biyopsi ile kanıtlanmış miyokarditli (dev hücreli) 38 hasta ve lenfositik miyokarditli 111 hastanın Kaplan-Meier yaşam beklenti eğrisi. (Magnani, J.W. et al. *Circulation* 2006; 113:876-890)

ları (NYHA sınıf- III veya IV) ve SV dolum basınçlarının da, daha kötü prognozu öngördüğü bildirilmiştir. Kalp yetersizliği topluluğunda pulmoner hipertansiyon da artmış mortaliteyi öngörmektedir, bu ilişki miyokarditli hastalarda da geçerli bulunmuştur.

Sınırdaki miyokardit teşhisi konan hastaların, aktif miyokarditlilere göre yaşam beklentisi daha avantajlı gösterilmiştir.

- Genel olarak miyokarditte histopatolojik bulgular ve prognoz arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır.

Önemli not; aktif miyokarditte tekrarlanan EMB'lerde histolojik iyileşme olumlu klinik prognozu öngörmüştür (*Br Heart J* 1988;60:332-7).

Biyopsi örneklerinin genomik analizinden çelişkili prognostik bilgiler sağlanmıştır. Bunlardan birisinde: 4 yıllık yaşam beklentisi (transplantsız) entereovirus pozitif olanlarda (Coxsackie B3 viral genomu) enterovirus negatif hastalara göre daha iyi bildirilmiştir (%95'e karşı %55). Daha da ötesi SVEF'si virus-pozitif olanlarda anlamlı olarak yükselmiştir (%35±13'den %43±9'a), virus-negatif grupta ise değişmemiştir (*JACC* 1995;25:1170-5).

Lenfositik miyokarditin immunosupresif tedaviye yetersiz cevap verdiği görülmüştür, bu "cevapsızlık" sonucunda, spesifik immunosupresif stratejiye olası tedavi cevabını öngörmeye hastaların genomik analizi yardımcı olabilir.

Kardiyak sarkoidoz, lenfositik miyokardit ve idiyopatik kardiyomiyopatiye benzemektedir. Kardiyak sarkoidozun prognozunu, gelişen kardiyak lezyonların yaygınlığı belirleyebilir.

En kötü prognoz Dev- hücreli miyokarditte gösterilmiştir, median yaşam beklentisi; kalp yetersizliği veya aritmilerin başlamasından sonra ortalama sadece 5.5 aydır (*N Engl J Med* 1997;336:1860-6).

- Sonuç; miyokardit, miyokardiyal infeksiyon ve otoimmunitenin herikisinin ortak nihai sonucudur.

Otoimmünite, miyositlerin aktif inflamatuvar yıkımı ile meydana gelmekte ve sonuçlanmaktadır.

Kesin tanımlaması ve doğal hikayesi; klinik prezentasyon, laboratuvar bulgularının olağanüstü değişkenlik göstermesi, farklı ve çeşitli etyolojilere sahip olmalarından dolayı kısıtlıdır.

Ekokardiyografi, serum troponin ölçümü ve non-invaziv MRI teşhisi ilk değerlendirme ve teknikleri için temin edilmelidir.

- ST elevasyonu, yükselmiş kardiyak markerler, ve iskemik semptomları bulunan hasta hızla anjiyografiye gitmelidir. Koroner ateroskleroz bulguları veya diğer patofizyolojik etyolojilerin (stresin sebep olduğu- kardiyomiyopati; "takotsubo sendromu" gibi) olmaması durumunda miyokardit düşünülmelidir.

EMB oldukça selektif olarak düşünülmelidir (<%5):
(a) özellikle, kardiyak MRI'da artmış miyokardiyal tutu-

lumu, (b) şüphelenilen dev-hücreli miyokardit veya sarkoidoz, şüpheli alerjik miyokardite bağlı hızlı-ilerleyen kardiyomiyopati, (c) açıklanamayan SV disfonksiyonu, miyokardı etkileyen bilinen otoimmün hastalığının bulunması durumunda.

Daha tam biyopsi lokalizasyonu için, MRI kullanılmalı (biyopsi yerinin belirlenmesi için). Alınan biyopsi materyalinde doku örneği daha detaylı incelenmelidir (HLA ekspresyonu analizi ve viral genomik materyal aranmalıdır).

Prognoz

Erişkinlerde çok az semptomla veya kardiyojenik şok ve belirgin KY'nin toksik tablosunda bulunabilir (fulminan miyokardit). Ancak indeks miyokarditten yıllar sonra KY ile de bulunabilir (idiyopatik kardiyomiyopatilerin %12.8'i).

Doğal hikaye ve sekeli: Akut fazdan sağ kalanlarda, prognoz daha iyidir (kronik aktif miyokardit hariç).

1. Birçok hasta spontan olarak klinik iyileşir, hatta mekanik destekten haftalar sonra bile.
2. "Miyokardit tedavi çalışmasında", 1 yıllık mortalite %20,4 yılda mortalite oranı %56 bulunmuştur.
3. 11 yıllık sağ kalım fulminan tipte %93, non-fulminan tipte 45 bulunmuştur.
4. Dilate kardiyomiyopatinin değerlendirilmesinde:
 - a. Miyokarditlerin yarısında sonradan kardiyomiyopati gelişmiştir (3 ay-123 yılda).
 - b. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarının EMB'de %4-10'da miyokardit kanıtları görülmüştür.
5. Kalıcı kalp pili gerektiren kalp bloğu hastaların %1'de olur.

Mortalite Öngörenleri

1. İlerlemiş yaş, EKG anormallikleri (QRS aslternansı, atriyal fibrilasyon, düşük voltaj), senkop ve spesifik teşhisler (peripartum kardiyomiyopati gibi).
2. Sağ kalım için olumlu faktörler; normal ventrikül fonksiyonu, kısa klinik hikaye ve fulminan tablo ile başlangıç.

Tedavi^{4,6}

Destekleyici bakım tedavinin ilk sırasındadır.

Fulminan veya akut miyokardit bulunan çok az sayıdaki hasta, ağır SV disfonksiyonuna bağlı ilerlemiş kalp yetersizliği hastaları gibi yoğun düzeyde hemodinamik ve agresif farmakolojik girişime (vazopressor, pozitif inotropikler) ihtiyaç gösterir.

- Yükselmiş SV dolum basınçları intravenöz diüretik (intravenöz furosemid) ve vazodilatörler ile (intravenöz nitroglicerine veya nitroprussid) tedavi edilmelidir (kontrindikasyonları bulunmuyorsa). Ventriküler yardımcı cihaz veya ekstrakorporeal-

membran oksijenizasyonu, devam eden, refrakter- kardiyojenik şoktaki hastalarda gerekebilir (bakınız Bölüm 1.8). Bu cihazlar, olumlu olarak SV geometrisini değiştirmekte, duvar stresini düşürmekte ve sitokin aktivasyonunu azaltmakta; miyositlerin kontraktıl fonksiyonu düzeltilmektedir.

Ventriküler-yardımcı cihaz veya ekstrakorporeal-membran oksijenizasyonu implantasyonunun yaşam beklentisine etkilerini gösteren bulguların büyük bölümü gözlemseldir. Agresif kısa-dönem hemodinamik destek tartışmasının kökeni; ventrikül fonksiyonlarının spontan yüksek iyileşme olasılığıdır, "iyileşmeye köprü" LVAD kullanımı (bakınız Bölüm 3.7).

Başlangıçta sağlanan hemodinamik stabilizasyondan sonra tedavi aşağıdaki gibi takip ettirilmelidir:

(2005-AHA/ACC-Kalp yetersizliği Kılavuzu: Circulation 2005; 112:1825-52.)

- (a) Bütün hastalara ACEİ ve beta-bloker,
 - (b) NYHA sınıf III veya IV semptomları devam eden hastalarda aldosteron antagonisti kullanımı.
 - (c) İCD implantasyonu; ilerlemekte olan SV disfonksiyonunda birkaç ay erteleyerek muhtemelen ventrikül fonksiyonunun iyileşmesine ve toparlanmasına yeterli zamanı kazandırmaktadır (malin aritmi ve ölümlerinin önlenmesi ile).
- Viral miyokarditin uzun dönem sekeli anormal hücrel ve humoral ünite ile ilişkilidir, bundan dolayı; immunosupresyon miyokardit tedavisinde faydalı olmalıdır.
 - >20 kontrolsüz gözlemsel çalışmanın sonucuna göre, birkaç uyarı:
 - (1) Miyokardiya inflamasyonun histolojik iyileşmesi ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi ile yakın korelasyon göstermemektedir.
 - (2) Kontraktıl fonksiyonun yüksek insidensli spontan düzelmesi; tedavinin gerçek başarısını tayin etmek için her çalışmada kontrol grubuna ihtiyaç vardır.
 - (3) Spesifik viral ilaçlar (adenovirus, enterovirus, parovirus) ve konağın immunolojik durumu immunosupresyona verilen farklı cevabın sebepleridir.
 - Çeşitli çalışmalarda kullanılan immunosupressif ve/veya immunomodulator tedaviler: prednison; prednison ve + siklosporin veya azatiyopirin; immunglobulin; interferon- alfa; interferon- beta.

- Sonuç olarak; 2006'da miyokarditin tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir.

(1) İmmunosupresyon, akut lenfositik miyokarditte etkili gösterilememiştir.

(2) Antiviral tedavilerle (interferonlar) yapılan ilk çalışmaların sonuçları immunosupresyonun potansiyel tedavi edici rolünü ima etmiştir, fakat daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

(3) Günümüzde, akut kardiyomiyopatide standart bakım; farmakolojik ilaçlar ve ventriküler-yardımcı cihazlar ile (gerektiğinde transplantasyon dahil) kardiyovasküler destektir.

(4) Farmakolojik tedavinin içeriği; hastanın semptomları ve hemodinağini düzelttiği gösterilen standart kalp yetersizliği tedavisidir.

(5) Akut miyokardit ve kardiyomiyopatinin yüksek spontan iyileşme oranı sürece azda olsa iyimserlik kazandırmıştır.

Kronik dilate kardiyomiyopatiye ilerlemiş hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi <50'dir (bunlarda immunomodulator yaklaşım araştırılmaktadır).

TEDAVİ

2006-HSA Tavsiyeleri

(Journal of Cardiac Failure 2006;12:11-35)

(1) Miyokardit hastalarında rutin immunosupressif tedavi kullanımı tavsiye edilmemektedir.

(2) Etiyolojisi bilinmeyen ve medikal tedaviye cevap vermeyen kardiyak fonksiyonda kötüleşmede endomiyokardiyal biyopsi düşünülmelidir.

A. Kalp yetersizliği tedavisi:

1. KY tedavisi diüretikler, ACE inhibitörleri, Beta-blokerler ve Aldosteron-antagonistlerini ihtiva etmeli.
2. Hayvan modellerinde saptanan proaritmik özelliklerinden dolayı digoksin yasaklanmalıdır.
3. Tromboembolik olayları önlemek için antikoagülasyon, apikal anevrizma ile trombus olan hastalara genellikle önerilmektedir (Chagas hastalığı, atriyal fibrilasyon, geçmişte embolik epizodlar gibi).
4. İnotropik tedavi indikasyonu, ağır hemodinamik bozulmaya, özellikle fulminan miyokardite saklanmalıdır.
5. Aggressif destek ile mekanik ve cerrahi girişim sıklıkla indikedir.
 - a. Afterloadun düşürülmesi ve hemodinamik destek için İABP.
 - b. Mekanik yardımcı cihazlar (LVAD).
 - c. Ekstrakorporel membran oksijenasyonu (ECMO).
6. Transplantasyona verilmesi düşünülmelidir; özellikle progressif ve tekrarlayan biyopsilerde kanıt-

lanan dev hücreli miyokardit veya peripartum kardiyomiyopatide.

B. Egzersiz kısıtlaması:

1. Teorik olarak miyokardiyal inflamasyon ve nekroz, remodeling ve ölüm riskini artırır.
2. Hastaya ağır egzersizden birkaç ay sakınması tavsiye edilmeli.

C. Aritmi tedavisi:

1. B-blokerler, sotalol ve amidaron standart tedavide kullanılan birinci-sıradaki ilaçlardır.
2. ICD'ler, sürekli düşük EF ve tıbbi tedaviye dirençli refrakter aritmileri kronik fazda stabilize etmek için indikedir.
3. Kalp bloğu veya bradiaritmilerde kalıcı kalp pili kullanılır.

D. Takip:

1. Kronik inatçı inflamasyon dilate kardiyomiyopatiye neden olduğundan klinik olarak yakından takip edilmelidir: ilaç kullanımı ve fiziksel aktivite titrasyonu ile başlangıçta, 1-3 ay aralar ile izlenmelidir.
2. Ventriküler yapı ve fonksiyonun seri olarak ekokardiyografi ile sıklıkla değerlendirilmelidir, miyokarditten sonra ekokardiyografik değerlendirmenin sıklığı ile ilgili fikir birliği yoktur.

E. İmmunosupressif tedavi:

1. Bu seçenek, biyopsi ile kanıtlanan dev hücreli miyokardite veya refrakter hastalık için tutulmalıdır.
2. Nonsteroidal inflamatuvar ajanlar veya antiviral tedavilerin faydası saptanamamıştır. Yukarıdaki HFSA kılavuzunda özetlendiği gibi immunosupressif tedavinin miyokarditte rutin kullanılması tavsiye edilmemiştir.

F. Endomiyokardiyal biyopsi:

1. Miyokarditte rutin miyokardiyal biyopsi ile miyokardit teşhisinin kesinleştirilmesi gereksizdir.
2. HFSA endomiyokardiyal biyopsi önerisi yukarıda sunulmuştur.
3. Açıklanamayan KY'de, biyopsi ile kanıtlanmış yakında başlayan miyokardit insidensi %8-10'dur, sebebi duyarlılığı düşük Dallas kriterleridir, buna ilave edilebilen destekleyici patolojik kriter; insan lokokit antijeni, virusun bulunması ve antikardiyak antikorlar.
4. Yanlış-negatif biyopsi sıklığı yüksektir (%50).
5. Bununla birlikte endomiyokardiyal biyopsi, teşhis ve tedaviye bilgi sağlamak için aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:
 - a. Standart tedaviye rağmen progressif KY semptomları veya yeni başlayan sık VT veya ileti bozuklukları.

- b. Miyokarditin spesifik sebepleri; dev hücreli miyokardit, eozinofilik miyokardit, kardiyak sarkoidoz, aşılarla bağlı miyokardit.
- 6. **Miyokardit evrelendirmesi için biyopsi:**
 - a. **Hücre tipi;** lenfositik, eozinofilik, nötrofilik, dev hücreli, granüloamatöz, karışık.
 - b. **Hücre miktarı;** hiç (evre -0), hafif (evre -1), orta (evre -2) ve ciddi (evre -3).
 - c. **Dağılım;** fokal (damar lumeni dışında), belirsiz, diffüz ve tamir edici (fibrotik bölgeler).

Özetle; Miyokarditin Değerlendirme ve Tedavisine Güncel Yaklaşım:

(N Engl J Med 2009;369: 1526-38)

Miyokardit oluğa değişik semptomlar ile bulunabilir; semptomların çeşitliliği spesifik tedavilerle geçmeyen dispne ve göğüs ağrısından kardiyojenik şok ve ölüme kadar değişir. Kronik KY'li dilate kardiyomiyopati miyokardit sekelidir.

Miyokardit en sık viral infeksiyonların sonucudur. Daha az rastlananlar, spesifik miyokardit şekilleri diğer patojenler sonucundadır; toksik veya hipersensivite ilaç reaksiyonları, dev-hücreli miyokardit.

Tanımı

Standart miyokarditin tanımı için gerekli Dallas patolojik kriteri; boyanmış kalp-dokusu kesitlerinde nekroz olsun olmasın, inflamatuvar hücre infiltratların bulunmasıdır. Noninvazif MRI ise biyopsi gibi riski olmayan alternatif bir tanı metodudur. Örneğin; miyokardit bölgelerinin kardiyak MRI'nin anormal sinyali ile yakın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Klinikopatolojik kriter esasına göre; fulminan lenfositik miyokarditin henüz hemodinamik durumu kötüleşmeden ve semptomları başlamadan, önceki 2 hafta içinde farklı ve belirgin başlayan viral prodromu vardır. Buna rağmen prognozu genellikle iyidir. Akut lenfositik miyokarditten ayırt edilebilir ki bunun başlangıcı belirgin değildir ve hemodinamik bozukluğu sıklıkla ölümle sonuçlanır veya kalp transplantasyonu gerektirir. Bu klinikopatolojik kriterin kullanımında iki uyarıya dikkat edilmelidir. Birincisi, fulminan lenfositik miyokardit hastası sıklıkla iyileşmesine rağmen bunlar tam hastadır ve intravenöz inotropik ajanlar veya mekanik destek tedavileri ile tedaviye ihtiyaç duyarlar (Tablo 6).

Klinik Manifestasyonları

Akut miyokardit, birkaç hafta ve aydır bulunan semptomlar ile ilk kez iskemik dilate kardiyomiyopati olarak teşhis edilebilir. Ancak manifestasyonları subklinik hastalıktan ani ölüm, yeni-başlayan atriyal veya ventriküler aritmiler, tam kalp bloğu veya AMİ'ye-benzer sendro-

ma kadar uzanır. Kardiyak semptomlar değişkendir; bitkinlik, egzersiz toleransının azalması, palpasyonlar, prekordiyal göğüs ağrısı ve senkop. Miyokarditin göğüs ağrısı perikardit ile ilişkili olabilir veya seyrek olarak da koroner arter spazmı sonucudur.

Miyokardit ile ateş, miyalji ve solunum veya gastro-intestinal semptomlar gibi viral prodrom semptomları klasik olarak ilişkili bulunmuştur. Bildirilen semptomlar oldukça değişkendir. "İnflamatuvar hastalıkların tedavi ve epidemiyoloji çalışmasında", dispne %72, göğüs ağrısı %32 ve aritmiler %18 sıklıkta bulunmuştur. Akut miyokardit bildirilerinin çoğunda erkek cinsiyet biraz ağırlıkta bulunmuştur, cinsiyet farkı kadınlardaki immun cevaplara doğal hormon değişkenliklerinin koruyucu etkisine bağlı olabilir. Çocuklarda miyokardit tablosu erişkinlere göre daha fulminandır.

Akut dilate kardiyomiyopati kişilerde çoğunda birkaç sekel ile kısa-dönemde ortadan kalkan rölatif hafif hastalık bulunur. Belirli klinik kanıtlar bu risk için zor olsa da anlamlıdır. Döküntü, ateş, periferik eozinofili, veya yakın zamanda başlanan ilaçlar veya çoklu ilaç kullanımı hipersensivite miyokarditi işaret eder. Dev hücreli miyokardit, akut dilate kardiyomiyopatide tıppa, otoimmun bozukluk, ventriküler taşikardi veya yüksek- dereceli AV blokta düşünülebilir. Sarkoidoz miyokarditin nadir sebidir; kronik KY ve yeni ventriküler aritmiler veya standart tedaviye cevap vermeyen ikinci veya üçüncü-derece kalp bloğunda düşünülmelidir.

Teşhis

Akut miyokarditte hastaların küçük bir bölümünde miyokardiyal hasarın biyomarkerleri yükselmiştir, buna rağmen teşhisin doğrulanmasına yardımcı olabilir. Miyokardit teşhisinde troponin I'nın kısıtlı sensitivite (%34) ve yüksek spesifitesi (%89) vardır. Akut miyokarditte kardiyak troponin I düzeyinin yüksekliği CK-MB'den daha sıktır. Fas ligand ve interlökin-10 serum düzeyleri ölümüm yükselmiş riskini öngörebilir.

Elektrokardiyogram sinüs taşikardisi ve non-spesifik ST-segment ve T-dalgası anormallikleri gösterebilir. Nadiren EKG değişiklikleri AMİ'yi düşündürebilir ve ST-segment elevasyonu, ST-segment depresyonu, ve patolojik Q-dalgası bulunabilir. Miyokardit ile birlikte perikardit klinkte seyrek değildir ve EKG'de perikardite-benzer değişiklikler sıklıkla ortaya çıkar. Miyokardit için EKG'nin sensitivitesi (%47) düşüktür. Q dalgaları veya sol dal bloğu bulunması yüksek ölüm riski ve kalp transplantasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir.

Ekokardiyografi miyokarditin spesifik özellikleri olmadığından KY'nin diğer sebeplerinin dışlanmasında primer olarak faydalıdır. Miyokarditin segmenter veya global duvar-hareket anormallikleri miyokard infarktusüne benzeyebilir. "Miyokardit tedavi çalışmasında", akut aktif miyokarditte SV volumu ve sferikliğinde artma meydana gelmiştir. Fulminan miyokardit küçük SV kavitesi büyüklüğü ve artmış duvar stresi ile akut miyo-

TABLO 6. Miyokardit teşhisinde senaryolar

Klinik Senaryo	Hastalığın Süresi	Patolojik İlişkisi	Prognoz	Tedavi
AMİ-benzer sendrom, koroner arterler normal	Birkaç saat veya gün	Aktif lenfositik mydit, nadiren nekrotizan eozinofilik mydit veya dev-hücreli niydit	Şayet biyopside lenfositik mydit bulunuyorsa iyi	Destekleyici
Anormal büyüklükte veya dilate SV ile KY	<2 hafta	Aktif lenfositik mydit, daha seyrek nekrotizan eozinofilik mydit veya dev-hücreli mydit	Fulminan lenfositik myditte iyi, sıklıkla inotropik veya mekanik dolaşım desteği gerekir	Destekleyici; olası KS veya çocuklarda IVIG kullanımı
Yüksek derece AV blok veya yeni VA bulunmayan dilate SV ile KY	Birkaç hafta, ay	Nonspesifik değişiklikler fazla olası, hastaların %35-35'de viral genom bulunması ve %10'da lenfositik mydit (Dallas kriterleri)	İlk birkaç yılda iyi, KY ve KMP ile geç hastalık progresyonu riski	Destekleyici; genomik öngörenlerin riski araştırılarak
KY ile eozinofili	Herhangi bir süre	Eozinofilik veya hipersensivite mydit, eozinofilik endomiydit	Kötü	Destekleyici, altta yatan sebebin tanınması ve tedavisi; hipersensivite myditte olası KS
Dilate SV ve yeni VA veya yüksek-derece AV-blok ile veya 2 haftada standart tedaviye cevap vermyen KY	>birkaç ay	Kardiyak sarkoidoz (idiyopatik granülatöz mydit) veya spesifik infeksiyonlar (tripananozoma kruzi, Borelia burgdorferi), nonspesifik değişiklikler büyük olası	Kalp-pili veya İCD ihtiyacı riski yüksek (sarkoidoz biyopsi ile onaylanmışsa)	Destekleyici; biyopsi ile kanıtlanmış sarkoidozda KS
VA veya yüksek-derece AV-blok bulunmayan dilate SV ile KY	>birkaç ay	Nonspesifik değişiklikler çok sık; artmış inflamatuvar hücreler, duyarlı immun boyama ile hastaların %40'da gösterilir ve %30-35'de viral genomlar bulunur	Fonksiyonel sınıfa, EF'ye ve biyopside inflamasyon ve viral genomların bulunup bulunmamasına bağlıdır	Destekleyici; antiviral tedavi ve immün supresyon araştırılmaktadır

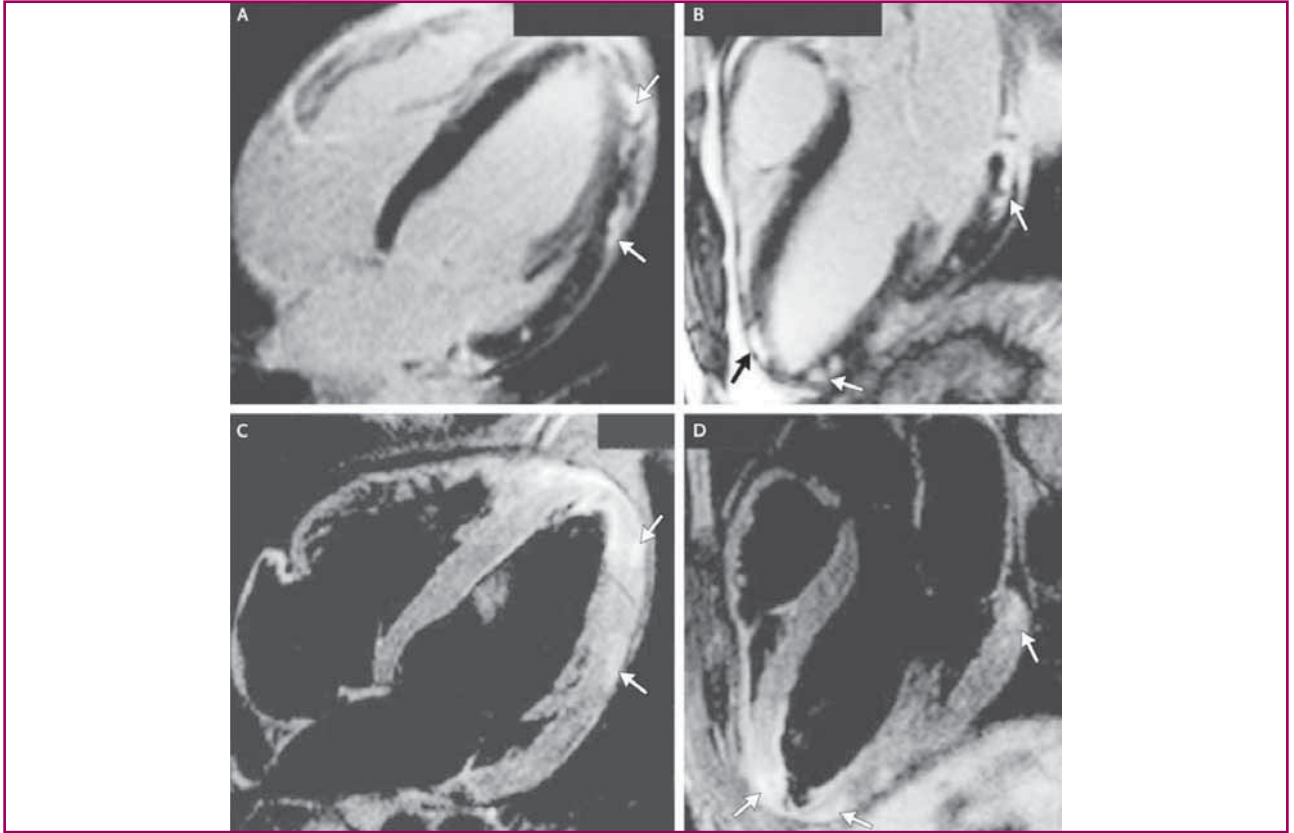
Kısalt: Mydit: miyokardit, KS: Kortikosteroid, IVIG: İntravenöz immunglogin (N Engl J Med 2009;360:1526-38)

karditten ayırt edilebilir. Sağ ventrikül fonksiyonunun kaybı ölüm veya kardiyak transplantasyon ihtiyacının en önemli öngörenidir.

Kardiyak MRI (Şekil 4), akut miyokardit şüphesinde tanı testi olarak gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır, ayrıca endomiyokardiyal biyopsinin yerini lokalize etmek içinde de kullanılabilir. T₁-ağırlıklı ve T₂-ağırlıklı görüntülerin kombinasyonu sensivite ve spesifitesi en iyidir.

Tedavi

Akut miyokardit tedavisinin mihenktaşı SV disfonksiyonunun desteklenmesidir. Hastaların çoğu standart KY tedavisi ile düzelmektedir (ACEİ/ARB, Bb ve gerekiyorsa diüretikler). Optimal medikal tedaviye rağmen durumu kötüleşenlerde mekanik dolaşım desteği gerekebilir (transplantasyon veya iyileşmeye köprü olarak SV- yardımcı cihazlar, ekstrakorporel membran oksijenasyonu)



ŞEKİL 4. 24 yaşındaki erkekte akut miyokarditte MRI: Akut miyokardit şüphesi ve EMB yerinin lokalize edilmesinde gecikmiş gadolinium tutulumu (Panel A oklar), dört-boşluk görüntüsünde (Panel B oklar), T2- ağırlıklı üç-boşluk görüntüsünde (Panel C ve D oklar) (*NEJM*;2009: 360:1526-38).

Miyokarditten iyileşen hastalar, hastalık klinik olarak olarak başladıktan aylar sonraya kadar aerobik aktiviteden çekinmelidir. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar yüksek mortalite ile birlikte dir.

KAYNAKLAR

1. McCarthy RE, Boejmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Gasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;342:690-5.
2. Parillo JE. İnflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients treated with anti-inflammatory? *Circulation* 2001;104: 4- 6.
3. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus common in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466-72.
4. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infection in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111:887-93.
5. Pulerwitz TC, Cappola TP, Fekler GM, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Mortality in primary and secondary myocarditis. *Am Heart J.* 2004;147:746-50.
6. Jared W. Magnani, MD; G. William Dec MD. Myocarditis; current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113:876-90.
7. Griffin BP, Topol EJ. *Manual of Cardiovascular Medicine.* Kluwer Lippincott. Williams & Wilkins. 2009. p.151-161.

İlerlemiş Kalp Yetersizliği ve Tedavi Stratejileri

Prof. Dr. Rasim Enar

Hafif ve orta evrelerdeki KY'de ACEİ ve Bb (beta bloker) tedaviler prognozu düzeltmiştir. Buna rağmen KY her zaman dekompanseasyona giden progressif bir hastalıktır. Bu tedavilerin sistemik kullanımı sonucunda beklenmeyen ani ölüm insidensi düşmüş, ICD'ler ile daha da azalmıştır. Buna bağlı olarak, günümüzde KY semptomları ile fonksiyonel kapasitesi ciddi derecede kısıtlanmış daha fazla hasta sağ kalabilmektedir.

Faydası bilinen tedavi ajanları ile rutin tedaviye rağmen, günlük yaşamı kısıtlayan inatçı semptomları bulunan hastalar İlerlemiş KY (İKKY) tanımlanmıştır. Bunlar NYHA sınıf -III/-IV semptomlar olup, daha yeni kliniko-patolojik sınıflamada (AHA) bu hastalar "Evre D" KY'ye uymaktadır. Hastaların büyük bölümünde geçmişte en az bir defa hastaneye yatış vardır. Bununla birlikte bu düzeydeki semptomlar düşük ve korunmuş EF'li hastalarda da olabilmektedir. İKKY ile bildirilen deneyimlerin büyük bölümü düşük EF'lidir (genellikle <%25).

İKKY hastalarında yakın geçmişte hastaneye yatış ile mortalite %30-50 arasında, bir yılda ise daha yüksektir (medikal tedavilerin etkinliğini gösteren çalışmalarda tedavi mortalitesinin iki katının üzerinde). Bu tedaviler ile "ağır" KY'de mortalite bir yılda %15-20 olsa dahi. En yüksek mortalite, bir uçta spironolaktonun faydasının gösterildiği çalışmada (*N Engl J Med* 1999;341: 709-17), diğer uç ise LVAD'ler (sol ventriküle yardımcı cihazlar; left ventricular assist device) ile yapılan çalışmada tıbbi tedavi grubunda olmuş; burada bir yılda mortalite %75 gösterilmiştir (*N Engl J Med* 2001;345: 1435- 43).

İlerlemiş KY tedavisinin büyük bölümünü bildiriler ve kişisel deneyimler yönlendirmektedir. Bunlar çağdaş gözlem ve sentez eleştirisi niteliğindedir.

Sıvı Dengesinin Önemi

Kalp yetersizliği semptomları hiç görülmeden önce hastalığın progresyonu sürmektedir, güçlükle fark edilebilen duvar stresi ve dolum basınçlarındaki hafif artışlarının katkısı sonucunda primer kalp hastalığının

hemodinamik ve histopatolojik değişiklikleri klinik tablodan daha önceden başlamaktadır; AKY'nin (Akut KY) başlaması 2 patofizyolojik yolun kombinasyonu sonucundadır: (i) Kardiyak yol; düşük kontraktıl rezerv ile başlamakta, sistemik organ hipoperfüzyonuna ve nörohormonal mekanizmaların aktivasyonuna götürür, (ii) Vasküler yol; hafif veya orta derece azalmış kontraktılite ile artmış periferik vasküler direnç akut afterload uyumsuzluğuna (dismatch) neden olarak kalbin kanı öne-doğru pompalayabilme fonksiyonu kötüleşir, bundan dolayı sıvının pulmoner dolaşım ve akciğerlerde yeniden dağılımı meydana gelir (**Şekil 1**).

Semptomlar daha sonra tabloya hakim olur; bu semptomlar öncelikle primer olarak konjesyonun semptomlarıdır, artmış dolaşım volumu ile ilişkilidir.

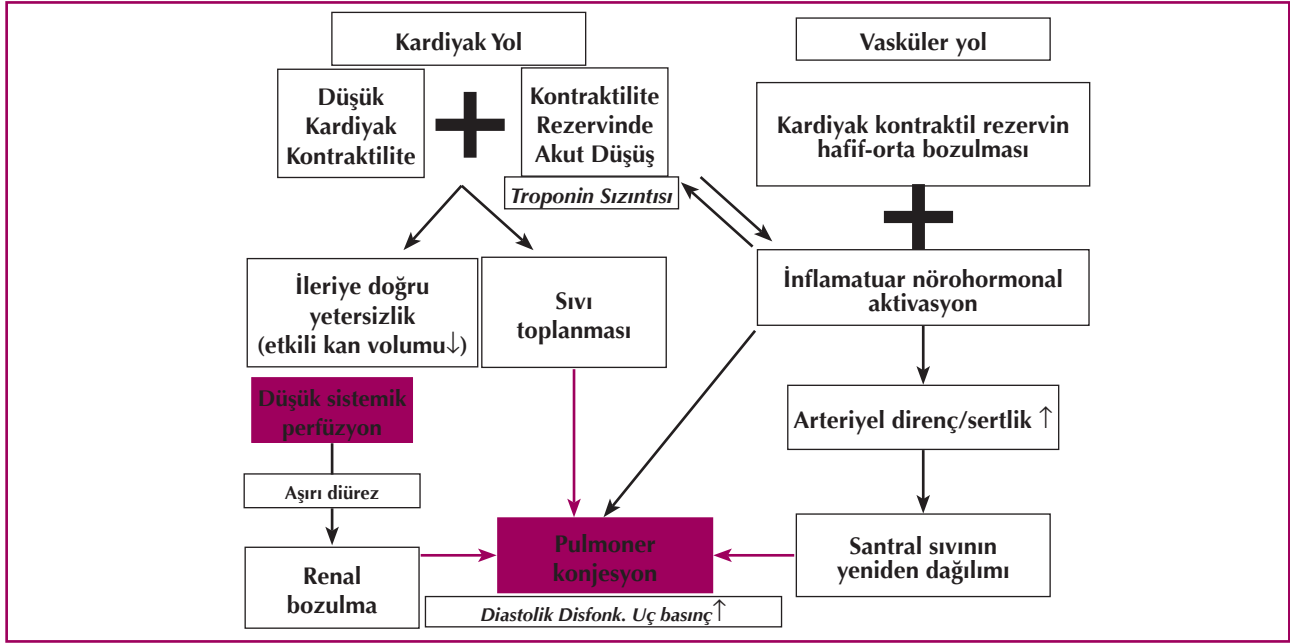
İlerlemiş kalp yetersizliğinin başlangıçtaki ve devam eden tetkik ve incelemelerinin (teşhis ve tedavisinin) anahtarı; hastaların volem durumunun tedavisi ve değerlendirilmesine dikkat edilmesidir.

Refrakter KY düşünülen birçok hastanın optimal sıvı dengesi yeniden sağlanıp idame ettirildiğinde, klinik bulgu ve semptomlar olarak hastada daha makul rahatlama sağlanabilir, günlük aktivite fonksiyonları kısmen de olsa geri dönebilir.

Yükselmiş sol kalp dolum basınçlarının en aşıkâr semptomu dispnedir. Sadece egzersiz sonrası oluşan bir tek dispne bile, yetersiz kalp debisi rezervine bağlı anaerobik metabolizmayı yansıtabilir, hafif egzersizde (giyinme veya banyoya yürüme gibi günlük aktivitelerde) acil dispne, genellikle dinlenimde yükselmiş dolum basınçları ile ilişkilidir.

Nefes darlığı komplekstir, altta yatan akciğer hastalığı bulunduğu daha erken meydana gelebilir. Ortopne, aksi kanıtlanana kadar yükselmiş dolum basınçları anlamına gelir. Bazı hastalarda acil dispne veya ortopneye eşdeğer öksürük vardır.

Diğer genel semptom kompleksi; sağ kalbin yükselmiş sistemik venöz basınçları ile ilgili gastrointestinal semptomlardır.



ŞEKİL 1. Akut kalp yetersizliğinin başlangıç fazı (Am Heart J 2008; 155:9-18).

- İlerlemiş kalp yetersizliği hastalarının, konjesyon ve yeterli sistemik perfüzyonun bulunup bulunmamasına göre 4 temel hemodinamik profile sınıflandırılması faydalıdır (Şekil 2). Semptomlar yukarıda tarif edildiği gibi konjesyonun güçlü kanıtlarıdır.

Fizik muayenede rallerin saptanması önemlidir, bunlar kronik KY'de nadiren meydana gelirler çünkü kronik KY'de akciğerlerde lenfatiklerin kompensatuar hipertrofisi, hava boşluklarını temiz tutar, bu mekanizma buna karşılık interstisyumda sıvı toplanmasını önleyemez, böylece hasta soluma işini artırır ve dispne duyusunun meydana gelmesine sebep olur (fakat akciğerlerde krepitan rallerin duyulması seyrek). Yükselmiş sol kalp basınçlarının en yararlı fizik bulgusu juguler venöz dolgunluktur. Boyun venlerinin dikkatli ve sürekli muayene edilmesi gerekir, günümüzde fizik muayenenin yerine geçen başka bir non-invazif uygulama yoktur.

Sağ ve sol kalp dolum basınçlarının değerlendirilmesi kalp yetersizliğinde sıvı durumunun etkili tedavisi için önemlidir. İlerlemiş KY'de, PKUB (pulmoner kapiller uç basınç) genellikle sağ atriyal basıncın iki katıdır, bu hastalarda tedavi herikisini (pulmoner ve sistemik konjesyonun hemodinamik parametreleri) düşürmek için biçimlendirilmelidir. Sağ atriyal basınçlar 5-8 mmHg aralığında, SV dolum basınçlarının optimal aralığı 14-18 mmHg varsayılmaktadır.

Hastanın sağ kalım süresi uzadığında, sekonder sağ ventrikül genişlemesi ve yetersizliği daha belirgin duruma gelir. Sağ ve sol kalp basınçları arasındaki eşitliğin büyüyen prevalansı ile, bu hastalarda sağ kalp basınç-

larının tedavi ile normalleştirilmesi mümkün olmayabilir. Bundan dolayı, ilerlemiş KY'de sağ kalp yetersizliğinin refrakter bulgu ve semptomları ağırlıkta olabilir. Ancak, klinik tablonun altındaki primer anormallik SV hasarı veya disfonksiyondur. Tedavinin bir yerde yetersiz kaldığı düşünülen hastalarda başarı ile kullanılan, "özel KY programları" yapılan optimal volüm durumunun sağlanabilmesi için sıklıkla uygulanan girişimdir (hastanede; iv inotropizm, iv yüksek-doz diüretik infüzyonu, ultrafiltrasyon gibi). Tedavi sürecinin hedefleri; başlangıçtaki semptomatik rahatlamının ötesinde konjesyonun yukarıda tanımlanan tüm kanıtlarının en aza indirilmesi veya yok edilmesidir.

Kronik volüm yükü olan hastalar sıklıkla bazal-çizgiye (aktif yaşam koşullarına) tekrar geri geleceklerini yüksek beklentilerinden veya gizli kalan depresyondan dolayı yanlış algılayabilirler, gerçekten daha fazla klinik düzelme (tek başına günlük yaşamı idame ettirecek daha iyi egzersiz toleransı dahil) dolum basınçlarını normalleştiren kompleks tedavilerle (genellikle hastanede) sağlanabilir.

- Şekil 2'ye göre, "nemli ve sıcak" hastalarda (profil B), optimal dolum basınçları ve klinik düzelme, yüksek dozda diüretiklerin kullanımı ile genellikle sağlanabilir (günde iki veya üç defa), bu uygulama devamlı infüzyona göre daha etkili olabilir. Kulp-diretiklerine tiyazidler veya metolazonun eklenmesi distal tubulusta absorpsiyonu inhibe ederek diürezi artırır.
- "Nemli ve soğuk" hastaları (profil C); "kurutmaya başlamadan önce yeniden ısıtmak" gerekir gibi birçok görüş vardır (Şekil 3). Nitroprussid, nitroglicerine, (yakında kullanıma girebileceği umulan Nesiri-

HEMODİNAMİK PROFİLİN 2 DAKİKADA DEĞERLENDİRİLMESİ**Dinlenimde Konjesyon ?****HAYIR**
Sıcak-kuru**A****EVET**
Sıcak-nemli**B****Soğuk-kuru**
L**Soğuk-nemli**
C**Konjesyonun kanıtları**

- Ortopne*
- Yükselmiş JVB*
- Ödem (%25)
- Pulsatil hepatomegali
- Asit
- Raller (KKY'de seyrek)
- Kuvvetli S3
- Sola yayılan P2
- Valsalva manevrası +
- Abdomino-juguler refleks
- Valsalva manevrası +

Düşük perfüzyonun kanıtları

- Dar nabız basıncı
- Soğuk ekstremiteler
- Uykulu, sersemleşmiş olabilir
- ACEİ lipotansiyonu şüphesi ve düşük serum sodyum
- Böbrek fonksiyonunu kötüleştiren 1 sebep

ŞEKİL 2. İlerlemiş KKY'de "2 dakikalık" klinik değerlendirmede belirlenen hemodinamik profiller. **Temel sorular:** "Dinlenimde konjesyon var mı?" ve "dinlenimde düşük perfüzyonun fiziksel kanıtları var mı?" *:En faydalı (*European Journal of Heart Failure* 2005;7:323-31).

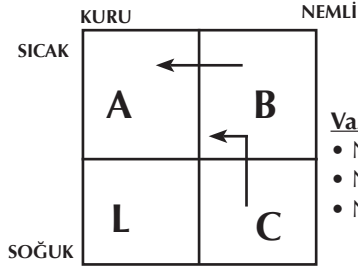
tid) gibi vazodilatörlerin tedaviye eklenmesi yararlı olabilir. 1-3 mcg Dopamin gibi düşük dozlarda İV inotropik ajanlar da diüzeze yardımcı olabilir, fakat bunların kullanımının, vazodilatörlere kıyasla aritmi, iske mi oluşumu ve troponin sızıntısı riski daha yüksektir.

İlerlemiş KY'de hemodinamik monitorizasyon ne zaman yapılmalıdır (?). Tekrarlayan hastane yatışları olan hastalarda hemodinamik bilgiler tedaviyi yönlendirmede yardımcı olabilir, şayet tedavi dolum basınçlarını düşürerek semptomları azaltacaksa hemodinamik monitorizasyon bu hastalarda düşünülmelidir.

Bazal hemodinamik profilin değerlendirilmesi (i) komplike non-kardiyak durumları olanlar (pulmoner veya intrensek böbrek hastalığı), veya (ii) intermitan iske mi ve primer kapak hastalığı gibi primer kardiyak tabloya ilave kardiyak durumlarda, hemodinamik profilin invazif belirlenmesi, tedavi hedefinin daha detaylı açıklanmasında faydalı olabilir.

Hasta umut edildiği gibi tedaviye cevap vermiyorsa ve diürez sırasında ciddi hipotansiyon veya renal disfonksiyon gelişmişse tekrar değerlendirilmelidir; sağ ve sol dolum basınç oranını beklenenden yüksek olabilir, veya mevcut intrensek vazodilatasyona dışardan eklenen vazodilatörler ile aşırı vazodilatasyon gelişebileceğinden hipotansif hasta yeniden değerlendirilmelidir.

"Islak ve soğuk" hastanın hipervolemiye bağlı volüm depolarını belirleyebilen klinik işaretler ile birlikte

Hemodinamik Profillerin Tedavisi**Vazodilatörler**

- Natriüretik peptidler
- Nitroprussid
- Nitrogliserin

Inotropikler

- Dobutamin
- Milrinon
- Levosimendan

ŞEKİL 3. İKKY hastalarında başlangıç tedavisinin kavranmasında hemodinamik profiller nasıl kullanılmalı. "Sıcak ve nemli" hastalar (Profil B) genellikle kompleks girişimsiz "kurutulur" "Soğuk ve nemli" hastalar (Profil C) kurutulmadan, "ısıtan" diğer tedavilerin ilave edilmesine ihtiyaç duyar (*European Journal of Heart Failure* 2005;7: 323-31).

(sistemik ve pulmoner konjesyonun bulguları), başlangıçtaki diürezden sonra sürekli hemodinamik izlemesi (juguler dolgunluk, sistolik kan basıncı, kalp hızı ve 24 saatlik idrar miktarı ve sıvı dengesi ile) faydalı olabilir; oral tedavi planlanmışsa hastanın volüm durumu ve periferik direncin eşzamanlı ayarlanmasını sağlar. Hasta oral tedavi üstünde iken (gerekilyorsa hemodinamik izleme kılavuzluğunda), oral tedavide azaltmaya teşebbüs edilinceye kadar "intravenöz inotropik infüzyonlara bağımlı" olduğu düşünülmemelidir.

Optimal sıvı durumu bir defa sağlanınca, bu denge nin korunulmasına gayret edilmelidir. Hasta diüretikler ile rutin veya geçici artırılan diürez ile günlük olarak ağırlığı tartılarak takip edilmelidir.

Sıklıkla tavsiye edilen; iki misli kulp- diüretik dozu, metolazon veya başka bir tiyazid'in kulp-diüretiğine eklenmesidir. Furosemid dozu günde 200 mg'ı aşmışsa, diğer bir kulp- diüretiği Torsemid değiştirilmesi faydalı olabilir. Torsemidin gastrointestinal absorpsiyon ve biyoyararlılığı daha iyidir, özellikle bazı sağ kalp yetersizliği hastalarında diüzeze katkı sağlayabilir.

Tuz kısıtlaması genellikle günde 2 gram ile sınırlı olup, daha düşük düzeyler, nadiren uygulanabilse dahi, iyi motive olmuş hastalarda mantıklı ve faydalı olabilir.

Yüksek diüretik dozunun sürdürülmesine rağmen hastada tekrarlayan sıvı retansiyonu epizodları oluyorsa; sıvı alımının kısıtlanması tedaviye yardımcı olabilir. Sıvı alımının genellikle günde 2 litre olarak sınırlandırılması makul ve yeterlidir. Sıklıkla ilk 4-6 haftada

hastada sıvı kısıtlanmasının uygulanması çok güç olabilir, bundan dolayı sıvı dengesinin daha düşük düzeylerde yeniden dengelenmesi değerlendirilmelidir; sıvı alımının günde 2 litre olarak kısıtlanması başarılabılır bulunmuştur.

Ömürboyu günde bir galonun üzerinde (yaklaşık 4 litre) aşırı sıvı alan bazı hastaların, sıvı tüketimin yeniden ayarlanmasına hastane de yatırılarak yardımcı olunmalıdır.

Kardiyorenal Sendrom

Kardiyorenal sendromun gelişmesi, ilerlemiş KY popülasyonunda refrakter konjestif semptomların en sık sebebidir. Şayet hasta ağır semptomlar gelişmeden önce uzun yaşamışsa, kronik azalmış böbrek perfüzyonunun dolaylı böbrek fonksiyonu giderek bozulmuştur.

- Kardiyorenal sendrom; “**sürekli yükselmiş dolaşım volumu ve konjesyon semptomlarına rağmen diürez sırasında renal fonksiyonun kötüleşmesi**” olarak tarif edilebilir. Bu patoloji, altta yatan böbrek disfonksiyonu olan yaşlı hastalarda ve sıvı retansiyonunun uzun süre devam etmesi durumunda daha kolay meydana gelir.

Kreatinin’in mutlak veya orantısal yükselişi ile tanımlandığında; kardiyorenal sendrom hastaneye yatırılan hastaların %25’den fazlasında saptanmıştır (Bölüm 1.2, 2.1, 3.1).

Bir zamanlar, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi aşırı diürez sonucunda kalp debisinin düşmesine bağlanmıştı, halbuki bu hastalarda dolum basınçları belirgin olarak yüksek olup, kalp debisi ise diürez öncesine göre belirgin düşmemiştir.

Kardiyorenal etkileşim komplekstir; patofizyolojik mekanizmalar vazodilatör ve vazokonstriktör hormonlar arasındaki dengenin değişmesi ve kronik şişmiş kalp boşluklarından kalkan direk nöral girişi kapsar. Kreatinin ve BUN düzeylerinde küçük yükselişler dahi, hastanın yaşamını, konjesyon ve yüksek ölüm riskinden uzak kalarak sürdürmesini düşük olasılıkla öngörür.

- Daha ileri evrelerdeki, hastalarda, böbrek fonksiyonunun progressif kötüleşmesini önleyen ve buna eşlik eden tekrarlayan KY semptomlarını hafifleten “**terapetik diürez düzeyi**” bilinmemektedir.

Diüretiklerin kesilmesi veya azaltılması karşılığında konjestif semptomlar kötüleşirken böbrek fonksiyonu genellikle düzelir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörlerinde kesilmesi gerekebilir (en son seçenek olarak düşünülmelidir, Bölüm 1.2 ve 2.1). İnatçı hipotansiyon sistolik kan basıncının optimal düzeyde sürdürülmesi için KY’de kullanılan diğer ilaçların kesilmesine de neden olabilir.

- Kardiyorenal sendromda, Natriüretik peptidin akut veya intermitan verilmesi araştırılmaktadır. İv İn-

ropikler düşünülebilir (özellikle renal-dozda dopamin ve inotropik-dozda dobutamin). Kan basıncı yeterli düzeyde olan hastalarda kronik dializ düşünülebilir.

Kardiyo Renal Sendromda Stratejilerimizin veya Taktiklerimizin Değişmesi Gerekliyor mu?:

JACC 2009;53:597-99

JACC 2009;53: 589-9

Kardiyak performans ve böbrek fonksiyonu arasında diskordan geleneksel KY görüşüne karşıdır, böbrek yetersizliği genellikle kötü öne-akımı veya aşırı diürezin sebep olduğu böbreğin hipoperfüzyonunu gösterir. Bunun yerine gittikçe çoğalan kanıtlara göre hipervoleminin kendisinin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

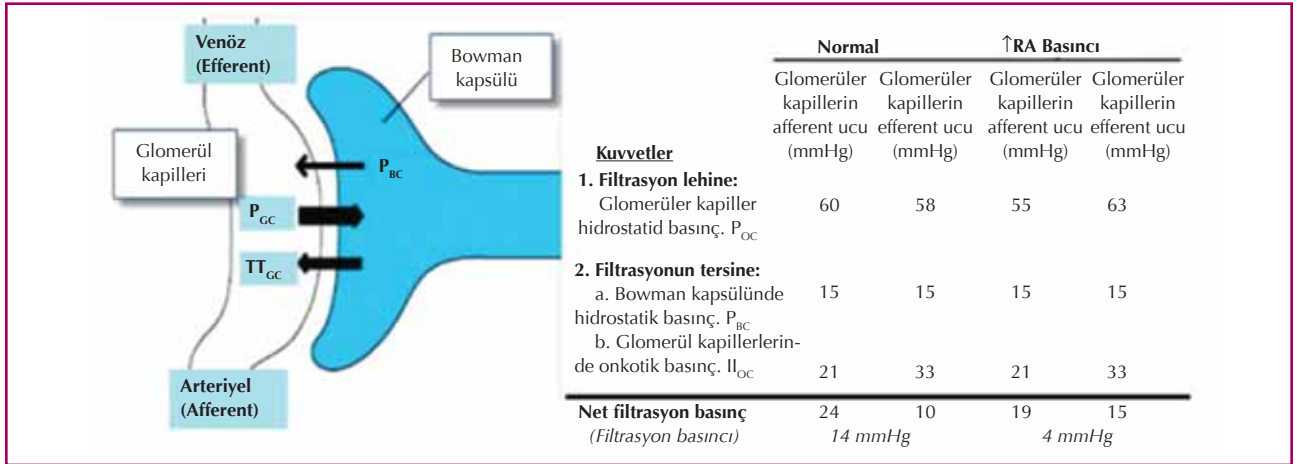
Bilindiği gibi kan volumu pulmoner klapiller uç basıncı (PKUB) ile yakından ilişkilidir; 1 yıldaki ölüm riski veya acil transplantasyonu bağımsız olarak öngörmektedir. Herikisi de hipervolemik hastalarda daha yüksektir.

- Akut dekompanse KY’de gözlemsel veriler, hastaneden çıkış öncesi PKUB’de <16 mmHg’ye düşüş ve tersine Kİ’de yükselme 2 yıldaki yaşam beklentisini düzeltmiştir (artırmış).
- İlginç olarak, hastaneye girişte yükselmiş CVP (santral venöz basınç) ve hastanede yetersiz CVP düşüşü böbrek fonksiyonunun kötüleşmesinin (KBF; kötüleşmiş böbrek fonksiyonu) en güçlü belirleyicisi bulunmuştur. Aksine girişte bozulmuş Kİ ve yoğun tedavi ile Kİ’de düzelmenin KBF’ye küçük olsa dahi etkisi olmuştur.

Bu ilgi çekici gözlemler, güncel ADKY tedavileri ile ilgili sorulara neden olmuştur, örneğin; Kİ yükselene veya idame ettirilinceye kadar kalp dolum basınçlarının düşürülmesi gibi.

- **Renal fonksiyonu kötüleşmesine sebep olan venöz konjesyonun mekanizması nedir, tek başına güçlü diürez sıklıkla neden etkisizdir?:** Normal olarak total plazma volumunun %85’i venöz dolaşımında ikamet eder, sadece %15’i arteriyel dolaşımı sürdürür. Böylece, renal sodyum ve su atılımının regülasyonu ve böylece sıvı homeostazı, daha küçük arteriyel dolaşım tarafından ayarlanır; vucut sıvılarındaki küçük değişikliklere cevap vererek, vucudun vital organlarının perfüzyonundan sorumludur.

Kalp yetersizliği sonucunda Kİ düşmüş ve intra-arteriyel kan volumu artmış olduğundan; arteriyel hipovolemi aort kemerinde ve koroner sinüsteki yüksek basınç reseptörlerini aktive ederek, santral sinir sistemine giden afferent parasempatik sinyallerin tonik inhibisyonunu azaltır ve sempatik afferent tonusu ile sonradan



ŞEKİL 4. Glomerüler net filtrasyon basıncına konjesyonun etkisi. Normal hemodinamikler ve yükselmiş sağ atriyum basıncı (RA) ve konjesyonlu hastalarda glomerül kapillerlerde efferent ve afferent basınçlar. P_{BC} : Bowman kapsülü hidrostatik basıncı. Π_{OC} : Glomerül hidrostatik basıncı. (JACC 2009;53: e597-99).

RAAS aktivasyonunu ve non-ozmotik AVP (arginin vazopressin) salımını artırır (Bölüm 1.4).

Böbrekte yükselmiş anjiyotensin-II (A -II) renal efferent arteriolar vazokonstriksiyona sebep olur, sonucunda böbrek kan akımı düşürülür ve filtrasyon fraksiyonu yükselir.

Renal sinir uyarılması ile birlikte, artmış peritübüler kapiller onkotik basınç ve düşmüş peritübüler kapiller ozmotik basınç proksimal tübülüste sodyum reabsorpsiyonunu artırır.

A -II, bir de sodyum- karbonat taşıyıcılarını aktive ederek ve apikal sodyum-hidrojen değiştiricileri aktive ederek, direk olarak proksimal sodyum reabsorpsiyonunu uyarır.

Son olarak A -II, distal nefronlarda sodyum reabsorpsiyonunu yükselten aldosteron sekresyonunu artırır.

Önemli olarak, artmış proksimal sodyum reabsorpsiyonu, distal tübüllüslere sodyum ve su dağıtımını azaltır; makula densa hücrelerini uyararak renin sentezini artırır, böylece nörohormonal aktivasyonu daha da şiddetlendirir. Artmış renal sodyum ve su reabsorpsiyonu ağırlıklı olarak kapasitan venöz dolaşımı doldurur, CVP ve atriyal basınçlar yükselir.

- Normalde atriyal basınçların yükselmesi; AVP (arginin vazopressin) salımını baskılar ve diürezi artırır, renal sempatik tonusu düşürür ve natriüretik peptid sekresyonunu şiddetlendirir. KY hastasında, bu atriyal-renal refleksi nörohormonal aktivasyona yenik düşmüştür, kanıtları; yükselmiş atriyal basınçlara rağmen inatçı sodyum ve su retansiyonudur. Venöz konjesyonun renal venlere iletilmesi ile GFR daha da düşer (Şekil 4).
- Yükselmiş renal venöz basıncının, azalmış böbrek kan akımının, idrar akımı ve idrarda sodyum klorid atılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu anormal-

likler renal venöz basıncın düşürülmesi ile geriye döndürülebilir.

ADKY (Akut dekompanse KY) hastalarında asit ve visceral ödeme bağlı yükselmiş intra-abdominal basınç renal disfonksiyonunun ciddiyeti ile korele bulunmuştur ve intra-abdominal basıncın düşürülmesi renal fonksiyonu düzeltmiştir. **ESCAPE çalışması**'da, bazal renal fonksiyon ile hemodinamik değişkenlerden sadece sağ atriyum basıncı korelasyon göstermiştir; mortalite ve hastaneye yatışın bağımsız öngörenidir.

- Bu hastalarda dolun basınçlarının düşürülmesi uygun tedavidir, bu hedefi sağlayan diüretik taktiklerinden en çok güvenileni, renal fonksiyon ve sonuçlarını kritik olarak etkileyebildir (kulp-diüretiği). Makula densa yakınındaki kalın çıkan Henle-kulpu bacağına etki eden kulp-diüretikleri, makula densada sodyum klorid alımını bloke eder, bu etki sodyum ve su dengesi üzerindeki etkilerinden herhangi birisinden bağımsızdır, bu suretle RAAS'ı uyarır (bakınız Bölüm 1.2). Bu npatofizyoloji, ADKY'de kullanılan diüretiklerin prognoz üzerindeki ters etkilerini gösterir.
- Diğer yaklaşımlardan **ultrafiltrasyon** gibi alternatif tedavilerle sıvı uzaklaştırılması sırasında; interstisyel sıvı mobilizasyon hızı 14-15 ml/dk'yı aşmamalı, RAAS'ın daha fazla aktivasyonu önlenmelidir; böylece izotonik-ultrafiltrasyon ile diüretiklerin neden olduğu hipotonik-diüreze göre aynı miktarda sıvı volumu ile daha fazla sodyum boşaltılabilir (bakınız Bölüm 2.1).

ADKY olarak tanımlanan hastalarda tekrar hastaneye yatış ve ölüm riski artmıştır. Tek ADKY epizodundan sonra dahi prognoz kötüdür, ADKY'nin altta yatan kalp hastalığının progresyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir.

TABLO 1. Kardiorenal sendrom sınıflaması**Tip I: Akut kardiorenal sendrom:**

Kalp fonksiyonunun akut olarak kötüleşmesi (kardiyojenik şok veya akut dekompanse KY) akut böbrek hasarına neden olur.

Tip II: Kronik kardiorenal sendrom.

Kalp fonksiyonunun kronik anormallikleri (kronik KY gibi) kronik ve muhtemelen kalıcı böbrek hastalığına sebep olur.

Tip III: Akut Renokardiyak sendrom.

Renal fonksiyonunun birdenbire kötüleşmesi (akut böbrek iskemisi veya glomerülo nefrit) kardiyak bozulmaya sebep olur (KY, aritmi, iske mi gibi).

Tip IV: Kronik Renokardiyak sendrom.

Kronik böbrek hastalığı (glomerüler veya interstisyel hastalık) Azalmış kardiyak fonksiyon, kardiyak hipertrofi gelişimi ve/veya kötü kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına katkı sağlar.

Tip V: Sekonder Kardiorenal sendrom.

Sistemik durumlar (diabetes mellitus, sepsis) kardiyak ve böbrek disfonksiyonunun her ikisine de neden olur.

(JACC 2009; 53: 597-9)

Hipervolemi miyokardiyal ödem ile ilişkili olabilir, her ikisi de birlikte; RAAS aktivasyonu, inflamatuvar sitokinler, nitrik oksit regülasyonu, oksidatif ve mekanik stresler, ve inotropoların neden olduğu artmış miyokardiyal oksijen tüketimini artırarak veya tetikleyerek; miyokardiyal hasar ve miyosit ölümüne götüren “*mükemmel fırtına*”yı yaratır.

ADKY ile komplike olmuş (iç içe bulunan) patolojik olaylar; renal perfüzyon, oksijen sunumu, GFR ve natriüretik peptid cevabında daha fazla azalmaya neden olarak akut renal hasara yol açabilir.

- Gerçekten, renal disfonksiyon KY’li hastada sistolik fonksiyon düşün düşmesi veya korunmuş olsun olmasın en güçlü kötü prognoz öngörenidir.

Sistemik hastalığın sonucunda böbrek ve kalp disfonksiyonun eşzamanlı oluşup oluşmadığına göre **Tablo 1’de** belirtildiği gibi, kardiorenal sendrom her iki organın primer veya sekonder olarak bozulmasına göre sınıflandırılır.

İKKY’de Ayaktan Hasta Rejimi

Her hastada en kısıtlayıcı semptomun belirlenmesi önemlidir. Bu hedeflerin hiyerarşisi klinik semptomatik rahatlık, aktivite artışı ve sağ kalım ile ilgilidir.

Bu hedeflere göre tedavi hastaya göre bireyselleştirilmelidir: (1) Sıvı dengesinin sağlanması.

(2) ACEİ ve Beta-bloker tedaviler KY ilerlemiş olsa dahi tedavinin köşetaşıdır, fakat özel hastalarda rolle-

ri gerekirse yeniden değerlendirilmelidir. Bu ilaçların, hastalığın progresyonu ve yaşam beklentisini etkilediği açıkça gösterilmiştir. Fakat ilaçların güncel semptomlara faydasını göstermek güçtür.

- Hafif-orta KY’de tedavinin amacı, hastaneye yatış ile ölçülen hastalığın progresyonunu azaltmaktır.
- Hastalık daha ilerleyince hedef olarak semptomların azaltılması ağırlıkta gelir. Semptomları azaltan veya fonksiyonel kapasiteyi düzelteren tedavi, şayet semptom ve fonksiyonel bozulma çok ağır ise, sağkalımı da uzatmaz.

Sempatik sinir sisteminin inhibisyonu, hemodinamik kötüleşme ile de ilgili KY progresyonunun yavaşlamasına yardım eder.

Daha ilerlemiş KY hastalarında belirgin artmış sempatik sistemin aktivasyonu, büyük olasılıkla klinik dekompanseasyondan sorumludur. Bu hastalar görünüşte oldukça stabil olup, hafifçe yükselmiş dolum basınçları ve düşmüş kalp debisini kolaylıkla tolere edebilirler.

- Dinlenimde konjesyonun kanıtları olan hastalara Bb ajanlar başlanmamalı veya dozları yükseltilmemelidir, bununla birlikte stabil Bb dozunu önceden tolere edebilen hastalarda şayet diürez etkili ise tedavi sürdürülmelidir. Dinlenimde bozulmuş perfüzyonun kanıtları olanlarda perfüzyon yeniden sağlana kadar Bb’ler durdurulmalı veya azaltılmalıdır.

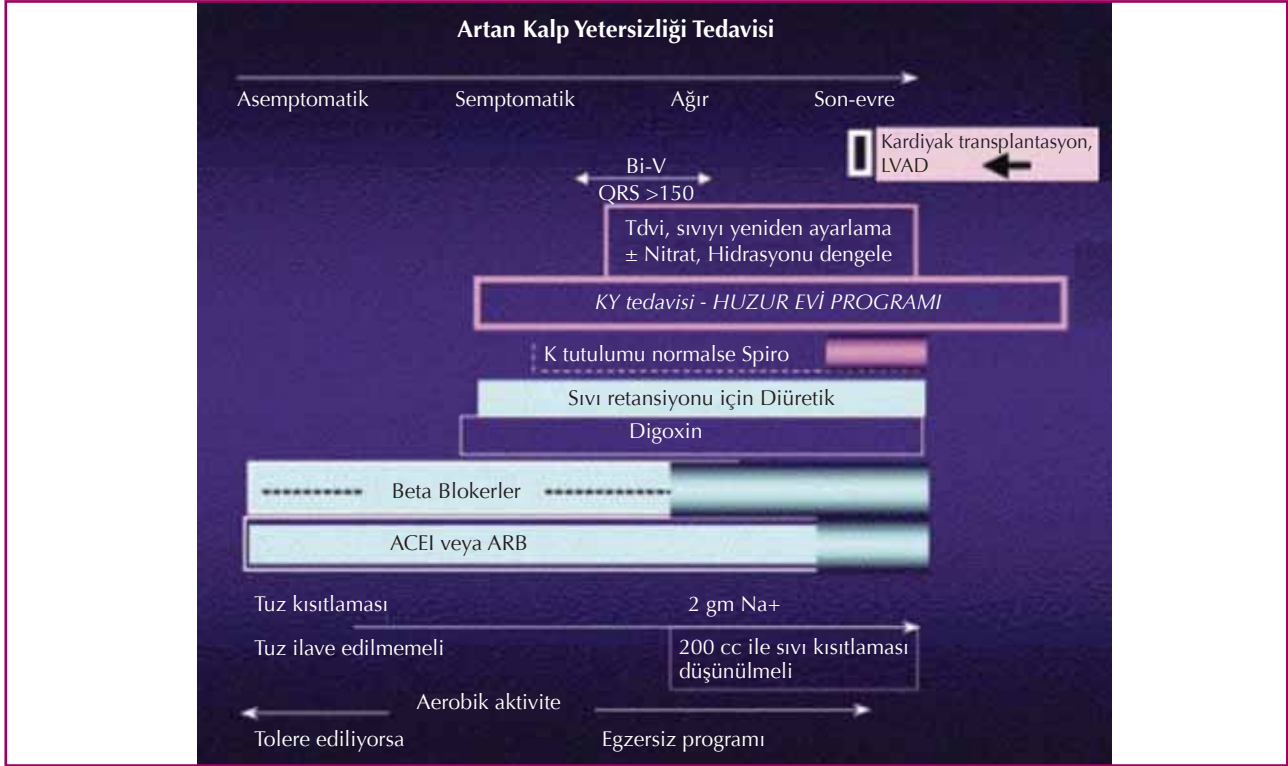
Bununla birlikte, bazı hastalarda Bb tedavi başlandığında ACEİ’lerin dozunun düşürülmesi ve/veya diüretiklerin hafifce artırılması gerekebilir.

Bb’yi tolere edenlerde, bu ilaçların dozu hafif hastalığı olanlara göre daha küçük miktarlarda ve daha az sıklıkta artırılmalıdır.

İlk önce yorgunluk, uyku hali ve insiyatifin eksikliği, Bb tedavinin başlanma ve dozunun artırılması sırasında sık olup, her doz değişikliğinden sonra ilk 6 hafta içerisinde genellikle bu şikayetler çözülür. İlaçları tolere edebilen hastalarda, tedavinin sonraki faydası; yaşam beklentisinin uzaması, remodelingin geriye döndürülmesi ve hemodinamik parametrelerin düzelmesi ile kanıtlanır.

Bazı hastalar kan basıncı, kalp hızı, ve böbrek fonksiyonu yönünden ilaçları tolere edebilirler, bununla birlikte inatçı yorgunluk ve uyuşukluk, bitkinlik yaşam kalitesini bozabilir. Kardiyak rezervi bozulan hastalarda da Bb’ler ile kendini iyi hisseden hastalardaki gibi benzer fayda elde edilebilir.

İlerlemiş KY hastalarında Bb’lerin yan etkileri açıkça görüldüğünde, tedavinin hedefleri yeniden gözden geçirilmelidir. Bu durumda ilacın dozu çalışma kriterine göre “**tolere edilebilen**” dozun altına düşürülmesi uygundur, nadir de olsa Bb tamamen kesilmesi gerekebilir. Bb’lerin agresif ve yakından izlendiği Klinik KY pratiğinde, hastaların yaklaşık %30’da Bb tedaviye intolerans gösterilmiştir.



ŞEKİL 5. Kalp yetersizliği; semptomatik durumunun progresyonu. Sağdan öbür tarafa yayılan çubuklar, bu kabul edilen tedavilerin ilerlemiş hastalığı olan bazı hastalarda da tolere edilebildiğini gösterir. Bi-V: CRT; kardiyak resenkronizasyon tedavisi, iki-ventriküler pacemaker. (European Journal of Heart Failure 2005;7:323-31).

Benzer düşünceler ACEİ'ler için de uygulanmıştır, bununla birlikte ACEİ'ler genellikle hastalığın sonraki seyrine kadar tolere edilebilir (Şekil 5). Progressif böbrek disfonksiyonu ve semptomatik hipotansiyon gelişmesi önceden bu tedavileri iyi tolere edenlerde ilaçların kesilmesine neden olabilir. Bu hastalarda ARB'lerin kullanımı da muhtemelen kısıtlıdır.

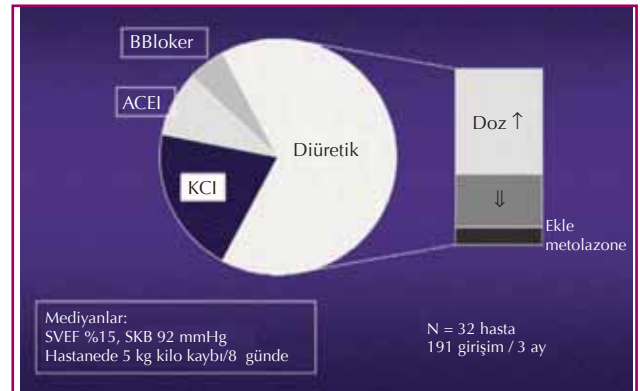
Günümüzde hipotansiyon ve böbrek disfonksiyonunda ACEİ'lerin ne zaman azaltılması ve kesilmesi gerektiğini gösteren veri yoktur. Ancak, ACEİ'lerin kötü sistemik dolaşım-renal fonksiyon markerleri (hipotansiyon, yükselmiş kreatinin düzeyi) gelişen hastalarda kullanımı ile prognoz zaten çok kötüdür, mortalite 1 yılda %50'nin üzerindedir.

Spironolakton ağır KY'de hastaneye yatış ve mortaliteyi %35 düşürmüştür (bu hastalarda plasebo ile yıllık mortalite >%20'dir). Standart tedaviye eklenmesi normal potasyum tutulumu olanlarda kuvvetle düşünülmelidir.

Serum kreatinin >2.0 mg/dl olanlarda veya potasyum replasmanı gerekmeyen yüksek doz diüretikler spironolakton tedavisi sırasında daha yüksek hiperkalemi riski taşımazlar.

Tedavi başlandığında, klinik stabilizasyondan sonra hastanın böbrek fonksiyonu ve potasyum düzeyi ya-

kından izlenmelidir; özellikle renal fonksiyon ve volum durumunun değişmesi durumunda (örneğin, gastroenterit epizodu sırasında) sonradan hiperkalemi gelişebilir. Klinik pratikte, hayati-tehlikesi olan hiperkaleminin gelişme olasılığı %20'nin üzerinde bildirilmiştir.



ŞEKİL 6. İlerlemiş kalp yetersizliği programında tedavi ile ilgili yapılan girişimler. 32 hastada kalp yetersizliği ile yatıştan sonra 3 ayda 191 müdahale: İlerlemiş hastalık, medyan SVEF ve sistolik kan basıncı ile işaret edilmiştir. Girişimlerin çoğu diüretik dozu ile ilgilidir: Potasyum (KCI), ACEİ, ARB dozlarında az düzenleme yapılmıştır (European Journal of Heart Failure 2005;7:323-31).

Egzersiz dispnesinin inatçı semptomları olan hastalarda nitrat tedavisinin diğer tedavilere eklenmesi veya ACEİ tolere edemeyenlere verilmesi faydalı olabilir. Nitratlar çok etkili (vazodilatör) tekli ajanlardır; bunlar egzersiz kapasitesini düzeltmiş, remodelinge ise faydalı etkileri bulunmuştur.

Nitrat tedavisinin semptomları diğer vazodilatörlerin herhangi birisinden daha fazla düzeltilebildiğine dair genel şüphe vardır. İnatçı hipertansiyon veya vazokonstriksiyon bulunan hastalarda nitratlar gibi Hidralazin de ACEİ'lere eklenebilir, genellikle tek tedavi (monoterapi) olarak verilmez, buna rağmen ACEİ ve nitratları tolere edemeyenlerde hidralazin kullanılabilir.

Düzenli egzersizin de KY sonuçlarına faydalı olduğu görülmüştür.

Düzenli egzersiz hastaneye yatış ve ölümün heriklisini de azaltmıştır. Bu etkinin anlamı; egzersiz eğitimi bazal sempatik stimülasyonu azaltır.

Bununla birlikte Nörohormonal inhibisyonun medikal rejimine (ACEİ/ARB, Bb, spironolakton tedavileri) göre egzersiz tedavisine az değer verilmektedir (devamlı hasta eğitimi önemlidir).

Kalp yetersizliği tedavisinin faydası, her bireysel medikal tedavi ile hastaneye yatışın azalması ve yaşam kalitesinin düzelmesidir. İlerlemiş KY'de hasta ile temas sıklığı, hem rutin hem de düzenli hasta-kabul edilme sıklığı (ve hastaneye yatış), çok yüksek olduğundan bu sorun özelleştirilmiş hemşireler ("*KY hemşiresi*") ile üstesinden gelinebilir.

Yoğun medikal tedavi indikasyonu olan hastalar gibi, ilk hastaneye yatışından çıkarıldıktan sonra, refrakter semptomlar ile KY programına gönderilen de hastaneden çıkıştan sonraki 3 ayda hastabaşına ortalama 7 arama ve 2 klinik ziyaret yapılmıştır, bunların çoğunda hasta tedavileri yeniden düzenlenmiştir, (*European Journal of Heart Failure* 2005;7: 323-331). Bu dönemde ACEİ ve Bb tedavilerde bazı ayarlamalar yapılmıştır; diüretik tedavisinde %80 değişme olmuştur; hasta başına ortalama 3 doz değişikliği. Tedavi değişiklikleri sık görülenler, hastalığın halen aktif olduğu popülasyondur (uzamış anstabil süreç) (**Şekil 6**).

Resenkronizasyon için Uyarı-Verme (Pacing)

KY ilerledikçe ventriküller daha fazla a büyümekte ve ileti daha çok bozulmaktadır. Septum ve posterolateral SV duvarı arasındaki aktivasyon gecikmesi kontraksiyon etkinliğini azaltır ve fonksiyonel mitral regürjitasyonunu şiddetlendirir (Bölüm 1.7). İlerlemiş KY hastalarının %25-40'da QRS süresi 120 ms üzerinde bulunabilir. İskemik ve noniskemik kardiyomiyopatide en sık ileti anormallliği sol dal bloğudur, birçok ileti anormallği de atipiktir.

Geniş QRS kompleksli hastalarda teknoloji heriki ventriküle de transvenöz yolla uyarı-verme (pacing) kateterinin yerleştirilmesine imkan sağlamıştır (bakınız Bölüm 1.7).

Bu tedavi, transplantasyona giden hastaların yarısından fazlasında klinik düzelme sağlayarak kanıtlanmıştır. KY'de faydası net olarak gösterilmiştir; semptomlar, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde beklendiği gibi iyileşme gösterilmiştir.

- Bireysel olarak hastalarda büyük düzelme bildirilmiştir. İyileşme: KY'nin semptomatik düzeyinin NYHA sınıfı -III ve -IV'den sınıf -II ve -III'e doğru gerilemesidir. Bu tip elektriki-tedavi ile kan basıncının sıklıkla 10- 15 mmHg yükseldiği saptanmıştır, böylece nörohormonal antagonistlerin daha yüksek dozlarda kullanımını sağlayabilir.

Non-invazif görüntüleme (EKG, Eko) ile ölçülen ve belirgin inter-ventriküler dissenkronisi olanda fayda en fazladır, fakat bunun nasıl ölçülmesine dair henüz net bir fikir birliği yoktur (bakınız Bölüm 1.9). Geniş QRS her zaman belirgin dissenkroni anlamına gelmez, ve nadiren bazı hastalarda QRS ciddi derecede uzamadan ağır dissenkroni bulunabilir.

- Bununla birlikte, günümüzde uzamış QRS, biventriküler uyarı-verme (pacing) düşünülen hastalarda en elverişli tanımlayıcıdır. Uzamış QRS için spesifik interval >120 veya 130 ms'dir, fakat semptomatik düzelme genellikle median QRS süresi 150-170 aralığında gösterilmiştir.

Egzersiz ile erken semptomları olan (NYHA sınıfı ileri evrede) ayakta takip edilen hastalarda çok tipik olarak faydası gösterilmiştir. Biventriküler pacing ile birçok hasta transplantasyon listesinden çıkabilmiştir.

- Genel görüş, dinlenimde ciddi semptomları bulunan hastaların CRT'den fayda bulması olanaksızdır, özellikle bunlar düşük debi durumunda veya devamlı inotropik infüzyona gerek duyuyorsa. Resenkronizasyon "*kurtarıcı tedavi*" değildir.

Transplantasyon Tedavilerinin Minör Rolü

Günümüzde transplantasyon, 10 yılda sağkalımı (yaşam beklentisi) ve iyi yaşam kalitesini alıcılarda %50 artırmaktadır (bakınız Bölüm 1.8). Fakat, transplantasyona verilen ilerlemiş KY hastaları için verici sayısı kısıtlıdır, %2'den azdır.

Birçok mekanik yardımcı cihazlar, transplantasyon beklerken kötüleşen hastalarda standart tedavi olarak kabul edilmiştir (bakınız Bölüm 1.8).

Günümüzde SV yardımcı cihaz (LVAD) ile bir yılda sağkalım %50 bildirilmiştir. Bu tedavi modeline uygun aday hastalar; medikal tedavi ile umulan bir yıllık mortalitesi %50'yi aşanlardır.

LVAD kalıcı veya transplantasyon bekleyen seçilmiş hastalarda "*destinasyon*" tedavisi olarak ABD'de onaylanmıştır (hedefe ulaşma tedavisi, transplantasyon beklerken gibi).

Hastalık ciddiyetini gösteren ilk kriterler aşağıda gösterilmiştir.

“Destinasyon” tedavisini belirleme kriterleri (1 Ekim 2003):

(*European Heart Journal* 2005;7: 323-31).

- En az 90 gündür sınıf IV KY semptomları.
- Medikal tedaviye cevabı yetersiz olanlar
- SVEF <%25.
- Zirve egzersiz $VO_2 < 12 \text{ ml/kg/dk}$.
- veya,
- Semptomatik hipotansiyon veya konjesyonun kötüleşmesine bağlı devamlı iv inotropik gerekenler.

Hastalık ciddiyetinin ilk kriteri yukarıda gösterilmiştir. KY cetvellerinde yaşam kalitesi sınıf II ve III arasında tanımlanmıştır; diğer kısıtlamalar; cihazın sesinin algılanması, abdominal rahatsızlık ve cihazın yetersizliğinden korkmak. Teknolojik gelişmeler hem sağ kalımı hem de konforu düzeltmiştir. Ancak bu cihazların eğermen tedavi modeli durumuna geçeceği olasılığı düşüktür.

IV Devamlı İnotropik İnfüzyonlar-

“son tedaviye kadar” ...:

Dopamin dobutamin veya daha az milrinonla ile iv. inotropik tedaviler, spesifik sonlanma noktasına ulaşana kadar sıklıkla geçici destek maksadı ile başlanmaktadır. Bu popülasyonda gereklilik kalp debisini düzelterek ve renal perfüzyonu artırarak diürezis uyarmak için başlanmaktadır. Bu stratejiler ile konjestif durum bir defa çözüldükten sonra, inotropik tedavinin devam edilmesine gerek duyulmadan klinik ve hemodinamik stabilitenin yeniden kazanılacağı umut edilmektedir.

PostMI stunning, VT veya bazı nonkardiyak (pnömoni, gastroenterit veya yakında geçirilmiş cerrahi gibi) durumlar düzelene kadar destek verilebilir. Uzun süreli kullanılan major iv inotropik tedavi transplantasyona kadardır. Nadiren evde ölüme kadar semptomları hafifletici olarak da kullanılabilir.

İntravenöz inotropik infüzyonların kullanım prevalansı artmıştır, semptomatik hipotansiyon ve tekrarlayan konjesyonu önleyebilmesi veya böbrek disfonksiyonuna neden olmamasından dolayı bu tedavilerden vaz geçilemeyebilir.

IV İntravenöz inotropik tedavinin kronik santral kateter ile verilmesi için fikirbirliği yoktur; son-evre semptomlarının hafifletilmesinde, diğer tedaviler tedarik edilemiyorsa bu görüş mantıklı olabilir. iv inotropizm uygulanan hastaların 6 aylık mortalitesi nadiren %50 civarındadır.

- Bu tedavi “yaşamı-uzatan” olarak düşünülmemelidir, aksine yaşamı kısaltabilir de (oral inotropik tedavi ile iv. tedaviye göre daha az bozulmuş KY hastalarındaki gibi; yüksek aritmojenik potansiyeli).

KY’de Yaşam-Sonu Bakımı

20 sene önce KY hastaları hastalık ilerleyince aniden ölmekteydi, bundan dolayı NYHA sınıf -IV semptomlar-

dan muzdarip az sayıda yaşayan hasta vardı. Şimdilerde aniden ölen KY hastalarının sayısı azalmıştır, dolayısı ile eskiye göre daha fazla hasta son-evre hemodinamik dekompanseasyondan ölmektedir, son ile karşı karşıya gelen bu hastalara ve ailelerine, hastaların konforlarına yardım etmek için gittikçe artan gayret gösterilmektedir.

Hastalar ve yakınları kansere kıyasla, KY ile ölümün yakın olduğu olasılığını kabul etmekte zorlanmaktadır; bunun nedeni, terminal KY’de bile oldukça geniş bir spektrumda “...iyi ve kötü günlerin...” olmaya devam etmesidir. Bu hastalar her iyi güne “...olması yakın yazgılarının tersini söylüyor (iyileşme umudu)...” gibi bakırlar. KY’nin yaygın prevalansı ve acımasız prognozu ile ilgili, kansere göre daha az toplum eğitimi ve tanıtımı yapılmaktadır. Hastalığın prognozu ile ilgili tartışmalar öncelikle hastalığın progresyonuna yoğunlaştırılmalıdır.

Daha spesifik takip planları geliştirilmelidir; agresif rahatlatıcı tedaviler ve olası ölüm tiplerinin belirlenmesi ve yeniden hastaneye yatış ile ilgili, progressif böbrek disfonksiyonu için daha yoğun diüretik tedavi kullanımı (iv infüzyon veya çok yüksek dozlar) veya tedavinin kesilmesi veya tekrarlayan İCD şokları ile ilgili polarak ICD’nim inaktivasyonu (veya yüksek doz amidatron ilavesi gibi), huzur evine yatış gibi agresif ve konserve stratejiler uygulanabilir. Terminal evredeki hastalarda narkotiklerin faydası, ve uykusuzluk, kabızlık ve huzursuzluk da genel konulardır.

Amaç önceden bilgilendirilen kendisinin ve yakınlarının rızası alındıktan sonra hastanın son günlerini rahat ve huzurlu geçirebilmesidir.

ESC-2007 KY Kılavuzunda: İLERLEMİŞ KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

(*European Journal of Heart Failure* 2007;9: 684-694)

Kalp Yetersizliğinin Değişen Klinik Karakteristikleri

KY kötüleşen semptomlar, akut dekompanseasyona bağlı planlanmamış hastane yatışları, gelişen komplikasyonlar (atriyal aritmiler, renal disfonksiyon gibi) ve kısa yaşam süresi ile karakterize olup genellikle progressif bir hastalıktır.

Nörohormonal antagonistler bu progresyonu yavaşlatır (nadiren de önler), ölümü geciktirir ve hastane yatışını önler veya erteleyebilir. Bu ilaçları hasta semptomlarına etkileri iyi tanımlanmış olsa dahi fonksiyonel kapasiteye etkileri daha az inandırıcı bulunmuştur.

- İCD hafif KY’de ağır KY’ye kıyasla, ölümün büyük bölümünden sorumlu ani ölüm riskini azaltır.

TABLO 2. İKKY'nin Tanımlaması

1. KY'nin ağır semptomları ile; dinlenim ve/veya minimal eforda (NYHA III veya IV) dispne ve/veya yorgunluk.
2. Sıvı retansiyonu epizodları (pulmoner ve/veya sistemik konjesyon) ve/veya dinlenimde azalmış kalp debisi (periferik hipoperfüzyon).
3. *Aşağıdakilerden en az biri ile gösterilen ağır kardiyak disfonksiyonun objektif kanıtları:*
 - a. Düşük SVEF (<%30),
 - b. Kardiyak fonksiyonun ciddi anormalliği; doppler ekokardiyografi ile psödo-normal veya restriktif tipte mitral anulus giriş paterni.
 - c. Yüksek dolum basınçları (pulmoner arter kateterizasyonunda; ortalama PKUB >16 mmHg ve/veya ortalama sağ atriyum basıncı >12 mmHg).
 - d. Non-kardiyak sebeplerin yokluğunda yüksek BNP veya NT-ProBNP plazma düzeyleri.
4. *Aşağıdakiler ile gösterilen fonksiyonel kapasitede ciddi bozulma:*
 - a. Egzersiz yapamama,
 - b. 6-dakika yürüme mesafesi <700 m (≥75 yaşındakiler veya kadınlarda daha az).
 - c. Tepe VO₂ < 12- 14 ml/kg/dk.
5. Geçmiş 6 ayda ≥1 defa KY ile hastaneye yatış hikayesi.
6. "...kötü tolere edilene ve kontrindike olana kadar...", optimize edilmeye çalışılan diüretik, RAAS inhibitörleri, ve beta bloker tedaviye ve indikeyse CRT takılmasına rağmen; önceki tüm özelliklerin bulunması veya devam etmesi.

(European Journal of Heart Failure 2007;9: 684-694)

- Daha ağır semptomları olanlarda, yakın geçmişte ise CRT'nin semptomlar, mortalite ve morbiditede daha fazla düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Nörohormonal antagonistlerin, ICD ve CRT'nin faydalı etkilerine rağmen, birçok hasta sonuçta ilerlemiş evreye ilerlemektedir, bu hastaların karakteristikleri; yaşamı iddi derecede kısıtlayan semptomlar, belirgin hemodinamik bozulma, sık hastane yatışları ve yüksek mortalitedir.

Yaşamın uzatılması nörohumoral antagonistlerin direk etkileri ile sağlanabilmiştir, ancak bu ajanların faydalarının yanında bazı komplikasyonlara rehberlik ettiği görülmüştür (anemi ve renal disfonksiyon gibi), KY'de bu yan etkilerin sıklığına rağmen sağkalım uzatılabilmiş (başarılı) bu ilaçların yan etkileri hastalarda (daha uzun yaşayanlarda) giderek artmaktadır.

İlerlemiş kronik KY (İKKY) gelişen hastalar, ilave tedaviler gerektiren yeni bir KY popülasyonudur.

Büyüyen önemine rağmen, İKKY'nin optimal tedavisi ve karakteristikleri için bilinenler yeterli değildir.

İKKY'nin Tanımı

Tanımlaması: İKKY, etyolojisi ne olursa olsun, kronik, durum olarak tanımlanır fakat geriye-dönüşsüz olması gerekmez.

- Genellikle aşağıdaki **Tablo 2'**de gösterilen tüm özellikler ile karakteristiktir. KY'nin karşılaştırılan diğer sınıflamaları **Şekil 7'**de gösterilmiştir.

Önceki tanımlamalar ile karşılaştırılması: İKKY'nin ilk tanımlamasına göre, hastanın istirahat SVEF': <%30, NYHA sınıfı: III-IV veya zirve oksijen alımı (VO₂): <14 ml/kg/dk olması gerekir (1998, Adams ve Zannad).

Bu tanımlamanın ilavelerle (BNP düzeyleri gibi) güncelleştirilmesi gerektiğine inanılmaktadır.

KY'nin diğer klinik tabloları ile karşılaştırılması:

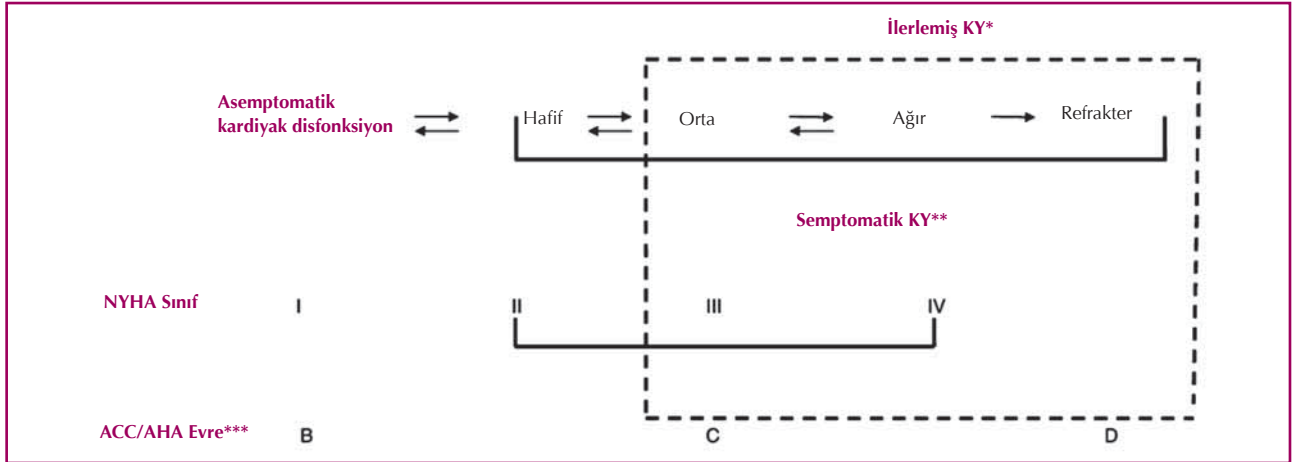
1. **Akut kalp yetersizliği:** akut kalp yetersizliği (AKY), İKKY'den oldukça daha geniş spektrumlu bir klinik durumdur. İKKY kronik sendromun bir evresi olarak sunulmaktadır. Oysa ki AKY, hastanın Kalp yetersizliği ile ilk prezentasyonu olabilir (şayet sebebi geri- dönüşlü ise bir tek AKY epizodu bile) veya kronik sendromun kötüleşmesine gönderme yapar.
2. **Refrakter KY:** Maksimal tedaviye rağmen dinlenimde semptomların bulunması olarak tanımlanmıştır (JACC 2005;46: 1116- 43). "**Evre -D KKY**" olarak da kabul edilmektedir (**Şekil 7**). Heriki kalp yetersizliği durumu da, yeni tedavilerin değerlendirildiği (mekanik yardımcı cihazlar, ultrafiltrasyon gibi) KY'nin ilerlemiş evresi olarak belirtilmektedir.
3. **Son-evre KY:** Oldukça ilerlemiş durumdur. Standart KY tedavileri ile düzelme mümkün değildir. Rahatlatıcı "ventriküle yardımcı sistemler" veya kalp transplantasyonu bunlarda indike olabilir. Bu durum belirli derecede geri-dönüşümü olabilen İKKY'den ayrılmalıdır.

İKKY'nin Klinik Karakteristikleri ve Teşhisi

Semptom ve bulgular

Birçok KY hastası ilk kez, belirgin volum yüklenmesi veya hatta akut pulmoner ödem gibi ağır semptom ve bulgular ile bulunabilir. Çok düşük SVEF'si de saptanabilir. Bu hastalarda genellikle geçmişte İKKY yoktur. Diüretikler ile tedavi, nörohormonal antagonistler (ACE İnhibitörleri, Beta-blokerler, aldosteron antagonistleri ve ARB'ler) ve bazı olgularda cihazlar çoğunlukla hastaların durumunu düzeltebilir, SVEF de yükselebilir. Oysa, İKKY tanımında önemli nokta; "*optimal tedaviye rağmen, ağır semptomlar, fonksiyonel kısıtlanma ve kardiyak disfonksiyonun sürekliliğidir*".

Optimal ilaç ve cihaz tedavisime rağmen sadece dinlenim ve minimal egzersizde semptomlu kalan hastalarda İKKY düşünülmalıdır.



ŞEKİL 7. İlerlemiş KY ve KY'nin diğer sınıflarının mukayesesi. *Tablo 2'de de görüldüğü gibi burada ilerlemiş ağır kardiyak disfonksiyonun kanıtları, sıvı retansiyonu/hipoperfüzyon ciddi derecede azalmış fonksiyonel kapasite ve KY'nin optimal farmakolojik tedaviler ve cihaz tedavisi ile 6 ay içinde hastaneye yatış tanımlanmıştır. **Bu belge kronik KY ile ilgilidir. ***KY riski yüksek, fakat KY semptomu yok.

Hastalar KY'nin doğal hikayesine göre genellikle zaman içerisinde bir yönde progressif kötüleşme ile hareket eder. (*European Journal of Heart Failure* 2007;9: 684-94).

Zamanla hastanın durumunun ilerlemesi ile “**optimal tedavinin ranımı**” değişebilir. Örneğin; başlangıçta NYHA sınıf –II'deki hastalarda spironolakton indike değildir. Fakat hasta NYHA sınıf –III'e ilerlediğinde şayet tolere edilebiliyorsa spironolakton kullanılmalıdır.

Renal disfonksiyon ve hipotansiyon gelişmesi yeni nörohormonal antagonistlerin tedaviye eklenmesini engellemekte, alınmakta olanların ise kesilmesini gerektirmektedir. Volum yüklenmesi ve klaybının önlenmesi için diüretik dozları değiştirilebilir ve sıklıkla ihtiyaca göre diüretiklerin yeniden dikkatle titre edilmesi gerekebilir.

Oral ve intravenöz diüretiklerin düzenli kontroller sırasında kombine edilmesi gerekebilir. Tedavinin dikkatle düzenlenmesi semptomlarda azalma ve konjesyonda ise rölatif olarak daha uzun sürede rahatlamayı sağlamaktadır. Bununla birlikte İKKKY hastası akut dekompanseasyon ile sıklıkla hastaneye yatırılmaktadır. Hastanın durumu ilerledikçe anemi, kardiyak kaşeksi (genel adale erimesi) ve böbrek yetersizliği gibi komorbid durumlar da gelişebilir.

Sistoliğe Karşı Diyastolik SV Disfonksiyonu

İKKKY teşhisi için ağır SV disfonksiyonunun önceden olması gerekir. Bununla birlikte akut KY ile hastaneye yatırılan hastaların %30-50'sinde SVEF'si korunmuş olabilir. Korunmuş SVEF'si olan hastaların SVEF'si düşük olanlara kıyasla tekrar hastaneye yatış oranı yüksek ve benzer, mortalitesi ise az daha düşüktür. Kötü sonuçların sebepleri komorbidlerinin yüksek prevalansı, ve normal SVEF'li bazı hastaların da İKKKY'e ilerleyebilmesidir. Bundan dolayı, semptomların non-kardiyak

ve miyokardiyal disfonksiyonunun geriye dönüşümlü sebeplerinin (iskemi, kapak hastalıkları gibi) dışlanması önemlidir. Teşhis her zaman yüksek SV dolum basınçları ile bunun biyomarkerleri yükselmiş plazma BNP veya NT-ProBNP düzeylerine veya Doppler-ekokardiyografik kriterlerine (diastolik fonksiyon ve/veya SV uzun-eksen fonksiyonuna; bakınız Tablo 1) dayandırılmalıdır (Bölüm 1.9).

Ekokardiyografik Değerlendirme

1. Sistolik disfonksiyon: Global SV hemodinamik pompası fonksiyonunun en basit indeksi SVEF'dir. Ancak, tekbaşına kullanıldığında, global sistolik disfonksiyonun yetersiz özetidir.

- Şayet SVEF'si normal ve SV volumları küçükse; hastada anlamlı SV relaksasyon anormallikleri, uzunlamasına fibril disfonksiyonu ve de ciddi heterojen anormallikler bulunabilir. İdeal olarak, ventriküler volum, tercihen sistol-sonu volumu ve vucut yüzeyi alanına indekslenmiş ekokardiyografik uzun-eksen değerleri birlikte bildirilmelidir (bakınız, Bölüm 1.9).
- Bazı hastalarda, SV uzun-aksının sistolik kısalmasının azalmasına rağmen global SV hemodinamik pompa fonksiyonu korunmuş (tanımı: SVEF $\geq$ %45-50) olabilir; azalmış SV uzun-eksen sistolik kısalmasına rağmen sferikliği ve radyal (ışınsal) sistolik fonksiyonunda artış birliktedir.
- Dolayısı ile SV sistolik fonksiyonun tam ekokardiyografik karakterizasyonu ideal olarak SV uzun-aks fonksiyon ölçümlerini de ihtiva etmelidir.

2. Diyastolik fonksiyon: SV dolumunun en basit değerlendirilmesi, mitral kapaktan erken diyastol ve atriyal dolum sırasında geçen akım hızı oranlarından sağlanır (*E/A oranı*).

Bu oran KY'de sol atriyal basıncın yükselmesi ile artar. Oran >1 olduğunda, sol atriyal basınç yükselmiştir, mitral giriş akımı "*psödonormal*" gibi tanımlanır. SV preloadunun düşürülmesi sonucunda *E/A* oranının ters dönüşü ile (<1) bu bulgu gerçek normal paternden ayırt edilebilir.

- Diyastolik disfonksiyonun diğer kriterleri; erken diyastolik mitral giriş akımının yavaşlama zamanıdır (*deceleration time: DT*). Diyastolik disfonksiyonun en ağır şekli restriktif dolumdur ve çok yüksek *EA* oranı (>2) ve kısa *DT* (<140 ms) ile karakterizedir. Bu akım şekli, özellikle preload düşürüldükten sonra devam ediyorsa kötü prognozun güvenilir öngörenidir.
- Diyastolik disfonksiyonun yeni kriterleri daha az volum bağımlı olduğundan, klinik pratikte teşhise yardımcıdır. *Pulsed Doppler*-ekokardiyografide erken diyastolde kaydedilen mitral *E* hızının mitral anuler hareketin hızına oranı (*E/e' veya E/Ve*) muhtemelen en faydalı yeni kriterdir. Bu indeks yaygın olarak geçerli olup SV dolum basıncı ile korelasyon gösterir. Pulmoner venöz akım ve sol atriyum çapı da kronik yükselmiş basıncı yansıtır.

Natriüretik Peptidler ve Diğer Biyomarkerler

BNP ağırlıklı olarak SV miyokardın salınmaktadır ve KY'nin ciddiyeti ile koreledir. BNP, NT-ProBNP, prognoz ve tedavinin değerlendirilmesi ve biçimlendirilmesinde başarı ile kullanılmaktadır.

İnflamasyon ve nörohormonal aktivasyon ile ilgili diğer markerler de İKKY hastalarında prognozu değerlendirmek için kullanılabilir. Kardiyak troponinler KY hastalarının anlamlı bir yüzdesinde iskemik veya non-iskemik olsun olmasın salınmaktadır, prognoz için anlamlı olabilir (bakınız, Bölüm 1.3).

Egzersiz Testi

İKKY hastaları NYHA sınıf-III veya -IV olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel kısıtlama resmi egzersiz testi ile daha da iyi tanımlanabilir.

Kardiyopulmoner (CPX) Egzersiz Testi

Tepe VO_2 sıklıkla yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı, ve egzersize ventilatuar cevaba göre ayarlanır. Genellikle karbondioksit üretimine karşı anlık ventilasyon (VE) ile ilişkili regresyon çizgisi eğiminin progresyonu ile ölçülür (VE- VCO_2 eğimi), CPX ile elde edilen parametreler pratikte en sık kullanılanlardır. CPX, KY 'de ölüm riskinin tabakalandırılmasında ve hastane yatışının belirlenmesinde sıkla kullanılmaktadır. Düşük VO_2 tepe düzeyi, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kötü prognozu

zu işaret eder. Buna rağmen riskin tabakalandırması için optimal sınır düzeyi halen tartışılmaktadır.

- Genellikle kabul edilen: $VO_2 >18$ ml/kg/dk düşük risk hastalarını tanımlar; oysa ≤ 10 ml/kg/dk ağır fonksiyonel bozulma kötü prognoz ve olası transplantasyon indikasyonunu gösterir.
- 14 ml/kg/dk sınır değeri, hastalarda olası hastane yatış indikasyonunu tanımlamak için de kullanılır. 12 ml/kg/dk düşük değerler beta-bloker alan hastalarda transplantasyonu işaret eder.

6-Dakika Yürüme Testi (6DYT)

6DYT mesafesi fonksiyonel kapasitenin bir başka ölçüsüdür yaşam kalitesi ile koreledir.

- 6DYT mesafesi <300 m ciddi, bozulmayı işaret eder ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Oysa ki >500 m belirgin korunmuş egzersiz kapasitesi ve düşük olay riskini gösterir.

Bununla birlikte yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi gibi demografik parametreler 6DYT performansını önemli derecede etkiler.

İKKY'de anlamlı sayıda hasta 6DYT'yi yapamayabilir veya bu hastaların egzersiz testi kontrindikasyonları olabilir. Bu grubun kötü prognozu vardır.

Hastaneye Yatış

Hastaneye yatış oranı, hastaneye girişin sayısı ve süresini ihtiva eder, çok basit ve önemli bir prognostik indekstir.

Özellikle KY'nin kötüleşmesi; hastanın hastaneye yatışını, anstabil klinik seyirini ve ölüm dahil kısa dönemde artmış major olay olasılığını gösterir.

Prognoz Değerlendirilmesi

Ağır KY'de prognoz son yıllarda düşürülse dahi halen kötüdür. Bu hastaların belirlenmesinde faydalı prognostik indikatörler **Tablo 3'**de gösterilmiştir.

Doppler-ekokardiyografi veya kardiyak kateterizasyon ile değerlendirilebilen, yükselmiş SV dolum basınçları ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları gibi kanıtlar tedaviyi optimize etmek için toplandığında, güçlü öngörücü konumuna gelirler.

Komorbidlerden, kan basıncı ve böbrek fonksiyonu da önemli bağımsız prognostik değişkenler arasındadır.

İKKY Tedavisi

Tıpsal tedavi:

İKKY tanımının anahtar komponentlerinden birisi de hastalara verilen kılavuzlarda önerilen ve bireyselleştirilmiş optimize tıpsal tedavidir.

Daha ağır KY hastalarında nörohormon antagonistlerinin daha düşük dozlar ve oranlarda kullanıldığı kanıtlanmıştır, bu prognozu kötü etkileyebilir. Dolayısı ile, indike olan tüm ilaçlar, etkili oldukları gösterilen miktarlarda başlanmalı ve dozlarının bu düzeye yükseltilmesi hedeflenip gayret edilmelidir.

TABLO 3. İKKY hastalarında prognostik belirleyiciler**Demografik özellikler:**

İleri yaş
Erkek cinsiyet

Klinik:

Tekrar hastaneye yatış sıklığı
İlerlemiş NYHA sınıfı
Nörohormonal antagonistlere intolerans
Sürekli ve nükseden pulmoner veya periferik konjesyon
Hipotansiyon
Ko-morbidler (diyabet, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, anemi, KOAH gibi).

Elektrokardiyografi:

Dinlenimde taşikardi
Geniş QRS kompleksi

Laboratuvar:

Hiponatremi
Böbrek yetersizliği (BUN/serum kreatinin)
Anemi
Karaciğer yetersizliği
Nörohormonlar (norepinefrin, endotelin)
Natriüretik peptidler.
Kardiyak miyosit markerleri (troponinler)
İnflamatuvar markerler (CRP)

Doppler-ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu:

Düşük SVEF/ yükselmiş SV ESVI
Azalmış SV uzun eksen sistolik kısalması
Mitral regürjitasyonu/ artmış sol atriyal volum
Yükselmiş SV basıncı bulguları
Düşük sağ ventrikül EF
Yükselmiş pulmoner vasküler direnç

Fonksiyonel kapasite:

Egzersiz testini yapamama
Düşük VO₂ zirvesi (ml/kg/dl, öngörülen yaş, cinsiyet, vücut yüzeyi ile ayarlanmış %'de)
Egzersize yükselmiş cevap (VE/CO₂ eğimi)
6DYT mesafesi

ESVI: Sistol sonu volum indeksi. SV: Sol ventrikül; diğer kısaltmalar için metine bakınız.

(European Journal of Heart Failure 2007;9: 684-94)

ACE İnhibitörleri: İKKY hastaların hipotansiyon ve/veya böbrek yetersizliği gelişme olasılığı daha yüksektir, ACEİ'lere karşı bu şekilde gelişen intolerans prognostik vahim bir bulgudur.

Bu ajanların faydaları çok önemli olup bunların doğru kullanılmaları için her efor gösterilmelidir. Serum kreatininde hafif yükselme (bazal değerlere göre $\leq$ %50, 3 mg/dl) ve hipotansiyon tedavinin devam ettirilmesi için mutlak kontraindikasyon değildir.

Beta blokerler (Bb'ler): Bb'lerin İKKY'deki faydaları en az hastalığı çok ilerlememiş (hafif- orta KKY) olanlar-

daki kadardır. Akut olarak dekompanse KY'de Bb başlamak kontraindikedir.

Bb tedavisinde iken Akut dekompanse olmuş KY hastalarında, bu ajanların dozu azaltılabilir, veya geçici olarak bırakılabilir, ancak klinik durum stabilize olduktan sonra tedavi hemen yeniden başlanmalıdır.

- KY ile hastanede yatışı sırasında Bb başlanması (veya yeniden başlanması) ve daha kısa titrasyon fazı daha iyi kompiyans ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalarda intolerans gelişiminin, baskılanmış SV sistolik fonksiyonuna bağlı olduğu düşünülebilir.

- Bazı otoriteler Bb başlanması sırasında, inotropik kullanımın teşvik edilmesini tavsiye etmiştir (kanıtlanmamış yaklaşım). Bu durumda seçilecek inotropikler, Fosfodiesteraz inhibitörleri ve Levosimendan gibi etki mekanizması beta reseptörlerden bağımsız ve dobutamine benzemeyen ilaçlardır.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler): ARB'ler, semptomatik hastalarda iyi tolere edilemeyen ACEİ'lerin alternatifidir.

- Ayrıca, ARB'lerin semptomatik kalan hastalarda Bb'ler ve ACEİ'lere ilave edilmesi de indikedir. Bununla birlikte, potasyum düzeyi ve böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi zorunludur.

Aldosteron antagonistleri: SV sistolik disfonksiyonunun sebep olduğu NYHA sınıf -III ve -IV hastalarda indikedir. Ağır böbrek yetersizliği (kreatinin >2.5 mg/dl) ve/veya hiperpotasemi (>5 mmol/l, mEq/l) bulunanlarda kullanımı engellenmelidir.

Kullanımı sırasında serum potasyum düzeyi ve böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi zorunludur.

Aldosteron antagonistlerinin kan basıncına etkisi ARB'lerden daha azdır.

Nörohormonal antagonistlerin üçlü ve dördütlü kombinasyonları: KKY hastalarının tümünde nörohormonal antagonistlerin üçünün kombine edilmesine gayret edilmelidir.

- Tüm hastalara intolerans oluncaya kadar ACEİ ve Bb verilmelidir ya da ARB veya aldosteron antagonisti sonra ilave edilmelidir. Hangisinin tercih edilmesi ile ilgili kanıt yoktur. ACEİ'lere ilave edilen spironolakton ve kandesartanın herikisinde mortaliteye faydası gösterilmiştir.

Nörohormonal antagonistlerin dördünün kullanımı (ACEİ, Bb, ARB ve spironolakton gibi) kanıta dayanmamaktadır, bu ajanların birlikte kullanımın etkinlik ve güvenliği belirsizdir. Kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve serum potasyumunun bu kombinasyonlarda daha dikkatle izlenmesi zorunludur.

Diüretikler: İKKY hastalarında kulp-diüretiklerinin yüksek dozda kullanılması sıklıkla gerekmektedir.

Kulp-diüretikleri İntravenöz kullanıldıklarında; bolus tedavisine göre sürekli infüzyonları daha etkilidir.

Kulp-diüretiklerinin tiyazid veya spironolakton ile kombinasyonu, diüretik rezistansının üstesinden gelebilir.

Tiyazidlere alternatif olarak Metolazon kullanılması teşvik edilir, düşük glomerüler filtrasyon hızında da etkili kalır.

Yüksek doz diüretikler kötü yan etkiler ile birlikte olduğundan (dehidratasyon, böbrek disfonksiyonu, hipokalemi ve gut gibi), konjesyonun bulguları gerilediğinde yüksek doz tedavi süratle gözden geçirilmelidir, tedavi yeniden düzenlenmelidir.

- Uzun dönemde diüretik tedavinin hedefi: Hastayı klinik olarak stabil ve konjesyonsuz tutabilen ("*kuru ağırlığında*") en düşük doza devam edilmesidir.

Her hastada potasyum ve böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi zorunludur (özellikle yüksek dozlar ve diüretik kombinasyonlarında).

- Ultrafiltrasyon, dekompanse KY ve diüretik rezistansında konjesyonu azaltan güvenli ve etkili bir tedavidir.

Nitratlar: İKKY'de, birlikteki anginayı azatlatmak için kullanılabilir. Sadece, hidralazin ile kombine edildiğinde sağkalım ve hastaneye yatışa uzun dönemde faydası olmuştur.

Digoksin: Atrial fibrilasyonlu KY hastalarında indikedir. Digoksin KY ile hastaneye yeniden yatışı azaltmıştır fakat diüretik ve ACEİ ile tedavisindeki sinüs ritmindeki KY hastalarında mortaliteyi etkilememiştir (DIG).

- İKKY'nin karakteristiklerinden birisi sık hastane yatışlarından dolayı digoksin İKKY hastalarının çoğunda indikedir. Daha sonraki analizler digoksinin mortaliteye farklı etkilerini de göstermiştir; plaseboya karşı düşük serum digoksin düzeyleri ile mortalitede azalma bildirilmiştir, yüksek serum digoksin düzeyinin mortaliteye etkisi olmamıştır (Bölüm 1.2).
- İKKY'de böbrek bozukluğu sık olduğundan günlük dozaj ayarlanmalıdır.

Diğer inotropik ajanlar: Sempatomimetik ajanlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri veya Levosimendan ile geçici intravenöz inotropik destek düşünülebilir; ciddi sistemik hipoperfüzyon ile birlikte pulmoner konjesyon olan/olmayan hastalarda. Kısa dönem hemodinamik düzelmeye rağmen, bu ilaçlar mortaliteyi kötü etkileyebilir ve supraventriküler ve ventriküler taşiaritmiyle sebeb olabilirler.

- Böylece, sadece indike olduklarında (periferik hipoperfüzyon bulguları) kullanılmalıdırlar; etkili en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süre.

Anti-trombosit ve anti-trombotik: Daha ağır KY

hastalarında AF daha sıktır. Kontrindikasyonlar bulunmuyorsa, tromboembolik riski düşürmek için warfarin verilmelidir. Diğer hastalarda warfarin kullanmak kanıta dayanmamaktadır.

Bununla birlikte klinisyenlerin çoğunluğu görüntüleme testlerinde SV trombusu gösterilenlerde de warfarin kullanmaktadır.

- Koroner kalp hastalığı ve AF'li hastalar ve antikoagulan kontrindikasyonunda aspirin düşünülmelidir. KY'de (eşlik eden iskemik koroner arter hastalığı dışında) uzun dönem aspirin kullanımını destekleyen güçlü kanıt yoktur, hatta zararlı etkileri olabilir (ACEİ'ler ve prostaglandinlerin etkilerini antagone eder). Aspirin KY'nin kötüleşmesi ile hastaneye yatış riskini artırabilir.

Kardiyak resenkronizasyon (CRT): İCD ve CRT takılma indikasyonları ilgili kılavuzlarda tartışılmıştır. Düşük SVEF ve geniş QRS süresi olan NYHA sınıf -III ve -IV KY hastalarında; ICD ile kombine edilsin /edilmesin CRT, mortalite ve hastaneye yatışı azaltmış, semptomlar ve yaşam kalitesini de iyileştirmiştir. Bu hasta karakteristikleri olan İKKY'de CRT düşünülmelidir. Mekanik dissenkroninin önemi, QRS süresinden bağımsız görünmektedir (Bölüm 1.7).

İCD (implante edilebilen defibrilatör): KY pompa yetersizliğinden rölatif olarak ani, aritmik zannedilen ölüm riskine ilerlediğinde ölümler artar. İlerlemiş KY'de İCD faydasının daha az olduğunun kanıtları vardır.

- İKKY'de İCD indikasyonunun en önemli belirleyicisi, hastanın yaşam beklentisidir. ICD'nin mortaliteye faydalı etkileri, implantasyondan sonra ilk aylarda eksiktir ve daha sonra fayda giderek yükselir ve 3 yıl sonra zirveye ulaşır. İCD, yaşam beklentisi kısa öngörülen İKKY'de indike olmayabilir (kanıta dayanmamakta, ve kılavuzlarda gözden geçirilmemiştir) (Bakınız, Bölüm 1.7).
- Terminal KY'ye ilerleyen hastalarda, hasta ve aile/bakıcılar cihazın inaktive edilmesine karar verebilir.

Yeni ajanlar: Bu yeni tedavi ajanlarının tedavideki rolleri ve fayda/risk oranları henüz daha iyi saptanmamıştır.

- Vazodilatör nesiritide, rekombinan B-tipi natriüretik peptidtir. Akut KY'de semptomlar ve hemodinamiği düzeltmiştir, uzun dönem etkileri henüz yeterli değerlendirilmemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde (avrupada değil), akut dekompanse KY'nin tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Diğer natriüretik peptidler, urodilatin gibi, araştırılma durumundadır.

- Tolvaptan, V2 reseptörlerinin selektif agonistidir. Böbrekte toplayıcı tüplerde su geçirgenliğini artırır,

böylece birikmiş suyun atılımını artırır ve konjesyona bağlı artmış ağırlık kaybolur, hipoozmolar hiponatremi normalleşir. Semptomlar ve klinik süreçte etkinliği günümüzde araştırılmaktadır.

- Adenozin A1 reseptör antagonistleri, İKKY’de diüreti artırabilir ve böbrek fonksiyonunu düzeltebilir.
- Lipid oksidasyonunu bloke eden ilaçlar tercihli olarak intrasellüler glikoz kullanımını değiştirir, glikoz enerjetik olarak daha etkili duruma gelir.

Bu ilaçlardan bazıları perhexilene ve trimetazidin, ağır KY hastalarında olumlu etkileri olmuştur.

- Statinlerin İKKY hastalarında birçok faydalı etkileri vardır.

İKKY Hastalarında Kesilmesi Gereken Tedaviler

Nitratlar ve kalsiyum antagonistleri ve alfa adreno-reseptör antagonistleri gibi hipotansif gereksiz ilaçlar kesilmelidir; böylece nörohormonal antagonistlerin kullanımı ve/veya dozunun yükseltilmesi kolaylaşabilir. Birçok ilacın KY’de çeşitli mekanizmalar ile ters etkileri gösterilmiştir, bunlar; sıvı retansiyonu, kontraktilitenin azalması, olası proaritmik etkiler, direk kardio-toksitite ve ilaçlar arasında-etkileşimlerdir.

Cerrahi Stratejiler

Kalp transplantasyonu: CRT dahil diğer tıpsal ve cerrahi tedavilerin mümkün olmadığı ve yaşam beklentisi bir yıldan az olan, ağır semptomlu KY hastalarında indikedir (bakınız Bölüm 1.8).

Mekanik Destek

Bu cihazlar, Transplantasyon bekleyen hastalarda do-
laşımı sürdürmek için geliştirilmiştir (*transplantasyona köprü*) (bakınız Bölüm 1.8).

İmplant edilebilen LVAD’ler, transplantasyon zamanına kadar hastaların canlı kalmasını sağlar ve pre-operatif hemodinamikler ve beslenme durumunda meydana gelen düzelme ile post-operatif sağkalım iyileşir. Nadiren, LVAD’ler miyokardiyal fonksiyonu oldukça etkili olarak düzeltir, böylece cihazın transplantasyona kadar daha uzun süre durması gerekmediğinden çıkartılabilir (*iyileşmeye köprü*).

İdiyopatik dilate kardiyomiyopatiye bağlı seçilmiş olgularda, son-evre KY hastalarında, LVAD desteğinin kesilmesi iyi uzun dönem sonuçlar için klinik bir seçenektir. İmplant edilebilen LVAD’lerin en son hedefi; kalp transplantasyonuna bir alternatif temin etmektedir (*hedef tedavi*).

Cerrahi Tedavi

Revaskülarizasyon, sadece semptomatik miyokard iskemisinde indikedir ve SVEF $\leq$ %30 hastalarda düşük hastane mortalitesini düşürerek başarı ile uygulanmıştır. “hiberne miyokardiyum” gibi diğer varsayılan se-

beplerde, revaskülarizasyon henüz kesin indike değildir (2007).

Sekonder mitral regürjitasyonunun daha-küçük mitral anuloplasti (“undersize anuloplasti”) ile tedavi edilmesi test edilmekte olan diğer girişimdir.

SV’nin cerrahi restorasyonu, SV volumlarını azaltır ve eliptik şeklini onarır, revaskülarizasyon ile birlikte olabilir. “Miyokardi tutan” cihazlar da (*restrain device*) günümüzde test edilmektedir (bakınız Bölüm-1.8).

Yaşamın Sonu

- Yaşam-sonu bakımın hedefi; kuvvetten düşüren semptomların kontrol altına alınması ve acı ile endişenin tedavisidir. Genellikle ölüm öncesindeki aydaki semptomlar; ağrı, dispne, çökmüş ruhsal durum (karamsarlık, huysuzluk), uyku hali ve anksiyetedir (*J Am Geriatr Soc 200;48: S101-9*).
- Semptomlara faydalı olabilen ilaçlar; opiyatlar, inotropikler, diüretiklerdir.
- Hastalığın tahmin edilen gidişi (prognoz dahil), tedavi seçenekleri (ressüsitasyon ve ICD inaktivasyonu dahil); tedavi ve bakımın planlaması (huzurevi dahil), hasta kendi kararını veremeyecek kadar çok kötü duruma gelmeden önce kendisi ve ailesi ile tartışılmalıdır.

2009-ACCF/AHA KY Kılavuzunda: Refrakter son evre KY hastalarında (Evre -D) tedavi, tavsiyeleri.

(*JACC Vol. 53, No. 15, 2009;53:1343–82*)

- **Sınıf I tavsiyeler** (Tedavinin faydası >>>riskidir. Tedavi uygulanmalıdır):
 1. Sıvı retyansiyonunun kontrolü ve tanımlanması refrakter son-evre KY’de tavsiye edilmektedir.
 2. Potansiyel uygun hastaların kardiyak transplantasyona havale edilmesi tavsiye edilmiştir.
 3. Refrakter KY tedavisinde deneyimli uzmanlarla yürütülen KY programına havale edilmesi faydalıdır.
 4. Tavsiye edilen tüm tedavilere rağmen hastasının ağır semptomları sürüyorsa yaşam-sonu bakımı hasta ve ailesi ile tartışılmalıdır.
 5. İCD’li hastalara defibrilatörün inaktive edilme seçeneği ile ilgili bilgiler verilmelidir.
- **Sınıf IIa tavsiyeler** (Tedavi faydası >>riskidir. Tedavinin uygulanması mantıklıdır):

Medikal tedavi ile 1 yıllık mortalitesi %50’nin üzerinde olan refrakter son-evre KY hastalarından seçilmiş olanlara kalıcı veya “*destinasyon*” tedavisi olarak LVAD düşünmek mantıklıdır.

- **Sınıf IIb tavsiyeler** (Tedavinin faydası $\geq$ riskidir. Tedavi düşünülebilir):
 1. İnatçı semptomları olan hastalarda tedaviyi yönlendirmek için pulmoner arter kateteri takılması mantıklı olabilir.
 2. Bu hastalarda sekonder ciddi mitral regürjitasyonunda mitral kapak tamiri veya değiştirilmesinin etkinliği iyi tesbit edilmemiştir.
 3. Pozitif inotropik ajanların devamlı iv infüzyonu semptomların hafifletilmesi için düşünülebilir.
- **Sınıf III tavsiyeler** (Tedavinin riski $\geq$ faydasıdır. Tedavi faydalı olmadığından zararlı olabilir, uygulanmamalıdır):
 1. İskemik kardiyomiyopati ve refrakter son-evre KY'de parsiyel sol ventrikülektomi tavsiye edilmemektedir.
 2. Vazoaktif ve pozitif inotropik ajanların rutin intermitan infüzyonu tavsiye edilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Svenson WL. Design of therapy for advanced heart failure. The european journal of heart failure 2005; February 7: 232-331.
2. Jessup M., Costanzo MR. Cardiorenal syndrome Do we need a change or strategy or change of tactics?. JACC 2009; 53:497-99.
3. A position statement from the Study group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European of Heart Failure 2007;9: 684-694.
4. Anju Nohria; Eldrin Lewis; Lynne Warner Stevenson. Medical Management of Advanced Heart Failure. JAMA, February 6, 2002; 287:628-40
5. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. JACC 2009; 53: e3-e88

BÖLÜM 3.8

Kronik Kalp Yetersizliğinde Aritmiler

Prof. Dr. Serdar Payzin

Son yıllarda kalp damar hastalıklarındaki tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmeler yaşam kalitesi ve beklentisindeki artışı da beraberinde getirmiştir. Yıllar içinde kalp yetersizliği insidansı çok değişmese de yaşam süresindeki artış daha fazla sayıda son dönem kalp hastalığı ve kalp yetersizliği anlamına gelmektedir. Güncel tedavinin kalp yetersizliği mortalitesini ne derecede etkilediği de tartışmalıdır. Kalp yetersizliğinin güncel tedavisinde ritim ve iletim bozuklukları ile mücadele önemli bir yer tutmaktadır. Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan aritmiler hastalık seyrini fazlasıyla olumsuz etkileyen durumlardan biridir. Ayrıca ventriküler aritmiler özellikle kalp yetersizlikli hastalarda çok sayıda ilaç kullanımı gerektirmesi ve ani ölüm sebepleri içerisinde en başta gelmesi nedeniyle mortalite ve morbiditenin en önemli kaynağını oluşturmaktadır.

KALP YETERSİZLİĞİNDE ATRİYAL FİBRİLASYON

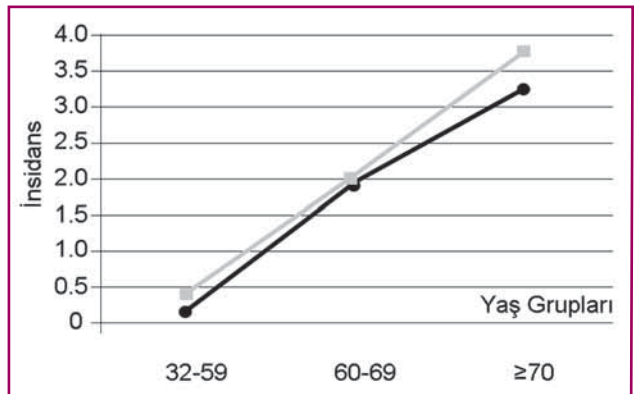
Atriyal fibrilasyon genel popülasyonda ve kalp yetersizliğinde en sık rastlanan ritim bozukluklarından biridir. Atriyal fibrilasyon sıklığı yaşla arttığı gibi, kalp yetersizliğinde de hastalığın ağırlaşmasıyla birlikte görülme sıklığı artar. Ülkemizdeki durumu gösteren TEKHARF çalışması verileri de bunu desteklemektedir. Bu çalışmaya göre ülkemizde atriyal fibrilasyonun için predispozan faktörlerin başında hipertansiyon gelmekte, bunu ileri yaş, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği izlemektedir (1) (Şekil 1).

Kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrilasyonun varlığının kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak atriyal fibrilasyon ile birlikte semptomların ağırlaşması, morbidite ve mortalite artışı da kaçınılmaz olmaktadır (2). Bu durumun belirgin örneklerinden birisi de SOLVD çalışmasının daha sonra yapılan retrospektif analizinde (3) gösterilmiştir. Bu çalışmada atriyal fibrilasyonun varlığı mor-

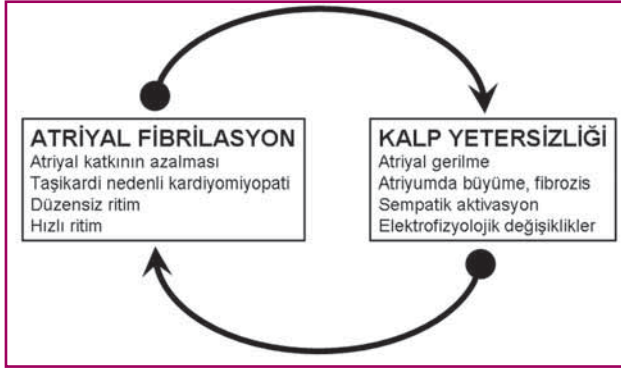
taliteyi anlamlı ölçüde artırmaktadır (%34 e karşı %23, $p<0.0001$). Atriyal fibrilasyonun varlığı kalp yetersizliğinin kötüleşmesine katkıda bulunabileceği gibi, bazı durumlarda ortaya çıkan ventriküler yanıtın çok hızlı olması nedeniyle kalp yetersizliğinin yegane sebebi de olabilir (Şekil 2).

Taşiaritmiler özellikle iskemik olmayan kardiyomi-yopatilerde kalp yetersizliği sebebi olarak önemli bir oranda karşımıza çıkabilir (4). Bu durum kalp yetersizliğinin tedavi edilebilir bir sebebidir ve çoğu kez oldukça geç farkedilir. Toplum düzeyinde yapılan çalışmalar atriyal fibrilasyonlu kişilerin artmış kalp yetersizliği riski taşıdığını göstermektedir (5). Ayrıca ilk kez atriyal fibrilasyon tanısı alan hastaların %15'inde 4 yıl içerisinde kalp yetersizliği gelişmektedir. İlk olarak atriyal fibrilasyon veya kalp yetersizliği tanısının ortaya çıkması bu iki durumun birlikteliğindeki kötü prognozu değiştirmemektedir (6).

Kalp yetersizlikli kişilerde atriyal fibrilasyonun hemodinamik olumsuz etkileri arasında atriyal katkının ortadan kalkışıyla diyastol sonu basıncında ortaya çıkan azalma, atriyumda diyastolik basınçta artış, kalp



ŞEKİL 1. TEKHARF çalışmasında Türkiye'de atriyal fibrilasyon insidansı.¹



ŞEKİL 2. Atriyal fibrilasyon ve kalp yetersizliğinin kötü ilişkisi.

atım sayısının artışı dolayısıyla diyastolik doluş zamanının azalması, atriyal senkronizasyonun bozulması ve nörohumoral aktivasyonda artış gibi etkiler sayılabilir.

Atriyal Fibrilasyonda Tedavi

Kalp yetersizlikli bir hastada atriyal fibrilasyonun tedavisi kalp yetersizliği olmayanlardan çok farklı olmasa da birçok durumda daha aktif olmayı ve çabuk hareket etmeyi gerektirebilir. Genel anlamda tedavi üç ana başlığı kapsamalıdır:

1. Kalp hızı kontrolü
2. Ritm kontrolü (sinüs ritminin sağlanması ve devamı)
3. Antikoagulan/Antitrombotik tedavi

Kalp hızının akut olarak kontrol edilmesi özellikle sınırda rezervi olan ağır kalp yetersizliklerinde çok önemlidir ve bazen hayat kurtarıcı olabilir. Bu gibi durumlarda ritm kontrolü hız kontrolünün gerisinde kalsa da antikoagülasyon 24 saati geçen bir atriyal fibrilasyonda mutlaka uygulanmalıdır.

Hız Kontrolü

Atriyal Fibrilasyonda kalp hızının yavaşlatılması diyastolik doluş zamanını artırarak kalp yetersizlikli olgularda olumlu etki yapar. Kalp hızının yavaşlatılması atriyoventriküler iletimin yavaşlatılması ve dolayısıyla ventriküler yanıtın azaltılmasıyla sağlanabilir. Kalp hızının yavaşlatılmasında farmakolojik tedavi veya elektriksel tedavi (kardiyoversiyon veya ablasyon) kullanılabilir. Farmakolojik tedavide beta blokerler, digital glikozidler, kalsiyum kanal blokerleri ve amiodaron kullanılabilir. Kontrendikasyon olmadıkça kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonlu olgularda hız yavaşlatılması için beta blokerler tedavinin ilk sırasında yer almalıdır.

Beta Blokerler

Beta bloker ilaçlar günümüzde kalp yetersizliğinde kullanılan en temel ilaçlardır. Uzun süreli kullanımda

mortalite ve morbiditeye yaptıkları olumlu etki nedeniyle kalp yetersizliği tedavisinde kılavuzlarda ilk sıralarda yer almaktadırlar. Nörohormonal blokajdaki etkileri yanısıra antiaritmik özellikleri de olumlu etkilerine katkıda bulunmaktadır. Atriyoventriküler düğüm üzerine olan yavaşlatıcı etkileri nedeniyle atriyal fibrilasyonda kalp hızını azaltırlar. Kalp yetersizliğinin kronik tedavisinde beta bloker ilaçlardan karvedilol, metoprolol, bisoprolol ve nebivolol endikedir.

Atriyal fibrilasyonda eğer acil durum söz konusuysa kalp hızı azaltılmasında en uygun olan beta bloker ilaç atriyoventriküler düğüm üzerine daha kuvvetli etkiye sahip olması nedeniyle, metoprolol gibi gözükmemektedir. Acil durumlarda IV uygulama ile başlanarak (başlangıçta 2-5 mg doz IV ve alınacak yanıtı göre 5-10 dakika aralarla tekrar doz) oral yoldan devam edilecek şekilde (25-100 mg/gün) uygulanabilir. Aynı şekilde esmolol de akut kalp hızı azaltılması endikasyonu ile IV kullanılan bir beta bloker ajan olarak sayılabilir, ancak yurdumuzda bulunmamaktadır.

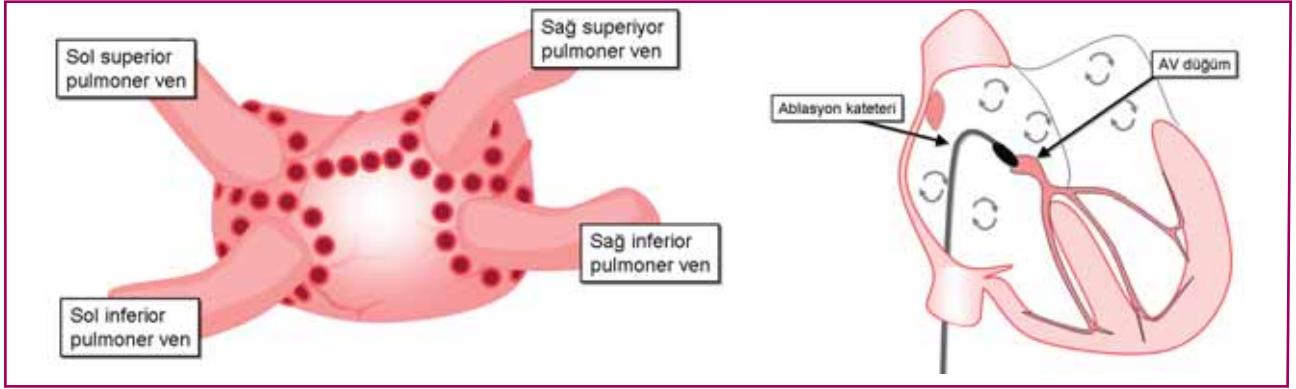
Acil olmayan durumlarda kalp hızının yavaşlatılması istendiğinde eğer hasta beta bloker kullanmakta olan bir kişiye en doğrusu kullanılan beta bloker dozunun artırılmaya çalışılmasıdır. Hasta toleransına göre beta bloker dozu kullanımı engelleyecek yan etkiler (hipotansiyon, ileri bradikardi gibi) oluşuncaya kadar yükseltilmelidir. Beta bloker almayan hastalarda ise metoprolol hemen tedaviye eklenmelidir.

Dijital glikozidler

Dijital glikozidler atriyoventriküler düğüm üzerine beta blokerlerden daha az oranda blokaj oluşturmurlar. Özellikle beta bloker ile yeterli hız azalmasının sağlanmadığı durumlarda ikinci ilaç olarak tedaviye eklenebilirler. Dijital glikozidler yalnız başına kronik hız kontrolünde, özellikle de eforla yeterli başarı sağlayamazlar. Böbrek yetersizliği, birlikte amiodaron kullanımı gibi durumlarda dijital dozunun ayarlanmasında daha özenli olunmalıdır. Ayrıca kronik kalp yetersizliğinde dijital glikozidlerinin uzun süreli kullanımda çok kolaylıkla entoksikasyon oluşabileceği de hatırlanmalıdır.

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerlerinden nondihidropidin grubundakiler (Diltiazem, verapamil) AV düğüm üzerine olan etkilerinden dolayı atriyal fibrilasyonda hız azaltıcı ajanlar olarak kullanılmaktadırlar. Ancak bu etkileri yanında varolan güçlü negatif inotropik etkileri bu ilaçların kalp yetersizlikli hastalarda kullanımını önemli derecede kısıtlamaktadır. Bu nedenle mecbur kalınmadıkça kalp yetersizliğinde kullanılmamaları daha uygundur. Diğer ilaçların hiçbir şekilde kullanılmadığı olgularda akut hız azaltılması gereken durumlarda diltiazem çok dikkatle IV 5-20 mg bolus şekilde denenebilir. Kan basıncı ve kalp yetersizliğinin durumu alınacak yanıtla birlikte çok yakından izlenmelidir. Hız



ŞEKİL 3. Atriyal fibrilasyonda ablasyon. A. Sol atriyum içerisinde pulmoner venler etrafında yapılan RF ablasyon bölgeleri görülmekte, B. AV düğüm ablasyonu.

azaltma amacıyla verapamilin kalp yetersizlikli hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Amiodaron

Atriyal fibrilasyonda ritm kontrolünde en etkili ilaçlardan biri olan amiodaron özellikle yükleme dozu yapılırsa hız kontrolünde da ılımlı yarar sağlayabilen bir ilaçtır. Öncelikle daha önce sayılan tedavilerle akut hız kontrolü yeterli düzeyde sağlanamıyorsa amiodaron eklenmesiyle olumlu sonuç alınabilir. Aşağıda ritim kontrolü bölümünde amiodaron ile ilgili daha geniş bilgi bulunmaktadır.

Elektriksel tedavi

Kalp hızı kontrolünde farmakolojik tedavi ile yeterli yanıt alınamaması ya da farmakolojik tedavi için hastada bulunan mutlak kontrendikasyonlar nedeniyle ilaç kullanılamaması AV düğümün veya doğrudan atriyal fibrilasyon için atriyumların elektriksel ablasyonunu gündeme getirebilir (Şekil 3). Hemodinamik durumun acil hız kontrolü gerektirdiği durumlarda hemen kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Kardiyoversiyonla ilgili olarak ileride ritim kontrolü bölümünde daha ayrıntılı bilgi bulunmaktadır.

AV nodal ablasyon, atriyal fibrilasyonu sonlandırmadan atriyum ve ventriküllerin elektriksel ilişkisini ortadan kaldırmayı amaçlar ve oluşan iatrojenik tam AV blok nedeniyle ventriküler kalıcı pacemaker takılmasını gerektirir. Kalıcı pacemaker gerekliliği ise beraberinde başka sorunları da taşımaktadır. Kalp yetersizliği bulunan kişilerde sadece sağ ventriküler stimülasyon ile kalp ritminin düzenlenmesinin olumsuz hemodinamik etkileri mevcuttur (7-8). Sağ ventriküler pacing sol dal bloğundakine benzer bir ventrikül uyarılması oluşturmaktadır. Olumsuz hemodinamik etkiler ventriküler dissenkronizasyonda artış ve mitral kaçığı nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve AV senkorizasyonun sağlandığı iki odacıklı pacing modlarında da ortaya çıkabilmek-

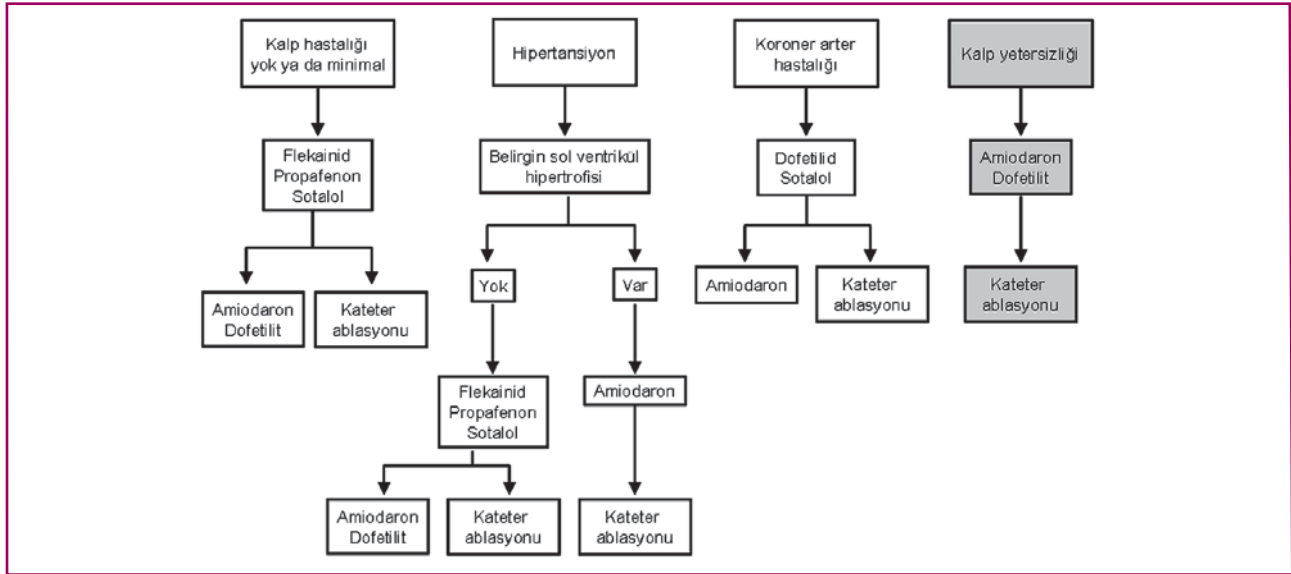
tedir. Bu gibi durumlarda kalp yetersizlikli hastalarda ablasyon öncesinde özellikle ventriküler dissenkroni ve geniş QRS de mevcut ise biventriküler pacemaker uygulanması gündemde bulundurulmalıdır (Bölüm 1.7).

Atriyal fibrilasyonda ritm kontrolü için sol atriyal ablasyon uygulamasında son yıllardaki haritalama yöntem ve cihazlarındaki gelişmelere paralel olarak önemli başarılar elde edilmektedir. Sol atriyumda pulmoner venler çevresinde fokal veya dairesel şekilde uygulanan radyofrekans ablasyonlar ile yüksek oranlarda sinüs ritmi elde edilebilmektedir. Fokal ablasyonlarda işlem başarısı yüksek olsa da olguların yarıya yakınında nöksler görülebilmektedir. Ayrıca pulmoner ven çevresine uygulanan dairesel ablasyonlardan sonra uzun dönemde %8'e varan oranda pulmoner ven stenozu da kayda değer bir yan etki olarak dikkati çekmektedir (9). Rando-mize çalışmalar dairesel pulmoner ven ablasyonunun antiaritmik tedaviye daha üstün olduğunu göstermektedir (10, 11).

Ritim Kontrolü

Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon birlikteliğinde ritmin sinüs ritmine çevrilmesindeki zorluklar yanında sinüs ritmi elde edildikten sonra bunun korunması da önemli yer tutmaktadır. Sinüs ritmine farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon ile ulaşılabilir. Her iki durumda da sol atriyal trombüs varlığı istenmeyen sonuçlara sebep olabilir. Bu nedenle hastanın transözofageal eko ile incelenmesi özellikle devam süresi kesin olarak saptanamayan atriyal fibrilasyonlarda önem kazanmaktadır. Günümüzde elimizde bulunan hiçbir ilaç atriyal fibrilasyonda sinüs ritmini sağlama ve sürdürmede yeterince etkili olmasa da, farmakolojik kardiyoversiyonda en sık kullanılan seçkin iki ilaç amiodaron ve dofetilid dir. Dofetilid yurdumuzda bulunmamaktadır.

Sinüs ritmi ne şekilde sağlanırsa sağlansın birçok durumda atriyal fibrilasyonun tekrarı sıktır ve çoğu kez birden fazla antiaritmik ilaç kullanımı da gerekebilmektedir. Günümüzde atriyal fibrilasyon tedavisinde uzun



ŞEKİL 4. Atriyal fibrilasyon hastalarının tedavisi için ACC/AHA/ESC 2006 kılavuzuna göre sinüs ritminin sağlanmasındaki tedavi seçenekleri.¹²

yıllar kullanılan Sınıf I antiaritmiklerin (Kinidin, disopyramid, flecainid, propafenon) kalp yetersizliği popülasyonunda proarritmi ve diğer yan etkileri nedeniyle uygun olmadığı artık bilinmektedir. Bu grup içerisinde yapısal kalp hastalığı bulunmayan AF olgularında Sınıf Ic antiaritmikler kullanılabilir. ACC/AHA/ESC kılavuzunda (12) kalp yetersizlikli olgularda AF tedavisi için ilk seçilecek antiaritmikler olarak Sınıf III antiaritmik ilaçlar bildirilmektedir (Şekil 4).

Amiodaron

Atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanmasında en etkili ilaçlardan birisidir. Kalp yetersizlikli hastalarda özellikle negatif inotrop etkisinin olmaması, diğer antiaritmiklere kıyasla daha düşük orandaki proaritmik etkileri ve kuvvetli antiaritmik özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir. Kullanımı sırasında QT uzaması oluştursa da kalp yetersizlikli ve miyokard infarktüsü hasta

grubunda kronik kullanımıyla *torsade de pointes* olasılığının çok düşük olduğu gösterilmiştir (13). Ancak kronik kullanımında amiodaron'un kuvvetli organ toksisite-leri yaratabileceği ve diğer ilaçlarla etkileşimleri olduğu akılda tutulmalıdır. Tiroid, göz ve akciğer, santral sinir sistemi, cilt ve gastrointestinal sistem toksisite-leri uzun kullanımlarda mutlaka aranmalı ve iyice sorgulanmalıdır. Digoksin, varfarin, statinler, kalsiyum antagonistleri en bilinen etkileşimleri olan ilaç gruplarıdır (Tablo 1).

Akut durumlarda yükleme dozu oral veya parenteral uygulanabilir. Parenteral uygulamada 150-300 mg/lık (veya 3-5 mg/kg) doz yarım saat içerisinde ve bunu takiben 50-100 mg/saatte (veya 0.5-1 mg/dk) olacak şekilde infüzyon yapılabilir. Beş-on gm/lık yükleme dozu oral olarak 1-2 hafta içerisinde bölünmüş dozlar halinde günlük 600 veya 900 mg olarak uygulanabilmektedir. Sinüs ritminin elde edildiği olgularda idame dozu oral günlük 100 veya 200 mg dır.

TABLO 1. Amiodaron ile önemli etkileşim gösteren ilaçlardan bazıları ve dikkat edilmesi gereken özellikler

İlaç	Etkileşim	Önlem
Digoksin	Digoksin düzeyine 2-5 gün içerisinde ortaya çıkabilen ciddi artışlar	Toksiste belirtileri yakından izlenmeli Digoksin dozu yarıya indirilmeli
Varfarin	INR düzeyinde ciddi yükselme 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkar	INR sık aralıklarla kontrol edilmeli Varfarin dozu %30-50 azaltılmalı
Statinler	Özellikle simvastatin, lovastatin ve atorvastatin ile birlikte kullanımda artmış miyopati riski	Kas ağrıları yakından sorgulanmalı Statin dozları çok yüksek tutulmamalı
Kalsiyum antagonistleri	Sinüs düğümü disfonksiyonu olan kişilerde ciddi sinüzal bradikardiler	Birlikte kullanım zorunluluğu olduğunda bradikardi yönünden izlem daha sıkı uygulanmalı

Dofetilid

Yurdumuzda bulunmayan bir Sınıf III antiaritmik olan dofetilid amiodarona benzer etkileri vardır. Kalp yetersizliğine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. DIAMOND-CHF ve DIAMOND-MI (14-15) çalışmalarında infarktüs sonrasında ve kalp yetersizlikli hastalarda kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Atriyal fibrilasyondaki olumlu etkisi ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüme gösterilememiştir. Toplam mortalite ve ani kardiyak ölüm üzerine etkisi nötraldir. Kalp yetersizlikli atriyal fibrilasyondaki olumlu etkileri yanında özellikle kullanımındaki ilk 3 gün içerisinde ortaya çıkabilen *torsades des pointes* nedeniyle mutlaka hastane ortamında başlanması gereken bir ilaçtır. Bu nedenle yurt dışında da kullanımında bazı kısıtlamalar vardır. Parenteral ve oral kullanıma uygun bir ilaçtır.

Elektriksel kardiyoversiyon

Farmakolojik kardiyoversiyona bir diğer alternatif de elektriksel kardiyoversiyondur. Elektriksel kardiyoversiyon özellikle acil hız ve ritm kontrolü gerekli olan hastalarda ve ilaç kullanımı için kesin kontrendikasyonu olanlarda uygun bir seçenektir. Kardiyoversiyon öncesinde, özellikle fibrilasyonun süresi 24-36 saati aşmış veya süre net olarak bilinmiyorsa, mutlaka sol atriyumda trombus olmadığını gösterilmesi gereklidir. Bazı kılavuzlarda 48 saatten daha kısa başlangıcı olan olgularda güvenle kardiyoversiyon yapılabileceği de belirtilmektedir (16). Gecikmiş olgularda mutlaka transözofageal eko incelemesi yapılması ve eko da trombus varlığı gösterilenlerde üç haftalık antikoagülasyon uygulandıktan sonra tetkikin yinelenmesi gerekmektedir. Antikoagulan tedaviye kardiyoversiyon sonrası gözlenen atriyal stunning (17) nedeniyle en az dört hafta daha

devam edilmesi uygun olmaktadır (12). Ancak kalp yetersizlikli olgularda antikoagülasyona süresiz devam edilmesi de uygun bir seçenek olabilir. Atriyal stunning, ritim sinüse döndükten sonra atriyal kasılmaların tam anlamıyla normale dönmeyişini tarif etmek için kullanılan bir deyimdir. Stunning atriyal fibrilasyonun devam süresiyle ilgili olarak 24 saatten birkaç haftaya kadar devam edebilmektedir.

Elektriksel kardiyoversiyon işlemi hafif bir genel anestezi altında ve anesteziyolog gözetiminde yapılmaktadır. Şokların 340 jül ve üzerinde olması başarı şansını artırmaktadır (18).

Antikoagülasyon

Atriyal fibrilasyonun en korkulan komplikasyonlarından birisi de sistemik embolizasyondur. Kronik veya paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda birlikte kalp yetersizliği olsun ya da olmasın, tromboembolik olay olasılığı önemli ölçüde sıktır. Birlikte bulunan hastalıklara bağlı olarak değişmekle birlikte tüm atriyal fibrilasyonlu olgularda yıllık ortalama embolizasyon riski %3-%6 kadardır (19). Kalp yetersizliğinde sol atriyal genişleme, sol ventrikül disfonksiyonu nedeniyle kan akımının özellikle atriyal düzeyde çok yavaşlaması, ve atriyal fibrilasyondaki var olduğu gösterilen hiperkoagülasyon (20-22) durumu atriyal trombuslar için yeterli zemini hazırlar. Periferik, serebral veya pulmoner emboli riski hemen her atriyal fibrilasyonda mevcuttur (23). Hiperkoagülasyon sebebi olarak yavaşlamış pulmoner kan akımı nedeniyle bu alanda ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, inflamasyon (CRP ve IL-6 artışı), doku faktörü düzeylerinde artış gibi başlıklar sayılabilir.

ACC/AHA/ESC kılavuzu (12) atriyal fibrilasyonda trombotik olayları engellemek için antitrombotik tedavi

TABLO 2. Atriyal fibrilasyon hastalarında antitrombotik tedavi (Atriyal Fibrilasyon Hastalarının Tedavisi için ACC/AHA/ESC 2006 kılavuzundan)¹²

Risk Kategorisi	Önerilen Tedavi	
Risk faktörü yok	Aspirin, günde 81 ile 325 mg	
Orta derecede bir risk faktörü	Aspirin, günde 81 ile 325 mg ya da Varfarin (INR 2.0 ile 3.0. Hedef 2.5)	
Herhangi bir yüksek risk faktörü ya da birden çok orta derece risk faktörü	Varfarin (INR 2.0 ile 3.0. Hedef 2.5) ^a	
Daha az doğrulanmış ya da Daha zayıf risk faktörleri	Orta derecede risk faktörleri	Yüksek derecede risk faktörleri
Kadın cinsiyet Yaş 65 ile 74 Koroner arter hastalığı Tirotoksikoz	75 ve üzeri yaş Hipertansiyon Kalp yetersizliği Sol ventrikül EF %35 ya da daha düşük Diyabetes mellitus	Önceden geçirilmiş inme, GİA ya da emboli Mitral darlığı Kalp kapak protezi
^a Mekanik kapak varsa, INR hedefi 2.5 dan büyük olmalıdır INR, International Normalisation Ratio, Uluslararası normalleştirilmiş oran, EF Ejeksiyon Fraksiyonu, GİA Geçici İskemik Atak		

uygulanmasında risk kategorileri oluşturmuştur (Tablo 2). Bu tablo incelendiğinde kalp yetersizliği ve EF nin %35 den düşük olması orta derecede riske işaret etmektedir. Bir orta derece risk faktörü bulunduğunda hekimin seçimine bağlı olarak Aspirin veya Vafarin kullanımı önerilmektedir. Ancak birden çok orta derece risk veya bir yüksek dereceli risk faktörü varlığında Varfarin ile antikoagülasyon uygun tedavi olarak bildirilmektedir. Kalp yetersizlikli hasta popülasyonları incelendiğinde diğer orta ve yüksek dereceli risk faktörlerinin (Diyabet, hipertansiyon, ileri yaş, inme, geçici iskemik atak vb.) de zaten birçok hastada var olduğu kolaylıkla görülebilir. Bu nedenle kalp yetersizliği ile atriyal fibrilasyonun birlikteliği hemen her zaman Varfarin ile antikoagülasyonu gerekli kılmaktadır.

Atriyal fibrilasyonda inme riskinin engellenmesinde de Varfarin diğer ilaçlardan üstündür. Onaltı randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (24) (toplam 9874 hasta ortalama 1.7 yıllık izlem) Varfarinin inme riskini %67 oranında azalttığı saptanmıştır. Bu meta-analizde Aspirin kullanılan 6 çalışmadaki (3119 hasta) inme riski azalmasıysa ancak %22 olarak bulunmuştur.

Atriyal fibrilasyonla birlikte kalp yetersizliği ritim kontrolü mü?, hız kontrolü mü?

Atriyal fibrilasyonda uzun yıllardır süregelen önemli tartışmalardan birisi de hastalarda ritim kontrolünün mu hız kontrolünün mu daha yararlı olacağı tartışmasıdır. Kuşkusuz bir yanda sinüs ritminin devamının sağlanabilmesi için değişik sayı ve dozda antiaritmik ilaç kullanma zorunluğu ve yüksek oranda nöks gerçeği, diğer yandaysa sinüs ritminin sağladığı önemli hemodinamik avantajlar ve tromboemboli riskindeki azalma bu tartışmaları daha da alevlendirmektedir. Bu konudaki çalışmalar ise iki ana yaklaşım stratejisini de haklı çıkarabilecek sonuçlar vermiştir. İki yüz elli iki hastanın katıldığı PIAF çalışmasında randomize şekilde ritim kontrolü için Amiodaron ve hız kontrolü için Diltiazem kullanılmış, semptomatik düzelme ve hayat kalitesi açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Ancak ritim kontrolü grubunda daha fazla hastaneye yatış (%69 a karşı %24) ve yan etki nedeniyle daha fazla oranda ilaç değişikliği (%25 e karşı %14) gerekmiştir (25).

Bu konudaki bir diğer önemli çalışma da AFFIRM çalışmasıdır. Paroksizmal veya konik atriyal fibrilasyonlu, ortalama yaşı 70 olan, 4060 hastada ventriküler

hız kontrolü + varfarin veya kardiyoversiyonu takiben antiaritmik ilaç + varfarin kullanımı karşılaştırılmıştır. İki grupta da hayat kalitesi bakımında bir fark bulunmamıştır. Ancak tüm nedenlere bağlı ölüm ritim kontrolü grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%24 e karşı %21, $P = 0.08$). Öte yandan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olduğu gruplarda ritim kontrolü mortalite, NYHA sınıfı ve hastaneye yatışlar üzerine olumlu bir etki yapmamıştır (26). Buna benzer bir sonuç da daha yeni bir çalışmadan gelmiştir. Kalp yetersizlikli (LVEF < 35, NYHA sınıf III veya IV) hasta grubunda gerçekleştirilen bu çalışmada atriyal fibrilasyonun tedavisinde hız veya ritim kontrolünün kardiyovasküler nedenden ölümlere üzerinde birbirlerine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (27). Aynı şekilde tüm nedenlere bağlı ölüm, inme, kalp yetersizliğini kötüleşmesi gibi sekonder sonlanım noktalarında da hiçbir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak kalp yetersizlikli kişilerde özellikle kronik ve ritmin acilen yavaşlatılması gerekmeyen hastalarda en azından bir kez sinüs ritminin sağlanması ve korunmasına çalışmak uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Sinüs ritmi sağlanması girişimi mutlaka antikoagülasyon altında yapılmalıdır. Sinüs ritminin korunmasındaki en etkili ilaç bugün için Amiodaron gibi görünmektedir. Eğer sinüs ritmi uzun dönemde korunamıyor veya yoğun ilaç tedavisi ile ancak korunabiliyorsa bu tedavinin getireceği riskler göz önünde bulundurularak daha az ilaç ile birlikte antikoagülasyon ve hız kontrolü yaklaşımı tercih edilmelidir. Hız kontrolündeki son nokta ise sol atriyal ablasyon veya AV nodal ablasyondur.

VENTRİKÜLER ARİTMİLER VE ANİ ÖLÜM

Kalp yetersizliğinin hemen her evresinde ventriküler aritmilere sık raslanır. Bu aritmiler sessiz semptomsuz ventriküler erken vurulardan ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ile ani ölüme kadar değişik ve gidecek ağırlaşan şekillerde kaşımıza çıkabilir. Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ani kardiyak ölüm sebebi olarak en sık karşılaşılan aritmilerdir. Kalp yetersizliğinde ölümlerin yaklaşık yarısı ani kardiyak ölüm şeklinde olmaktadır. MERIT-HF çalışmasında da gösterildiği gibi NYHA kalp yetersizliği sınıfı yükseldikçe toplam mortalitedeki

TABLO 3. MERİT HF çalışmasında NYHA sınıfına göre ölüm sebepleri

NYHA Sınıfı	Pompa Yetersizliği (%)	Ölüm Sebebi	
		Ani Kardiyak Ölüm (%)	Diğer (%)
Sınıf II	12	64	24
Sınıf III	26	59	15
Sınıf IV	56	33	11

artışı birlikte bu ölümler içerisinde pompa yetersizliği nedeniyle ölüm oranı artmaktadır. İlginç olan ise NYHA sınıf II ve III de ilk sıradaki ölüm sebebinin ani ölüm olmasıdır (Tablo 3). Başka bir deyişle kalp yetersizliği nin daha hafif olduğu hastalarda toplam mortalite düşük olsa da bu gruplarda ani kardiyak ölüm oransal olarak daha fazladır (28). Buna benzer veriler başka çalışmalarda da bildirilmiştir (29-31).

Ani ölüm nedeni olarak hernekadar daha çok taşı-aritmiler ve ventrikül fibrilasyonu sorumlu tutulsa da özellikle NYHA sınıf III ve IV kalp yetersizlikli hastalarda ileri pompa yetersizliği sonucunda ortaya çıkan elektromekanik dissosiasyon ve bradikardilerinde ani ölümden sorumlu olabileceği unutulmamalıdır. Yine birçok olguda ölüm sebebi uygulanan tedavi girişimleri nedeniyle şekil değiştirebilmekte ve gerçek ölüm sebebi ilk başvuru sebebinden farklı hale gelebilmektedir (32).

Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm genellikle “kardiyak semptomların başlangıcından sonraki bir saat içerisinde gerçekleşen ölüm” olarak tarif edilmektedir (Bölüm 1.3). Ani kardiyak ölümlerin birçoğu aritmik ölümlerdir ve bu aritmilerin başta gelenleri de ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyondur. Ortalama %20-30 olgudaysa ani kardiyak ölüm bradikardi veya asistoli şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ancak olguların büyük bölümünde bu durumun öncesinde bir ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon olup olmadığı, yani ölümün en son elektromekanik dissosiasyon şeklinde gelişip gelişmediği çoğu kez tam anlamıyla aydınlatılamamaktadır.

Ani kardiyak ölüm için en sık rastlanan sebepler

Tablo 4’de gösterilmektedir.

Ani kardiyak ölüm etyolojisine bakıldığında en büyük oranı %80 ile iskemik kalp hastalıklarının oluşturduğu görülmektedir (33) (Şekil 5). Akut miyokard infarktüsü, kararlı veya kararsız angina, iskemik kökenli

kalp yetersizliği bu ana grup içerisindeki alt grupları oluşturmaktadır. İkinci büyük oran ise (%15) kardiyomiyopatileri işaret etmektedir. Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, postpartum kardiyomiyopati ani ölüme sebep olabilen hastalıklar arasında öne çıkmaktadırlar. Bu ana iki büyük grup dışındaki sebepler içerisinde daha çok yapısal kalp hastalıkları dışında kalan elektriksel bozukluklar göze çarpmaktadır. Bunlar arasında uzun ve kısa QT sendromları, Brugada sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi Lenegre hastalığı gibi hastalıklar sayılabilir.

Kalp yetersizliğinde ani ölüme sebep olan ortam nasıl oluşur? Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan ve ani ölüm için ortamı hazırlayan değişikliklerden bazıları şöyle sıralanabilir (34):

1. Miyokardiyal aksiyon potansiyelinde ortaya çıkan bozukluklar

Yetersiz kalplerden elde edilen miyokardiyal hücrelerde veya dokularda aksiyon potansiyelinde uzama olduğu bilinmektedir (35) ve bu durum kalp yetersizliği etyolojisinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır.

2. Hücre içi kalsiyum homeostazındaki bozukluklar

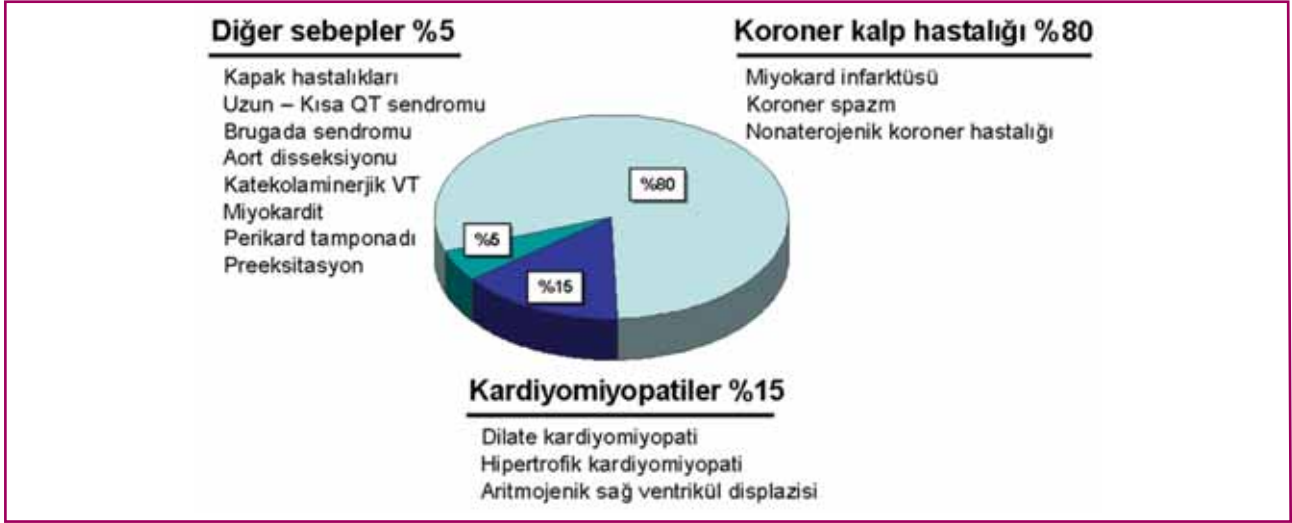
Kalp yetersizliğinde hücre içi kalsiyum kullanımında ortaya çıkan bozukluklar hem eksitasyon/kontraksiyon düzenini bozmakta dolayısıyla yeterli itici güç oluşturulamamakta, hem de kardiyak elektrofizyolojide oluşturduğu değişiklikler ile aritmi oluşumunda önemli katkı yapmaktadır.

3. İletimde ortaya çıkan bozukluklar

Kalp yetersizliğinde, özellikle de koroner arter hastalığı ve geçirilmiş miyokard infarktüs skarlarının bulunduğu durumlarda, kalp adalesinin farklı bölgelerin

TABLO 4. Ani kardiyak ölüm sebepleri

Yapısal Kalp Hastalıkları (%90-95)	Elektriksel Bozukluklar (%5-10)
Koroner arter hastalığı	Uzun QT sendromu
Kardiyomiyopatiler	Kısa QT sendromu
Dilate kardiyomiyopati	Brugada sendromu
Hipertrofik kardiyomiyopati	Katekolaminerjik polimorfik VT
Restriktif kardiyomiyopati	Lenegre hastalığı
Aritmojenik kardiyomiyopati	
Peripartum kardiyomiyopati	
Sol ventriküler noncompaction	
Valvüler kalp hastalıkları	
Aort kapak hastalıkları	
Mitral kapak hastalıkları	
Opere fallot tetralojisi	



ŞEKİL 5. Ani kardiyak ölümden sorumlu ana hastalık grupları.

de iletim yavaşlamalarının varlığı uzun zamandır bilinmektedir. İletimdeki bu yavaşlamaları oluşturan bölgeler reenteran ventriküler aritmiler ortaya çıkışındaki en temel elektrofizyolojik oluşumlardır (Şekil 7).

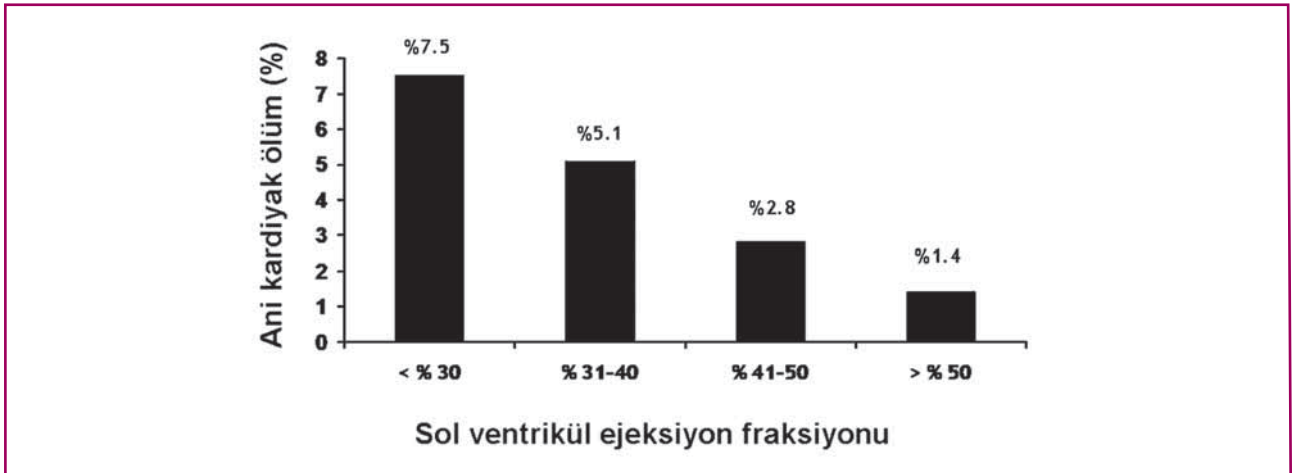
4. Bozulmuş nörohumoral durum

Kalp yetersizliği aslen artmış nörohumoral durumla karakterize bir sendrom olarak tarif edilmektedir. Aktive olmuş nörohumoral mekanizmaların başında adrenerik sistem ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi gelmektedir. Bu iki sistemin aktive olmasıyla özellikle adrenerik sistemin aktivasyonu ile ölümcül ventriküler aritmilerin tetikleniş tipik bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ise bir yandan anjiyotensin II ile adrenerik sisteme olan uyarı-

cı etkileri, diğer yandan hücre içi iyon kanallarına olan etkisi ve miyokardiyal fibrozis ve düz kas hücre proliferasyonuna olan olumsuz etkileriyle yüksek düzeyde aritmojenik ortam oluşturabilmektedir.

5. Genetik yatkınlık

Günümüzde genetik bilimindeki ilerlemeler ölümcül aritmilere sebep olabilecek birçok genetik değişikliği ortaya koyabilmiştir. SCN5A (uzun QT sendromları), PAI 1, beta adrenerik reseptör, anjiyotensin konvertan enzim, hücre içi kalsiyum kontrolü ile ilgili genlerde ortaya çıkan mutasyonlar ile ventriküler malign aritmilerin birlikteliği genetik yatkınlığa örnek olarak gösterilebilecek en iyi bilinen genetik bozukluklardan bazılarıdır.



ŞEKİL 6. Ani kardiyak ölüm ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ilişkisi.³⁶

Ani Kardiyak Ölüm Tedavisi

Ani kardiyak ölüm tedavisinde risk altındaki kişilerin bilinmesi ve saptanması uygun tedavilerin yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu konudaki riski en iyi gösteren parametre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (**Şekil 6**). Yapısal kalp hastalığıyla birlikte düşük EF kalp yetersizliği etyolojisi her ne olursa olsun ani kardiyak ölüm için en önemli belirleyici olma özelliğini korumaktadır.

Yine yapısal kalp hastalığı ile beraber bulunan ventriküler erken vuruların da ani kardiyak ölüm için risk oluşturduğu bilinmektedir. EKG de QT dispersiyonu, T dalga alternansı bulunması, Baroreflaks sensitivitesindeki bozukluklar, kalp hızı değişkenliği, sinyal ortalamalı EKG de geç potansiyellerin varlığı da ani kardiyak ölüm için risk gruplarını tanımamızda bize yardımcı olabilecek göstergelerdir (37-39). Bunlar dışında brain natriüretik peptid in de ani kardiyak ölüm riskini tahmin etmede rolü olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (40,41).

Farmakolojik Tedavi

Beta Blokerler

Kalp yetersizliği hastalarının en temel ve vazgeçilmez ilaç grubu olan beta bloker ilaçların bu grup hastada aritmi, ani kardiyak ölüm ve toplam ölüm oranlarında önemli azalmalar sağladığı bilinmektedir. Kalp yetersizliğinde farklı beta blokerlerle (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol) toplam ve ani kardiyak ölüm oranlarında azalma birçok farklı çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları **Tablo 5**'de görülmektedir.

Tabloda verilen bu çalışmaların bir kısmında ani ölüm önceden saptanmış bir sonlanım noktası olmasa da beta bloker ilaçların kullanımıyla hemen hepsinde az veya çok ani ölüm azalması gözlenmiştir.

ACE inhibitörleri

ACE inhibitörleri kalp yetersizliği ilaç tedavisinin

beta blokerlerle birlikte vazgeçilmez iki temel ilaç grubundan birisidir. Kalp yetersizliği mortalitesini %40 lara varan oranlarda azaltırlar. Kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde endike olan bu ilaç grubunun ventriküler aritmiler ve ani ölüm üzerinde önemli bir etkisi gösterilememiştir. Sadece ramipril'in infarktüs sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalardaki kullanımında ani kardiyak ölümden %30 kadar azalma bildirilmiştir (53).

Diğer Antiaritmik İlaçlar

Amiodaron

Karmaşık antiaritmik etkileri bulunan bu molekül ventriküler ve supraventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardan birisidir. Kalp yetersizliğinde kullanımı güvenli olan bu ilacın temelde en güçlü etkisi sınıf III antiaritmik etki olsa da sınıf I, II ve IV antiaritmik özellikleri de bulunmaktadır. Ani kardiyak ölümden primer korunmada amiodaron kullanımı iki ilginç çalışmada araştırılmıştır. Bunlardan GESICA (54) çalışmasında mortalite üzerine olumlu etki saptansa da kalp yetersizliği hastalarının çoklu etyolojileri nedeniyle eleştiriler almış bir çalışma olmuştur. Bu konudaki diğer önemli çalışma ise CHF-STAT çalışmasıdır (55). Bu çalışmada Amiodaron ile mortalite üzerine nötral bir etki saptanmıştır. Ancak bu çalışmada noniskemik kalp yetersizliği hastalarında bir miktar olumlu etki eğilimi gözlenmektedir. İnfarktüs sonrası hastalarda gerçekleştirilen EMIAT (56) ve CAMIAT (57) çalışmaları ise aritmik ölümlerde amiodaron kullanımı ile azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Onüç çalışmanın bir meta-analizinde ise amiodaron kullanımı ile toplam mortalitede %15'lik bir azalma gösterilebilirken bu azalmanın büyük oranda %29'luk ani kardiyak ölüm azalmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu meta-analizde yer alan çalışmalardaki hastaların %90a yakını iskemik kalp yetersizlikli hastalar oluşturmaktadır (58).

Dofetilid

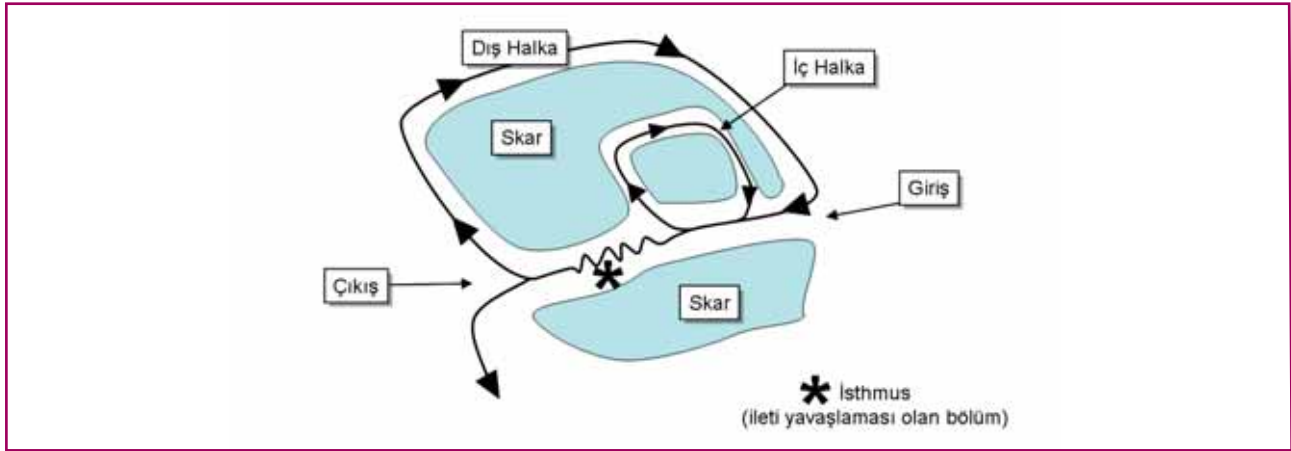
Yeni bir sınıf III antiaritmik olan dofetilid özellikle

TABLO 5. Beta blokerler ve kalp yetersizliğinde mortalite

Çalışma	Olgu sayısı	Beta bloker	Devam süresi	Mortalite (risk azalması %, ve p değeri)	
				Toplam ölüm	Ani kardiyak ölüm
CIBIS ⁽⁴²⁾	641	Bisoprolol	22.8 ay	20, p = 0.22	Fark yok
CIBIS-II ⁽⁴³⁾	2647	Bisoprolol	15.6 ay	34, p< 0.0001	44, p =.0011
ANZ ⁽⁴⁴⁾	415	Carvedilol	19 ay	25, p = 0.1	10, p bakılmadı
COPERNICUS ⁽⁴⁵⁾	2289	Carvedilol	10.4 ay	35, p = 0.0014	36 p =.0016
US Carvedilol ⁽⁴⁶⁾	1094	Carvedilol	6.5 ay	65, p< 0.001	55, p NA
CAPRICORN ⁽⁴⁷⁾	1959	Carvedilol	15 ay	23, p = 0.031	26, p = 0.098
COMET ^(48,49)	3029	Carvedilol	58 ay	17, p = 0.0017	19, p = 0.02
MDC ⁽⁵⁰⁾	383	Metoprolol tart.	12 ay	Fark Yok p = 0.69	Fark yok, p = 0.36
MERIT- HF ⁽⁵¹⁾	3991	Metoprolol sük.	12 ay	34, p = 0.0062	41, p = 0.0002
SENIORS ⁽⁵²⁾	2128	Nebivolol	21 ay	12, p = 0.21	NA

TABLO 6. Önemli ICD çalışmalarından bazıları

Çalışma	Hasta grubu ve sayısı	Girişim	İzlem süresi	Sonuç
İkincil korunma çalışmaları				
AVID ⁽⁵⁹⁾	LVEF<40 VT/VF senkop, 1016 hasta	Amiodaron vs Sotalol vs ICD	18.2 ay	İlaca göre ICD ile Toplam mortalitede %31 azalma
CASH ⁽⁶⁰⁾	EF den bağımsız Primer VT/VF sağkalanları, 349 hasta	Antiaritmik (metoprolol- amiodaron-propafenon) vs ICD	57 ay	İlaca göre ICD ile Toplam mortalitede %37, Ani kardiyak ölümde %85 azalma
CIDS ⁽⁶¹⁾	VF + Ani kardiyak ölüm, VT+ Senkop + LVEF<35 İndüklenmiş VT 659 hasta	Amiodaron vs ICD	3 yıl	İlaca göre toplam mortalitede %20 azalma
Birincil korunma çalışmaları				
MUSTT ⁽⁶²⁾	KAH + NSVT LVEF<40 704 hasta	Antiaritmik vs ICD EFÇ eşliğinde veya yalnız başına	39 ay	ICD grubunda toplam mortalite %60 Ani kardiyak ölüm %76 daha az
MADIT-I ⁽⁶³⁾	MI+LVEF<35+NSVT +indüklenmiş ventriküler aritmi 196 hasta	Konvansiyonel tedavi vs ICD	27 ay	Hayatta kalım profilaktik ICD grubunda anlamlı artış (P=0.009)
MADIT-II ⁽⁶⁴⁾	MI+LVEF<30 1232 hasta	ICD vs plasebo	20 ay	ICD grubunda Toplam mortalitede %31, aritmik mortalitede %61 azalma
DEFINITE ⁽⁶⁵⁾	Noniskemik KMP + EF<36 + sık VEV veya NSVT 458 hasta	ICD vs plasebo	29 ay	ICD grubunda ani kardiyak ölüm de anlamlı azalma (P=0.006)
SCD-HeFT ⁽⁶⁶⁾	Kalp yetersizliği (NYHA II-III) LVEF<35 2521 hasta	ICD vs plasebo vs Amiodaron	45.5 ay	ICD grubunda toplam mortalitede %23 azalma Amiodaron sağkalımı etkilemiyor
DINAMIT ⁽⁶⁷⁾	Yeni MI (6-40 gün), LVEF<35 Bozuk HRV 647 hasta	ICD vs konvansiyonel tedavi	39 ay	Aritmik mortalitede azalma var ancak total mortalite değişikliği anlamsız (P=0.66)



ŞEKİL 7. Koroner arter hastalığına bağlı miyokardiyal skarda reentran taşikardi halkası.

kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonlu olgularda olumlu etkileri olan bir ilaçtır. Ancak çalışmalarda ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm üzerine olan etkiler nötral olarak saptanmıştır. Dofetilid kullanımı ile hastaneye yatışlar ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesinde ki ortaya çıkan az orandaki olumlu sonucun ise atriyal fibrilasyon gelişimine yaptığı olumlu etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (14). Dofetilid kullanımının ilk günlerinde etkili bir QT uzaması ve *torsades des pointes* oluşturabilen bir molekül olması nedeniyle kullanımına hastane ortamında başlanmalıdır. Henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Cihaz Tedavisi

İmplant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) lerin 1970 yılından sonra kullanıma girmesiyle ani ölüm tedavisinde hatırı sayılır ilerlemelerin de önü açılmış oldu (Bölüm 1.7). Günümüzde ICD ler ani kardiyak ölümü engellemede birincil ve ikincil korunmada önemli kullanım alanlarına sahiptirler. Giderek küçülen boyutları, iki odacıklı pacemaker işlevleri ve resenkonizasyon tedavisi de uygulayabilen CRT-ICD tiplerinin kullanıma girmesiyle halen ilgi kaynağı olmaya devam etmektedirler. Tablo 6 da önemli ICD çalışmalarında bazıları özetlenmiştir (Bölüm 1.7).

ICD kullanıma girdiği ilk yıllarda ani kardiyak ölüm sonucu resusite edilen ve kurtarılan hasta gruplarında, yani sekonder korunmada kullanılmaya başlanmıştır. Bu hasta gruplarında gerçekleştirilen AVID (59) CASH(60) ve CIDS (61) çalışmalarının hepsinde hem tüm nedenli ölümlerde, hem de ani kardiyak ölümden anlamlı azalmalar gösterilmiştir. Bu çalışmalardan AVID ve CIDS çalışmaları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastaları çalışmaya dahil ederken CASH da ise EF bir kriter olarak alınmamıştı. Primer ve sekonder korunma çalışmalarının birlikte incelendiği bir metaanalizde ise bu üç çalışma birlikte değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı ölümden çok anlamlı bir azalma göze çarpmak-

tadır ($P=0.0002$). Meta-analiz sekonder korunmada tüm nedenlere bağlı ölümlerde %25, aritmik ölümlerde ise %50 oranında azalmaya işaret etmektedir (68). Aritmik ölümlerden sekonder korunmada alınan bu olumlu sonuçlar primer korunma ile ilgili çalışmaları getirmiştir. 2000 li yıllarda gerçekleştirilen MUSTT (62), MADIT-I (63) ve MADIT-II (64), DEFINITE (65) ve SCD-HeFT (66) çalışmaları da ICD açısından olumlu sonuçlanan çalışmalar olmuştur. Bu çalışmalarda koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan ventriküler aritmili hastalar ve kardiyomiyopati ile birlikte düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu hastalar çalışmalara dahil edilmiştir (Tablo 6). Çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde antiaritmik ilaçla kıyaslandığında, ICD kullanımıyla aritmik ölümlerde %57, toplam ölümden ise %30 azalma ortaya çıkmaktadır (68).

Ablasyon

Ventriküler aritmilerin kateter yardımıyla radyofrekans (RF) ablasyonu bazı durumlarda farmakolojik tedaviye alternatif olabilir. Ablasyon öncesi gerekli haritalama işlemi yapılarak neresinin ablate edileceğine karar verilmelidir. Ventriküler taşikardilerin RF ablasyonunda farklı mapping teknikleri kullanılabilir ancak birçok olguda polimorfik ventriküler taşikardi ve taşikardinin fibrilasyona dönüşmesi zorluklar yaratabilir. Haritalama sırasında aktivasyon mapping (en erken ventriküler depolarizasyon bölgesinin bulunması), pace mapping (Ventriküler pacing ile spontan taşikardi ile birebir aynı EKG yi yaratan bölgenin bulunması) veya entrainmet mapping (reentran aritminin spontan hızından daha yüksek bir hızda pacing uygulanarak devamlı bir şekilde resetlenmesi) teknikleri kullanılabilir. Ancak bu tür haritalamalar daha çok hemodinamik olarak kararlı kalabilen monomorfik VT lerde gerçekleştirilebilir. Birçok olguda özellikle entrainmet pacing yapıldığında taşikardinin sonlanması veya fibrilasyona dejenerasyonu haritalamayı imkansız hale getirebilir. Haritalama ile

özellikle reentran halkanın iletim yavaşlaması olan bölgesi (isthmus) veya çıkış bölgesi saptanmaya çalışılarak ablasyon bu bölgelere uygulanır (Şekil 7).

Haritalamadaki bu zorluklar son yıllarda elektrofizyolojik verilerden ziyade skarın haritalanması yönünde şekil değiştirmektedir. Bu metoda göre skar dokusu ile normal miyokardın değişik elektrogram karakteristiklerine sahip oluşlarında yola çıkarak tam olarak skarın sınırları saptanmaya çalışılır. Daha sonra bu skar-normal miyokard sınır bölgelerine RF ablasyon uygulanarak taşikardinin reenteran halkası kırılabilir (69,70).

Koroner arter hastalığına bağlı skarlardan kaynaklanan reenteran ventriküler taşikardilerde endokardiyal haritalama kullanılabilirken, kardiomyopatilerde reenteran halkaların endokarddan ulaşamayacak biçimde miyokard içinde veya epikarda yakın bölgelerde yer aldıkları bilinmektedir. Böyle olgularda epikardiyal haritalama gündeme gelmektedir ancak epikardiyal haritalama endokardiyal kadar kolay bir işlem değildir. Böyle bir haritalama kateter yardımıyla ancak koroner sinüs içerisinden venöz dolaşımın izin verdiği bölgelerde gerçekleştirilebilir. Sub ksifoid veya cerrahi ulaşım ise yararlarıyla birlikte kendine has sorunları da beraberinde getirmektedir (71-73).

KAYNAKLAR

1. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, et al. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(4):214-222
2. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL, Bhatta D et al. Atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2003; 18:32-38.
3. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
4. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:790.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113:359.
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-2925.
7. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115.
8. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107:2932.
9. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101:1409 -1417.
10. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation. The APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340 -2347.
11. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634 -2640.
12. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e149.
13. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:791.
14. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:857.
15. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2052.
16. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go SA, Halperin JL, and Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 429S-456S.
17. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307-16.
18. Gallagher MA, Guo XH, Poloniecki JD, Yap YG, Ward D, Camm AJ. Initial Energy Setting, Outcome and Efficiency in Direct Current Cardioversion of Atrial Fibrillation and Flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498 -504.
19. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21:4-13.
20. Lip, GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346:1313.
21. Chung NA, Belgore F, Li-Saw-Hee FL, Conway DS, Blann AD, Lip GY. Is the hypercoagulable state in atrial fibrillation mediated by vascular endothelial growth factor? *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2187-91.
22. Qi H, Mei L, Rongkun L. Study on hypercoagulation and hypofibrinolysis state in patients with atrial fibrillation and essential hypertension. *Am J Hypertens* (2005) 18, 171A-171A.

23. Ögren M, Bergqvist D, Eriksson H, Lindblad B, Sternby NH. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* (2005) 26, 1108–1114.
24. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
25. Hohnloser SH, Cuck K-H, Lilienthal J, for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789–1794.
26. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833.
27. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667–2677.
28. MERIT-HF Study group. Effects of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
29. Kjekshus J: Arrhythmia and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990, 65:421–481.
30. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA): Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994, 344:493–498.
31. Uretsky BF, Sheahan RG: Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1589–1597. Hsia HH, Jessup ML, Marchlinski FE. Debate: Do all patients with heart failure require implantable defibrillators to prevent sudden death? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000, 1:98–101.
32. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17:1390.
33. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. *NEJM* 2001;345:1473–1482.
34. Tomaselli GF, Zipes DP. What Causes Sudden Death in Heart Failure? *Circ. Res.* 2004;95:754–763.
35. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res.* 1999;42:270–283.
36. Gorgels PMA, Gijssels C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJJ. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204–1209.
37. Kayıkçıoğlu M, Payzin S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:238–245.
38. Lo R, Hsia HH. Ventricular Arrhythmias in Heart Failure Patients. *Cardiol Clin.* 2008;26:381–403.
39. Ding L, Hua W, Niu H, Chen K, Zhang S. Primary prevention of sudden cardiac death using implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2008;10:1034–41.
40. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392–7.
41. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:757–63.
42. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765–73.
43. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
44. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:375–80.
45. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
46. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, 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;334:1349–55.
47. CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
48. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
49. Torp-Pedersen C. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality in chronic heart failure patients. The Carvedilol or Metoprolol European Trial. *Am Heart J* 2005;149:370–6.
50. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441–6.
51. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
52. Flather M, Shibata M, Coats A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
53. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997;18(1):41–51.
54. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardí-

- aca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344(8921):493–8.
55. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333(2):77–82.
 56. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349(9053):667–74.
 57. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349(9053):675–82.
 58. Connolly S, Cairns J, Gent M et al. Effect of prophylactic amiodaron on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417–24.
 59. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators. 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(22):1576–83.
 60. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102(7):748–54.
 61. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101(11):1297–302.
 62. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter UnSustained Tachycardia Trial investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882–90.
 63. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933–40.
 64. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877–83.
 65. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151–8.
 66. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225–37.
 67. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–8.
 68. Lee DS, Green LD, Liu PP, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1573–82.
 69. Verma A, Marrouche NF, Schweikert RA, et al. Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(5):465–71.
 70. Hsia HH, Lin D, Sauer WH, et al. Anatomic characterization of endocardial substrate for hemodynamically stable re-entrant ventricular tachycardia: identification of endocardial conducting channels. *Heart Rhythm* 2006;3(5):503–12.
 71. Sosa E, Scanavacca M, d’Avila A, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1442–9.
 72. Sosa E, Scanavacca M. Epicardial mapping and ablation techniques to control ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(4):449–52.
 73. Swarup V, Morton JB, Arruda M, Wilber DJ. Ablation of Epicardial Macroreentrant Ventricular Tachycardia Associated with Idiopathic Nonischemic Dilated Cardiomyopathy by a Percutaneous Transthoracic Approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;12:1164–1168.

Giriş

Kronik kalp yetersizliği insidensi sabit olarak birçok avrupa ülkesi ve ABD’de artmaktadır. Günümüzde hesaplanmış insidensi yılda %0.1-0.5’dir, bu sayı her dekadta ikiye katlanıp 75 yaşında %3’e ulaşmaktadır. KY prevalansı ise %0.3-2.4 bulunmuştur (ABD’de) 5 milyon insanın etkilendiği gösterilmiştir (AHA 2005). Bu ülkede her yıl 970,000 hastanın KY ile hastaneye yattığı, 12-15 milyon hastanın ise ayaktan muayenehane vizitine gittiği bildirilmiştir. Kaşeksi bir kere teşhis edildiğinde durum oldukça kötüleşmiştir (Bölüm 1.3). KKY mortalitesi kaşektiklerde %50’ye kadar yükselir, non-kaşektiklerde mortalite %17’dir. Kaşeksi KKY’nin bir özelliği değildir, ayrıca diğer kronik hastalıkların terminal evresinde de görülür (kanser, sepsis, romatoid artrit ve AIDS gibi).

Kaşeksi birçok kronik hastalığın (AİDS, kanser, tiro-toksikoz, ve romatoid artrit dahil) ciddi bir komplikasyonudur. Geçmişte kronik KY’nin de önemli bir özelliği

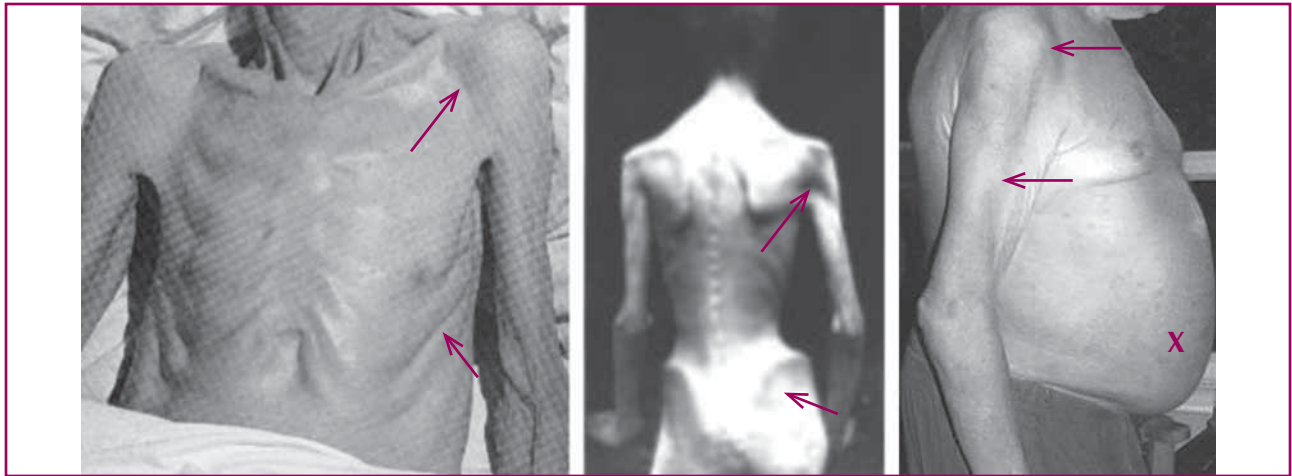
olarak anlamlı zayıflama ve adale erimesi olarak tanımlanmıştır.

2300 yıl önce klasik Yunan ve Cos adasındaki Hipokratın (MÖ yaklaşık 460- 370) Tıp okulunda: “...Etler yanıp yok olmuştur ve yerine su gelmiştir.... Omuzlar, klavikülalar, göğüs ve kalçalar kaybolmuştur (Şekil 1). Bu bir fatal hastalıktır....”

1875’de Withering şişmiş hastayı yazmıştır: “Hastanın görünüşü, soluk, nabız hızlı ve zayıf, vucut çok zayıflamış ve bir deri bir kemik kalmış, yalnız karnı çok büyümüştür” (Şekil 2).

Kaşeksi (cachexia) kelimesi Yunan kökenli olup *kaos* (kötü), *hexis* (durum) anlamındadır. Kaşeksi kaslarda zayıflama ve kilo kaybı ile oluşan, kronik farklı bir hastalık olarak da görülebilen, ancak çoğunlukla kötü prognoz ile ilişkili, yaşlanmanın da bir parçası olan patolojik bir durumdur.¹

Kardiak kaşeksi kronik kalp yetersizliğinin ciddi bir komplikasyonu olup çok az araştırılmıştır.² Göze çar-



ŞEKİL 1. Proksimal adaleler; omuzlar, interkostal adaleler, pektoral ve kalça, butların adalelerinin erimesi. Sağda kronik konjestif KY’de asit (X) ve ödemli hastada üst ekstremitelerin, gövde adalelerinin erimesi (→).



ŞEKİL 2. İlerlemiş KY'li hasta: Gode bırakan ödem, asit ve kaşeksi. Proksimal gövde aleleleri erimiş (omuzlar) (Sosin MD. Heart Failure. Manson Publ. 206, P. 25).

pan, kronik KY hastalarındaki genel kilo kaybıdır ve patogeneğinde immünolojik ve nörohormonal anormalliklerin önemi vurgulanmıştır; bu durum potansiyel tedavi stratejilerinin gözden geçirilmesine neden olmuştur.

Kaşeksinin günümüzde hala kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Bunların en çok popüler olanları ve kullanımları aşağıda tartışılmıştır.

Tanımı:

Araştırmacılar kaşeksi tanımında tam bir fikirbirliği oluşturmamalarına rağmen tanım için bazı ölçümler kullanmışlardır. Bunların başlıcaları: Vücut yağ dokusu ve yağsız doku miktarlarının tahminleri ile antropometrik ölçümleri (deri kalınlığı, kol kası çevresi); yaş, cins, boya göre ideal persantil eğrileri (Metropolitan Life Insurance tablosu)³; serum albümin konsantrasyonu, hücre aracılı immünite, kg / boy indeksi, vücut -kitle -indeksi (kg / boy²); kilo kaybı anamnezi gibi parametreler.⁴

- Kalp yetetersizliği çalışmaları; hastaları vücut yağ içeriği: “kadınlarda < %22 ve erkeklerde < %15”; veya ideal kg persantili <%90 olanları ise ‘*malnourished*’ (kötü beslenmiş) olarak sınıflandırmıştır.
- Diğer bir grup ise; kalp yetersizliği hastalarında ‘*kaşeksi*’yi: “vücut yağ içeriği “kadınlarda <%29, erkeklerde <%27⁵ veya ideal kg persantili: < %85⁶ hatta < 80”⁷ olarak tanımlamıştır.

Ek olarak farklı bir çok metod ile yağsız doku miktarı belirlenebilir. Bunlar idrar kreatinin ekspresyon oranı, işaretlenmiş amino asit ile iskelet kas değişimi, biyo-elektriksel empedans, iskelet kası kitlesinin magnetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile belirlenmesidir.²

- Yağsız dokunun en az %10 kaybının gösterilmesinin kardiyak kaşeksi tanımının kriteri olduğu da bildirilmiştir.¹⁸

Bütün bu tanımlamalara rağmen klinisyenler için

TABLO 1. Erişkin hastalarda kaşeksi: teşhis kriteri

- **Altta yatan hastalık ve ağırlık (vücut ağırlığı) + 5 kriterden ≥3 kriter.**

12 ay veya daha kısa sürede ≥%5 kayıp (zayıflama) (vücut kitle indeksi <20)

Kriterler:

1. Azalmış adele gücü
2. Yorgunluk
3. Anoreksi
4. Düşük yağsız-kitle indeksi
5. Anormal biyokimya:
 - İnflamasyon
 - Anemi
 - Düşük serum albumini

(Evans et al 2008'den adapte edildi; Pharmacology & Therapeutics 2009;121:229).

kolay kullanılabilir bir ölçüm metodu oluşturulamamıştır.

Görünen şu ki; kalp yetersizliğinde kaşeksi dinamik bir süreç olup “non- ödematöz durumda gösterilmiş kilo kaybı” önemlidir.

Klinik kardiyak kaşeksi için yaygın olarak kullanılan tanım: Kronik kalp yetersizliği bulunan hastada, en az 6 ay içinde gözlenen ve diğer kaşeksi oluşturacak nedenlerin dışında (kanseri tiroit hastalıkları, karaciğer hastalıkları) bulunmadığı, normal ağırlığın %7.5 dan fazlasının kaybedilmesi (bakınız Tablo 1).

Etyoloji:

Kardiyak kaşeksi gelişmesinde üç önemli mekanizma rol oynamaktadır:

- a) malabsorbsiyon ve metabolik disfonksiyon
- b) beslenme yetersizliği
- c) üriner ve gastrointestinal yol ile kayıp.

Pitmann ve Cohen 1964 yılında bir sendrom olan kardiyak kaşeksiyi ilk olarak geniş çaplı olarak analiz etmişlerdir. Hücrel hipoksinin birincil patojenik faktör olduğunu ara metabolizmanın yetersizliğine yol açtığını, bu sebeple katabolizmanın arttığı ve anabolizmanın ise azaldığı ileri sürülmüştür.⁹ Ayrıca “anoreksi” ve artmış bazal metabolizma hızının “kapalı ilişki” (circus viciousus) içinde olduğu ve sonucunda oksijen yokluğu da belirlenmiştir.

Anoreksianın kalp yetersizliği ile ilişkisi; (i) gastrointestinal ödemin yol açtığı bulantı ve iştahsızlık veya “protein kaybettiren enteropati”, (ii) dispne ve halsizlik gibi semptomlarıdır. (iii) Ayrıca sodyum kısıtlı diet ve (iv) ilaçların (digoksin ve ACE İ) yan etkisi ile de olabilmektedir.

Kaşektik hastalarda (NYHA IV, mitral kapak has-

talığında), ne malabsorbsiyonun (d-xyloz absorbsiyon testi)ne de hücrel hipoksinin (laktat ve pirüvat konsantrasyonu ile değerlendirilen) bu hastalarda önemi gösterilebilmiştir.¹⁰ Buna karşılık yaşlı kardiyak kaşeksi hastalarında (ortalama 76 yaşında) yağ malabsorbsiyonunun varlığı kanıtlanmıştır.¹¹

Braunwald, kardiyak kaşeksinin biventriküler kalp yetersizliği olgularında daha baskın olarak sağ kalp yetersizliği daha ağırlıkta olanlarda daha sık gözlemlendiğini öne sürmüştür.¹² Ağır kalp yetersizlikli hastalarda artmış sağ atrial basıncı malnutrisyonun bağımsız anlamlı öngörünü bulunmuştur.

İnflamatuvar Sitokin Aktivasyonu:

Günümüzde nörohormonal ve immün mekanizmaların kardiyak kaşeksinin patogeneğinde merkezi rol oynayabileceğini destekleyen önemli kanıtlar mevcuttur, buna bağlı olarak, bu durumun yönetiminin kontrol edilmesinin gelecekte önemli etkiler sağlaması olasıdır.^{2,14-16} İmmün sistem infeksiyon ve diğer streslere karşı vücudun doğal savunma mekanizmasıdır.

Bu sistemde birbirleriyle kompleks şekilde etkileşen ve kardiyak kaşeksinin gelişiminde önemli rol oynayan pek çok farklı bileşen mevcuttur. Örneğin, tümör nekroz faktör -alfa'nın (TNF) kardiyak kaşeksili hastalarda arttığı gösterilmiştir.^{6,15,17} Bazı araştırmacılar, kardiyak kaşeksi tanımlamasında TNF plazma düzeyinin kaşektik KKY hastalarında primer olarak yüksek olduğunu ve bunun oluşan kilo kaybı derecesinin güçlü bir öngörücüsü olduğunu bildirmiştir. TNF, interlökin 1 (IL-1), IL-6, interferon- γ ve "transforming growth faktör- β " ile birlikte "toksik" katabolizma gelişiminde rol oynayan anahtar sitokinlerden bir tanesidir.

KKY'de gözlenen immün aktivasyonun ana uyararı bilinmemektedir ve bununla ilgili günümüzde üç ana teori mevcuttur: (1) Birinci hipotez; kalbin kendisinin sitokinlerin esas kaynağı olduğudur, çünkü yetersiz miyokardın TNF üretebilme yeteneği olduğu gösterilmiştir. Daha da ötesi, in vivo çalışmalarda hemodinamik basınç yüklenmesinin TNF mRNA sentezini arttırabildiği bildirilmiştir.^{18,19} Bu çalışmada miyokard gerilmesi miyozitlerde TNF mRNA üretimini arttırmıştır.

(2) İkinci hipotez; KKY'de oluşan barsak duvarı ödeminin bakteriyel translokasyona yol açarak endotoksin salınımı ve immün aktivasyonundan sorumlu olduğudur.²⁰ Akut ödematöz bulguları kötüleşen hastalarda artmış endotoksin konsantrasyonunun diüretik tedavisi ile geriletebilmesi bu hipotezi desteklemektedir.²¹ Kardiyojenik şoku olan hastalarda, pozitif bakteri kültürü yokluğunda yüksek ateş ve artmış prokalsitonin düzeyi (bakteriyel endotoksineminin göstergesi) olduğu gösterilmiştir.²²

Akut venöz konjesyonu ile bakteri ve endotoksinin barsak geçirgenliğinin değişmesi sonucunda, bunların dolaşıma karıştığı ve inflamatuvar sitokin aktivasyonu-

nu uyardığı öne sürülmüştür. Endotoksinin in vivo TNF mRNA sentezini uyartabildiği bilinmektedir.²³

Ödemi olmayan bazı KKY hastalarında LPS (lipopolisakkarid) duyarlı periferik monositlerin artmış olduğu bulunmuştur.²⁴ Eğer bu hipotez doğru ise bu durum barsakta bakteriyi, endotoksinin kendisini veya endotoksinin immün sistemdeki hücrelere bağlanmasını hedef alan yeni tedavi stratejileri olasılığının kapısını açabilir. Bu bağlamda, lipidlerin KKY hastalarında endotoksine bağlanma ve etkilerini detoksifiye etmede önemli rol oynayacağı iddia edilebilir.²⁵ (3) Alternatif olarak öne sürülen üçüncü hipotez; hipoksinin KKY hastalarında artmış TNF- α üretimi için bir uyarıcı olabileceğidir.²⁶

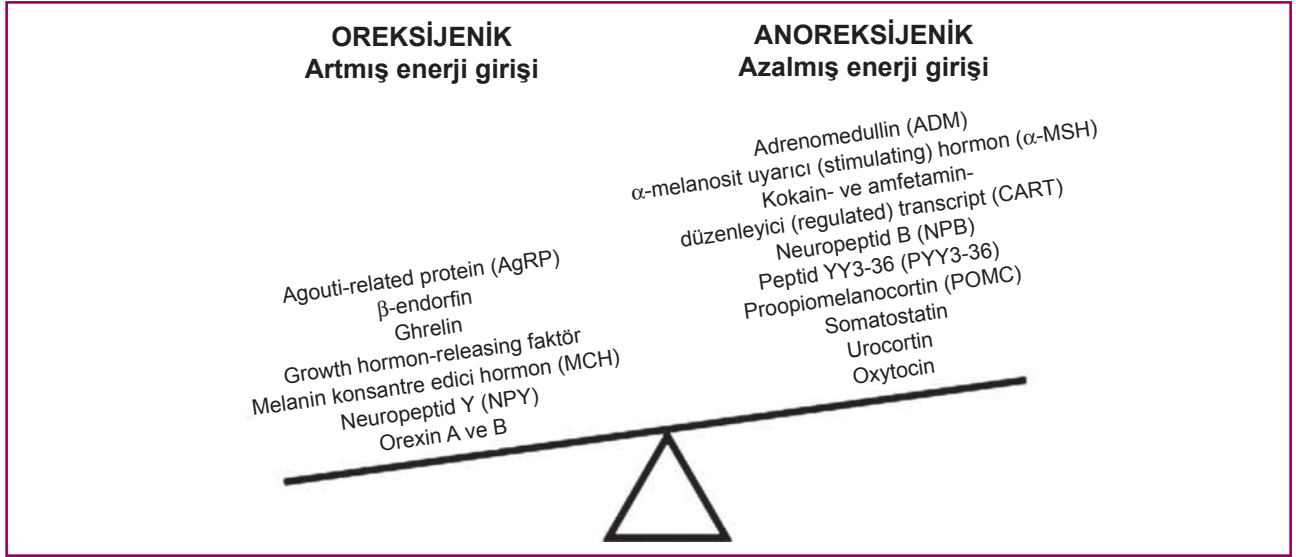
İnflamatuvar sitokinlerin, multipl etkileri olduğu ve bunların çoğunun KKY'de doğrudan veya dolaylı olarak vücut zayıflamasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Hayvan deneylerinde, iskelet kasına TNF üreten tümör hücreleri yerleştirilmesi ile kaşeksi oluştuğu, beyne de TNF üreten hücrelerin implante edilmesinin anoreksiye yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular; öncelikle TNF'nin üretim yerinin sitokin (TNF) davranışını ve etkilerini belirlediğini ve ikinci olarak artmış düzeylerinin kaşeksi gelişiminde gerçekten önemli rol oynadığını göstermektedir. TNF ayrıca egzersiz intoleransı ve nörohormonal aktivasyon ile de bağlantılıdır ve kaşektik durum gelişiminde önemli rolü olan apoptozu uyartabilir.²⁷

TNF ayrıca endotel hücreleri üzerine sitoskeleton yapının yeniden onarılmasını sağlayarak; albumin ve suya geçirgenlik artışını, aktive antijenlerin artmış dışavurumu (ekspresyonunu), yüzey prokoagulan aktivite uyarımı ve IL-1 salınımı gibi normal endotel fonksiyonları gibi etkilerde göstermektedir.²⁸ TNF'nin vaksüler endotel hücrelerinde esasen NO sentaz mRNA'yı azalttığı bilinmektedir. Bu etkilerin tümü endotel fonksiyonunu bozabilir.²⁹

Uzun süreli artmış TNF düzeylerinin yıkıcı etkilerine bağlı olarak meydana gelen endotel disfonksiyonu, KKY hastalarında TNF düzeyleri ile maksimal periferik kan akımı arasındaki güçlü "ters-ilişki" görüşünün varlığını desteklemektedir.³⁰

TNF, doz bağımlı olarak Leptin hormonunun plazma konsantrasyonunun artışına yol açabilir.³¹ Bir "obgeni" ürünü olan leptin yiyecek alımını azaltma ve istirahatte artmış enerji tüketiminde rol oynar. Her ne kadar leptinin kardiyak kaşeksinin fizyopatolojisindeki rolü net olmasa da, plazma düzeylerinin KKY hastalarında yükselmiş olduğu gösterilmiştir.³²⁻³⁴

KKY hastalarında yükselen bir diğer pro-inflamatuvar sitokin olan interlökin-6 da KKY'deki zayıflamanın etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir.³⁵ In vivo deneylerde IL-6'nın proteoliz, kas atrofisini ve kilo kay-



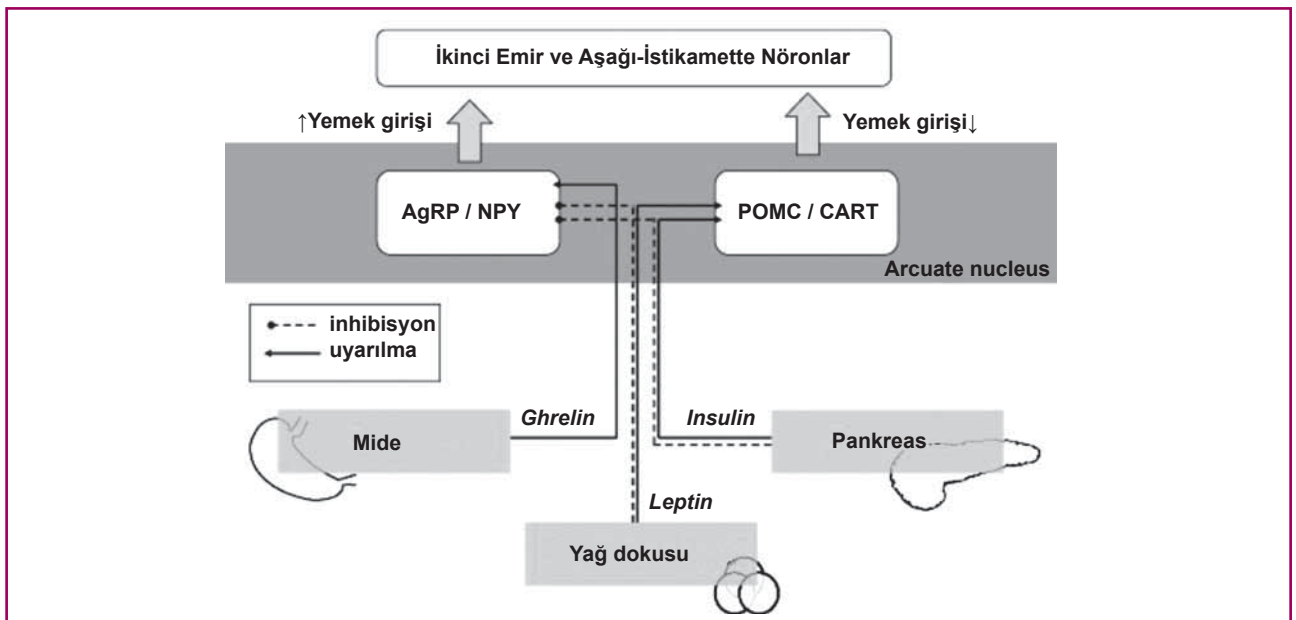
ŞEKİL 3. Enerji homeostazisinin kontrolunda seçilmiş nöropeptidlerin etkileri (Pharmacology & Therapeutics 2009;121: 227-52)

bını indükleyebildiği ve bunların tümünün IL-6 anti-korları tedavisi ile önlenemediği gösterilmiştir. Daha da ötesi, KKY hastalarında serum IL-6 düzeyleri ile kemik mineral dansitesi arasında belirgin bir korelasyon bulunmamış olsa dahi; IL-6'nun osteoporoz gelişimine yol açabileceğini destekleyen kanıtlar mevcuttur.

Son zamanlarda, sitokinlerin ve suda çözünür sitokin reseptörlerinin artmış plazma düzeylerinin kötü sağkalımı öngörebildiği ortaya konulmuştur. Özellikle solubl TNF reseptör 1 (sTNF-R1) düzeyleri; tüm immün

parametreler arasında en yüksek duyarlılık ve özgüllükle mortaliteyi öngörmekte en uygun marker olduğu görülmektedir. Böylece sTNF-R1 düzeylerinin saptanmasının KKY hastalarının prognoza göre sınıflamasında yararlı olabilir, böylece yüksek riskli hastalar daha etkili ve öncelikli olarak hedef alınabilir.

KKY sadece immün aktivasyon ile değil, prognozu olumsuz etkileyen yükselmiş diğer inflamatuvar belirteçler ile de ilişkilendirilmiştir.³⁶ Örneğin; KKY hastalarında artmış ksantin oksidaz aktivitesinin bir göstergesi



ŞEKİL 4. İştah düzenlemesinin mekanizmaları. Kısalt: AgRP: Agouti-related protein, CART: Cocain and amphetamine related transcript, NPY: Neuropeptide Y, POMC: Propiomelanocortin (Pharmacology & Therapeutics 2009;121: 227- 52).

olan serum ürik asit düzeyleri ile dolaşan inflamasyon belirteçleri arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Daha da ötesi, sitokin düzeylerine göre daha ucuz ve kolay ölçülebilen serum ürik asit düzeyi, KKY hastalarında uygun ve bağımsız prognoz göstergesi olarak görünebilir.

Beslenmenin Düzenlenmesi

İştahın pozitif ve negatif anahtar modulatorleri, **Şekil 3'**de doyumluk-iştah homeostatik modelinde, anahtar komponentleri gösterilmiştir. Bununla birlikte bu basit fakat günlük vital olan bu süreç bugün henüz anlaşılammış birçok patofizyolojik yol ve/veya mekanizmalardan etkilenmektedir (**Tablo 2**).

Beslenmede santral ve periferik düzenleyici mekanizmalar:

Hipotalamus iştahın düzenlenmesinde merkez bölgedir (**Şekil 4**). Hipotalamusun lateral bölgelerinin uyarılması yemeye sebep olur. Mediyal bölgenin uyarılması ile yeme kesilir. Hipotalamustaki merkezlerin kontrolunda birçok mediyatör yer alır.

Beslenmede aşırı oynamalar (artma, azalma), vücudun ağırlığı ve muhtevasında değişikliklere sebep olur.

Kronik hastalıklarda kaşeksi, birçok beslenme özelliklerini paylaşır. Özellikle kardiyak kaşeksi hastalarında iştah problemleri ve yiyecek alımında değişiklikler, metabolik bozukluklar dikkat çekmiştir anabolik/katabolik dengesizlik. İştahın eksik olmasına bağlı kötü beslenme birçok değişik kronik hastalıklarda da olabilir ve hastaların nedeysen yarısı etkilenebilir. İştahın hormonal düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır, olası tetikleyicilerden biri "**sahte doyumluk**"tur (yeterli yiyecek almadan doyma gibi). Enerji tüketiminde bozukluklar anoreksinin-yönettiği vucut erimesi ve sonucunda kaşeksiyi kolaylaştırabilir. Dolayısı ile, kronik hastalığın tedavi edilmesi anahtar elementtir; bu hastalar; kuralara göre hastalığın daha fazla gelişmesini önlemek için yeterli düzeyde beslenmelidir, tedavinin olası yan etkileri engellenmeli ve durumun kötüleşmesi geri döndürülmelidir.

Nöroendokrin Anormallikler:

Kronik kalp yetersizliğinde bozulmuş kardiyak fonksiyonlara bağlı sekonder değişiklikler olmaktadır. Bunlar sempatik sistem aktivasyonu, renin anjiyotensin aldosteron aksı ve natriüretik peptidi içeren nörohormonal değişikliklerdir. Başlangıçta bu sistemler faydalı iken daha sonraları vasküler rezistans ve afterloaddaki artış ve ventriküler genişleme ve remodellinge yol açarak zararlı olmaktadır.³⁷

Bilinen nörohormonal hipoteze göre³⁸: Kalp yetersizliğinin prognozu, aktive olmuş nörohormonal sistemin kalp ve dolaşım üzerindeki zararlı etkilerine bağlıdır (Bölüm 1.4). Birçok çalışmada nörohormonal aktivas-

TABLO 2. İştah ve beslenmenin düzenleyicileri mediyatörleri

Nöropeptid Y: Hipotalamustan sentezlenir. Enerji dengesi, bellek ve öğrenmeyi düzenler. İştaha etkisi pozitifdir.

Leptin: Adipositlerde sentez edilir, iştah ve metabolizma düzenleyicisidir. İştaha etkisi negatiftir.

Alfa-melanokortin (?): Hipofizin orta lobunda sentez edilir, fonksiyonları; deri pigmentasyonu, immunomodulator ve enerji dengesi. İştaha etkisi negatif.

Büyüme hormonu: Hipofizde sentezlenir, fonksiyonları; büyüme uyarılması ve hücre çoğalması. İştaha etkisi pozitifdir.

İnsülin: Pankreasın Langerhans adacıklarında sentezlenir, glukoz homeostazında rol oynar. İştaha etkisi pozitifdir.

Buna göre, hipotalamus iştahın santral düzenleyici bölgesidir (**Şekil 4**). İki bölge ayırt edilebilmiştir: Lateral "beslenme bölgesi" ve mediyal "doyumluk bölgesi". Birincisinin uyarılması yeme davranışına sebep olur, sonrakinin uyarılması yemeyi durdurur. Hipotalamustaki bu merkezlerin kısmen kontrolunda birçok mediyatörler yer alır.

Nöropeptid Y (NPY): Sempatik-adreno-medullar sinir sisteminde ve yüksek konsantrasyonda hipotalamusta bulunur. Birlikte bulunduğu AgRP ("agouti" ilişkili protein) ile yiyecek alımını pozitif olarak düzenler.

Leptin (yunanca leptos: zayıf): adipositlerin yaptığı hormondur, orantısız olarak yağ kitlesinden salınır ve NPY etkisinin ve yiyecek alımının direkt inhibitörüdür. Leptin daha sonra melanokortikotropin-4 reseptörünü (MC4R) aktive eden POMC (pro-opimelanokortin)'yi aktive eder, sadece yiyecek alımını azaltmaz enerji tüketimini de artırır.

Melanokortinler: POMC'den ayrılırlar, 5 reseptöre bağlanabilirler, bunlardan MC4R iştah düzenlenmesinde önemlidir, fonksiyonun kaybolması obezite ile sonuçlanır.

"Açlık hormonu", Gherlin: Az bilinmekte, midenin fundus bölümünde üretilir ve gherlin pozitif nöronlar hipotalamusta yerleşmiştir ve PY ve POMC için pozitif nöronlara yansır. Gherlinin yiyecek alımındaki major rolü, sadece yiyecek alımına neden olmaz, ayrıca büyüme hormonu sekreatag reseptörleri ile büyüme hormonu (GH; growth Hormone) salınmasını da sağlar, böylece iştah ve anabolik faktörlerin birleştiricisi gibi hareket eder.

Growth factor (GH): Pleiotropik faktör olup etkilerini direkt veya indirek olarak IGF-1 (insulin like growth factor-1) ve somatomedinler ile yönetir. Direkt lipolitik etkileri ile adaledaki anabolik etkilerini birleştirirler (özellikle IGF-1 ile yönetilen). KKY ve kardiyak kaşekside GH'ye sekonder direnç tanımlanmıştır. İnsülin direnci de KY'ye sekonder olabilir ve heriki hormon direnci hastalığın ciddiyeti ile koreledir. İnsülinin kendisi adalenin güçlü anabolik faktörüdür, bundan dolayı insülin duyarlaştıran tedavi kaşekside umut verici tedavi görülmektedir.

yon ile artmış mortalite arasında ilişki gösterilmiştir.^{39,40}

Kalp yetersizliğinde katekolaminlerin artışı gözlemlenene kadar⁴¹ kardiyak kaşeksili hastalarda katekolamin seviyesi hakkında bir çalışma bulunmamaktaydı. İlk kez Anker SD ve Chua TP⁵³, kardiyak kaşeksili

hastayla yaptıkları çalışmada norepinefrin ve epinefrin seviyesinin kaşektik olmayan kalp yetersizliği hastalarına oranla belirgin yüksek olduğunu saptamışlardır. Bununla beraber; Plazma aldosteron seviyesi ve renin aktivitesi kardiyak kaşeksili hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar kalp yetersizliği olan hastalarda kaşeksi ve sempatik aktivite arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Renin ise anjiyotensin-II ve norepinefrin gibi stress hormonlarının güçlü uyarıcısıdır⁴². Anjiyotensinin hayvan modellerinde sirkülasyondaki “*insülin growth faktör I*” (IGF-I) seviyesini azaltarak anoreksi ve kilo kaybına neden olduğu, ayrıca da kardiyak myositlerde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir.⁴³

Nörohormonal aktivasyon kardiyorespiratuar refleks kontrolünde de bozulmaya yol açmaktadır.⁴⁴ Kardiyak kaşeksili hastalarda anormal kalp hızı değişiklikleri, deprese baroreseptör sensitivitesi (ki zayıf prognoz ve ilerlemiş nörohormonal aktivasyona katkısı bulunmaktadır) gibi şiddetli otonomik refleks kontrol bozuklukları görülmüştür.

Katekolaminlerin kaşeksiye yol açma mekanizmalarından bir diğeri sağlıklı kişilere kıyasla bazal metabolizma hızındaki ve istirahatte enerji harcamasında artışlardır.^{45,46,47}

Katabolizmada artışa neden olan stres hormonlarından bir diğeri ise kortizoldür. Tedavi edilmemiş kalp yetersizliği hastalarında muhtemelen artmış adrenokortikotropik hormon salınımının neden olduğu kortizol seviyesinin iki kat daha yüksek olduğu görülmüştür.^{48,49} Ek olarak anabolik steroid dehidroepiandrosteron seviyesi de kardiyak kaşeksili hastalarda düşük bulunmuştur.

Vücut Yapısı Değişiklikleri:

Mevcut çalışmalarda hastaların %68’inden fazlasında kas atrofisi bulunmaktadır.^{50,51} Kas zayıflığı ve halsizlik iki önemli semptom olup çoğunlukla NYHA III-IV ve kaşektik olgularda gözlenmektedir.^{52,53} Yağsız dokunun kaybı kanser ve AIDS vakalarında da prognozun önemli belirleyicisidir.⁵⁴ Ancak kalp yetersizliği olgularında henüz böyle bir ilişki belirlenememiştir. Osteoporozis kardiyak transplantasyon bekleyen hastalarda bildirilmiştir.⁵⁵

Kaşektik kalp yetersizliği hastalarında sadece yağsız dokuda belirgin azalma değil, aynı zamanda yağ dokusunda (enerji rezervi) ve kemik mineral dansitesinde de azalma gözlenmiştir. “*Dual enerji X ray absorptimetre*” ile ve de diğer yöntemler ile yapılan ölçümlerde kaşektik hastalarda total vücut yağ dokusu, yağsız doku, ve kemik mineralinde, non-kaşektik sağlıklı gruba göre anlamlı azalma görülmüştür.

Kardiyak kaşeksidedeki vücut yapısı değişikliğinin sebebi net anlaşılmasa da inflamatuvar sitokinlerin ve katabolik hormon seviyesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kaşeksi patogenezinde growth hormon IGF -1 aksı önemli görülmektedir. Kardiyak kaşeksili hastalarda yükselmiş “*growth hormon*” seviyesi ile birlikte normal

ya da azalmış IGF-1 düzeyi, growth- hormon rezistansı geliştiğini düşündürmektedir. IGF-1 apoptoz yolunda efektör enzim olan intrasellüler “*kaspaz*” sayısını azaltmaktadır.⁵⁷ Kalp yetersizliği hastalarında iskelet kasındaki apoptoz egzersiz kapasitesindeki bozulma ile belirgin ilişkilidir.⁵⁸

Farklı Vücut Bölümlerinin Erimesinin (Zayıflama) Mekanizmaları:

Kardiyak kaşeksidede sadece yağsız dokular (iskelet adalesi gibi) tutulmaz, yağ dokusu ve kemikler de etkilendir. İskelet kası protein sentezi ve proteoliz arasındaki dengesizliğe bağlı kitlesel olarak kaybolur. Tipik olarak proinflamatuvar sitokinler, eşzamanlı anabolik IGF-1 sinyalinin azadığı süreçte proteolitik sistemlerin oluşmasına neden olur. Yağsız vücut kitlesinin tükenmesi kaşeksinin major karakteristiklerinden birisidir. Dolayısı ile KKY hastalarının %68’e kadarında adale atrofinin kanıtları bulunur. Ayrıca, myostatin, adale kitlesinin negatif düzenleyicisi olup, anahtar oyuncu olabileceği düşünülmektedir (artırarak-düzenleme; “upregulation” bildirilmiştir). Hastalığın sonraki döneminde kemik ve yağ dokusunda zayıflayarak erime olur.

Yağ zayıflamasına (eriyip tükenmesine) birçok ajan ve hız kısıtlayıcı adım; beta-adrenerjik ve natriüretik peptid gibi birçok reseptör ile aktive olmuş hormon duyarlı lipaz enzimi aktivitesi neden olabilir.

Kemik yoğunluğu kardiyak kaşeksi hastalarında düşüktür, düşük kalsiyum ve vitamin D düzeyleri bildirilmiştir.

TEDAVİ

Kardiyak kaşeksidedeki gibi zayıflamayı tedavi edecek henüz kanıtlanmış ve onaylanmış bir tedavi yoktur. Stratejisi, doku kaybının önlenmesi veya tedavi edilmesi olmalıdır.

- ACE inhibitörleri ve Beta blokerler ile kardiyak kaşeksinin geciktiği ve muhtemelen önlendiği bildirilmiştir. Bununla birlikte tekbaşına beslenme ile, anoreksi geri döndürülse bile, kaşeksi geriye döndürememiştir. Hastalarda sıklıkla özellikle diüretik alanlarda, mikro-besincikler (selenyum, çinko, bakır) ve vitaminlerin eksikliği bulunur ve yan-zincirli aminoasitlerin (ösin, isolösin ve valin) ile desteklemenin faydaları olduğu gösterilmiştir.
- Günümüzde günlük protein alımı referansı: vücut ağırlığının her kilosuna (kg) 0.8 gr olup bu kardiyak kaşeksili KKY hastası için çok az olup, günlük alım bunun üstünde tutulmalıdır. Uzun süreli istirahatın adale ağırlığından protein kaybına sebep olduğu gösterilmiştir, yan-zincirli aminoasitler yatan hastalarda etkili olmuştur (esansiyel olmayan aminoasitlerin karışımı; glisin, serin ve alanin 30 mmol/her gün).

- Anoreksi ile savaşmak için yiyecek alımı baştan sona indüklenmelidir. Bu hastalarda destekleme düşünülmelidir (B1, C ve E vitaminleri gibi antioksidanlar ile).

Megasterol asetat, hormona cevaplı kanserlerde zayıflamayı durdurmuştur. Buna yakın bileşik medhid-roksiprogesteron asetatın da benzer etkileri vardır (periferik ödem eğilimi var).

Cannaboidler, yiyecek alımına neden olan ajanlardır (tutarsız klinik sonuçları görülmüştür). AIDS ve kanser hastalarında iştaha pozitif etkisi olmakla birlikte kilo artışı olmamıştır.

- KKY'de, anabolik steroidler kardiyak fonksiyonu düzeltilmiş, vücut ağırlığına etkisi olmamıştır. Beta adrenenjikler, özellikle beta-2 adrenenjik agonistlerin bilinen anabolik etkilerinin bazı faydaları gösterilmiştir; dejeneratif adale hastalıklarında bazı faydalar olabilir, kısa süreli kardiyak pozitif etkileri bildirilmiştir. Hastaların fonksiyonel kapasitelerinde düzelme olmamıştır.

Kardiyak kaşeksi kronik inflamatuvar hastalık olduğundan, inflamatuvar duruma yönelik birçok antiinflamatuvar strateji geliştirilmiştir; (a) nötralizan antikolar (eternacept, infliximab), (b) statin, (c) talidomid (TNF-alfa'yı düşürür), pentoxifilin ise adalede proteolitik aktiviteyi azaltmıştır.

Kardiak kaşeksi vücutta anabolik ve katabolik sistemdeki multifaktoriyel bozukluktan kaynaklanmaktadır. Bu yüzden bir çok farklı yollarla tedavi edilmesi planlanmalıdır.

Beslenme Desteği:

- İlerlemiş KKY ve kaşektik tüm hastalarda tuz alımı günde 2 gram ile kısıtlanmalıdır.

Kesin olan şu ki beslenme durumunun düzeltilmesi ile enerji rezervlerinin arttırmak, iskelet kas dokusundaki yeniden yapılanmayı destekler ve egzersiz kapasitesinde belirgin artışı sağlar.⁵⁹ Ancak bu konuda nasıl bir desteğin sağlanacağı hakkında geniş kontrollü çalışmalar yoktur.

Yine de, yoğun beslenme desteği, vücudun oksidatif ihtiyacını yükseltip, yağsız dokuda artışa yol açarak, kalp yetersizliği hastalarında adale dokusunun korunmasında güvenli rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu strateji özellikle pre ve postoperatif dönemlerde önemlidir.

Bir çalışmada kaşektik kalp yetersizliği hastalarında, 5-8 hafta uygulanan intravenöz 1200 kcal /gün beslenme desteğinin mortalite üzerinde olumlu olduğu gösterilmiştir.⁷

- Kalp yetersizliğinde enerji desteği (40-50 kcal/m² vücut yüzeyine yüzdesi, örneğin 1.4 m²=5600 kcal), 1.5-2 g/kg protein ve sodyum 2 g/gün ve sıvı kısıtlaması (1000 - 1500 ml/gün) ile yüksek yoğunluklu beslenme modeli önerilmektedir. Kaşeksili kalp yetersizliği hastalarında özel diet programı en uygunu görülmektedir (Bölüm 2.3).

Egzersiz:

Adalenin metabolik bozukluğu periferik kan dolaşımı bozukluğu ve nörohormonal anormallikler ile beraber olup özel rehabilitasyon programları ile egzersiz kapasitesi desteklenmelidir.⁶⁰

İlaç Tedavisi:

Kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçlar özellikle hemodinamik parametrelerde düzelmeye yöneliktir. Bununla beraber hastanın semptomları ve sağkalımı hemodinamik parametreler ile zayıf korelasyon göstermektedir.⁶¹ Hemodinamik parametreler ve immün sistem kalp yetersizliği ve kardiyak kaşeksi patofizyolojisinde önemli role sahip olup ilaçlar bu sistemlerde değişikliklere yol açarak yararlı olabilir.

- Balık yağı (n3 poliansature yağ asiti) desteği, köpeklerde IL-1 konsantrasyonunda azalma sağlayarak kalp yetersizliği olanlarda kaşeksiyi düzelttiği gösterilmiştir. Bu bulgular indirek olarak kaşektik hastalarda **antisitokin** tedavinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Özel antisitokin tedavilerin kalp yetersizliği hastalarında kullanımı tartışmalıdır. In vivo çalışmalarda TNF-α sol ventrikül fonksiyonunu baskıladığı ve sol ventrikül dilatasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

(HFSA-2006) Kardiyak Kaşekside Diyet ve Beslenme Önerileri

Kardiyak kaşeksi yoğun sitokin, tümör nekroz-alfa aktivasyonu veya kronik düşük kalp debisi durumları ile ilişkili iyi bilinen bir fenomendir. Benzer özellikler, terminal kanser, AIDS ve kronik inflamatuvar hastalıklarda da saptanmıştır. Bu hastalar oldukça yüksek morbidite riski altındadır; infeksiyon, hastaneye yatış ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi.

Düşük SVEF'li hastalarda, tümör nekroz-alfa düzeyi ilerlemiş hastalıkta daha yüksektir ve mortalitenin en yüksek riski ile korelasyon gösterir. Minimal beslenme ihtiyacını belirlemek için biçimsel metabolik değerlendirme adale-erimesi sendromu görülen bu hastalarda kuvvetle düşünülmelidir.

Bu hastalara spesifik tavsiyeler yapılmalıdır; yemeklerin büyüklük ve sıklığının değiştirilmesi, yüksek enerjili diyetin temin edilmesi önemlidir.

- İlerlemiş KY hastalarında beslenme tedavi ve yaklaşımına ve tasarlanmamış ağırlık kaybı veya adale erimesine (kardiyak kaşeksi) özel dikkat gösterilmelidir. Nitrojen dengesi, kalori alımı ve prealbumin uygun beslenme desteğinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Kalorik destekleme tavsiye edilmektedir.

Anabolik steroidler tavsiye edilmemektedir. Kardiyak kaşeksi ve adale erimesinde anabolik steroidlerin kullanımını destekleyen veri yoktur. Disfonksiyonel miyokarda düşük doz testosteronunun faydalı etkisi ima edilerek, başlangıçta bu yaklaşım için heveslenilmiştir. Bu bileşiklerin uzun süre kullanmasının iskemiye artırdığı ve kötü ventrikül remodelingi riskini ilerlettiği bildirilmiştir. Bu tedavinin kullanımı sırasında sıvı retansiyonu ve elektrolit anormallikleri sıktır. Eklenen diğer ciddi riskler; artmış trombojenite ve eritrositoz, benin prostatik hipertrofi ve prostat kanseridir.

- KY'li hastalar, özellikle diüretik tedavisi ve tuz kısıtlayıcı diette olanlarda günlük ihtiyacın alındığından (esansiyel besinlerin günlük değeri) emin olmak için, günlük multi-vitamin desteği düşünülmelidir. Spesifik vitamin veya beslenme eksikliği için değerlendirme nadiren gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Yeh S, Schuster M. Geriatric cachexia : the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 : 183-97
2. Anker SD, Cats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115 :836-47.
3. Metropolitan height and weight tables. *Stat Bull Metrop Life Found* 1983;64:3-9.
4. Anker SD, Ponikowski O, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050 -3
5. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentration of tumor necrosis factor in 'cachectic' patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 66: 356-8
6. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41
7. Otaki M. Surgical treatment of patients with cardiac cachexia. An analysis of factors affecting operative mortality. *Chest* 1994;105 :1347 -51
8. Freeman LM, Rouberoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994;52:340-7
9. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271:403-9
10. Buchanan N, Keen RD, Kingsley R, Eyberg CD. Gastrointestinal absorption studies in cardiac cachexia. *Intens Care Med* 1977; 3:89-91
11. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996; 25:144-9
12. Braunwald E. Clinical manifestation of heart failure. In: *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, vol 1, Philadelphia :Saunders, 1984, p.499.
13. MacGowan G, Mann D, Kornos R, Feldman A, Murali S. Circulating interleukin -6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79 :1128 -31
14. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin -1. *Int J Cardiol* 2000;72 :175-86.
15. Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Y et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12:218-23
16. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21 :521 -32
17. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, Shale DJ, Morris GK. Tumor necrosis factor alpha in severe congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1993; 70 :141 -3
18. Torre -Amione G, Kapadia S, Lee J et al. Tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11
19. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann L. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor -alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997;81 : 187 -95
20. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole -Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426-30.
21. Neibaoer J, Volk HD, Kemp M et al. Endotoxine and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353 :1838 -42
22. Brunkhorst F, Clark A, Foryeki Z, Anker S. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999;72:3-10
23. Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, Birdsall HH, Ma TS, Mann DL. Tumor necrosis factor alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxine administration. *J Clin Invest* 1995;96 :1042 -52
24. Vonhof S, Brost B, Stille Siegener M, Grumbach I, Kreuzer H, Figulia H. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998;63:237-44.
25. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin -lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3.
26. Hasper D, Hummel M, Kiebert FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:761-5.
27. Ciccoira M, Boiger AP, Doehner V et al. High tumor necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001;15:80-6.
28. Bolger AP, Anker SD. Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical, manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000;60: 1245-57
29. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993; 73:205-9.
30. Anker SD, Volterrani M, Egerer KS. et al. Tumor necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *Q J Med* 1998;91:199-203
31. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4080-2.
32. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, Shapiro D, Morton JJ,

- McMurray JJ. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart* 1999;82:352-6.
33. Fihppatos OS, Tsilias K, Venetsanou K et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor- α system. *Int J Cardiol* 2000;76: 17-22.
 34. Doehner W, Pfiuin CD, Rauchhaus M et al. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol* 2001;145:727-35
 35. Torre-Amionc G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *3 Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
 36. Sharma R, Rauehhaus M, Ponikowski PP et al. The relationship of and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:523-8.
 37. Francis GS. Neurohormonal mechanisms involved in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55(Suppl A):I5A-2IA
 38. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24g-54
 39. Conn JN, Levine B, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23
 40. Swcdberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-6
 41. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. The augmentation of plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962;267:650-4.
 42. Staroukine M, Devriendt J, Decoodt P, Vemiory A. Relationship between plasma epinephrine, norepinephrine, dopamine and angiotensin II concentrations, renin activity, hemodynamic state and prognosis in acute heart failure. *Acta Cardiol* 1984;39:131-8.
 43. Brink M, Weiler J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97:2509-16.
 44. Ponikowski P, Pceppli M, Chua TP et al. The impact of cachexia on cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:1667-75
 45. Christin L, O'Connell M, Bogardus C, Danforth E, Ravussin E. Norepinephrine turnover and energy expenditure in Pima Indian and white men. *Metabolism* 1993;42:723-9.
 46. Lommi J, Kupari M, Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *Am j Cardiol* 1998;81:45-50
 47. Obisesan TO, Toth MJ, Donaldson K et al. Energy expenditure and symptom severity in men with heart failure. *Am J Cardiol* 1996;77:1250-2.
 48. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahl PL, Poole-Wilson PA, Hams 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
 49. Nicholls MG, Espiner EA, Donald RA, Hughes H. Aldosterone and its regulation during diuresis in patients with gross congestive heart failure. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:301-15
 50. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA, Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988;1:8:187-95
 51. Drexler H, Riede D, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-9.
 52. Harrington D, Anker SD, Chua TP et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1758-64.
 53. Anker SD, Swan JW, Volterrani M et al. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:259-69
 54. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50:444-7.
 55. Lcc AH, Mull RL, Keenan OF et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994;96:35-41.
 56. Anker SD, Harrington D, Lees B et al. Body composition and quality of muscle in chronic heart failure. *Am Coll Cardiol* 1997;29:527A, Abstract
 57. Adams V, Gielen S, Hambrecht R, Schuler G. Apoptosis in skeletal muscle. *Front Biosci* 2001;6:D1-D11
 58. Adams V, Jiang H, Jiangtao Y et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:959-65.
 59. Heymsfield SB, Caspei K Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasogastric feeding. *Am J Clin Nutr* 1989;50:539-44
 60. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990;335:63-6.
 61. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
 62. Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K. Coats AJS: Heart Failure. Churchill Livingstone. 1997. sayfa 261-69.
 63. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: A systematic overview. *Pharmacology & Therapeutics* 121 (2009) 227-252.
 64. NA. Stephens. Fearon CH. Anorexia, cachexia and nutrition. *Anorexia, cachexia and nutrition. Medicine* 2007;36/2: 78-81.
 65. Shing-Shing Yeh, Kimathi Blackwood, and Michael W. Schuster. Cytokine Basis of Cachexia and its Treatment: Are They Ready for Prime Time?. DOI: 10.1016/j.jamda. 2008.01.003
 66. Stefan D. Anker, Rakesh Sharma. The syndrome of cardiac cachexia. *International Journal of Cardiology* 85 (2002) 51-66.

Kalp Yetersizliğinde Psikolojik Faktörler

Prof. Dr. Kemal Arıkan – Dr. Sinem Zeynep Başer

GİRİŞ

Kalp yetersizliği birçok kalp hastalığının son safhasıdır.¹ Yaşlı popülasyonu ve miyokard enfarktüsü sonrası yaşam oranları arttığı için hastaneye yatışların %5'inin sebebi kalp yetersizliğidir. Her yıl hastaların %40'ı ölür; yaşayanların ise hayat kalitesi belirgin olarak bozulmuştur.²

Hayat kalitesinin düşüklüğü, sosyal izolasyon ya da desteğin olmaması ve depresyon kalp yetersizliği olan hastaların büyük bir kısmında tekrar hastaneye yatma ve mortalitenin artması ile ilişkili bulunmuştur.³ Kronik kalp yetersizliği olan hastaların %49'unun hastaneye yatışının evvelinde şiddetli tartışma, aile üyelerinden ayrılma gibi duygusal olaylar yaşanmıştır. Anksiyete ise işlevselliği belirlemekle birlikte hastaneye yatışı ve mortaliteyi belirlemez.^{4,5}

Metaanalizler ruhsal iyilik halinin hem sağlıklı hem de hasta popülasyonda mortaliteyi düşürdüğünü göstermiştir. Sağlıklı toplulukta; ruhsal olarak iyi hissetmek, neşe, mutluluk, dinçlik, enerji; hayattan tatmin olmak, umut duymak, optimizm, esprililiğin genel mortaliteyi de kardiyovasküler mortaliteyi de azalttığı saptanmıştır.⁶

Klinisyenler kalp yetersizliğinde psikososyal meselelerin önemine yeni yeni dikkat etmeye başlamışlardır. Bu durumun olası sebepleri beyin-kalp etkileşiminin yeterince değerlendirilmemiş olması, klinik pratikte nasıl değerlendirileceğinin bilinmemesi, tedavide yetersiz kalınması ve hatta klinisyenlerin bu konuya ilgi, merak duymamalarıdır.⁷

Tanı

Major depresyon tanısı için iki hafta boyunca aşağıdaki-lerden 5 ya da daha fazlasının olması gerekir:

1. Çökkün duygudurum
2. Etkinliklere ilginin ve zevk almanın azalması

3. Belirgin kilo kaybı ya da alımı, iştahta azalma veya artma
4. Uykusuzluk ya da aşırı uyuma
5. Yorgunluk ya da enerji kaybı
6. Değersizlik, uygunsuz ya da aşırı suçluluk hissi
7. Dikkati toplama, karar verme ve düşünme yetisinde azalma
8. Tekrarlayan ölüm, intihar düşünceleri ya da intihar girişimi

Semptomlardan biri çökkün duygudurum ya da ilgi, zevk kaybı olmalıdır. Kişinin sosyal, mesleki ve diğer yaşamsal alanlardaki işlevselliği bozulmuş olmalıdır.⁸

Anksiyete, tehdit algılayan bireyde negatif bir afektif durum oluşmasıdır. Kişinin belli durumlarda istediği sonuçlara ulaşamayacağını, sonuçları kontrol edemeyeceğini ya da öngöremeyeceğini hissetmesiyle karakterizedir.⁹ Kalp yetersizliğinde olan halsizlik, apati ve anerininin depresyonda da görülmesi tanı konulmasını zorlaştırabilir. Rutin değerlendirmede mutlaka depresyonu ayırt ettirecek sorular olmalıdır.

Anksiyetenin bilişsel, nörobiyolojik ve davranışsal komponentleri vardır.¹⁰ Aslında, diğer duygularımız gibi ortamdaki değişikliklere davranışlarımızla cevap vermemizi, uyumumuzu sağlar. Artarsa ya da süregenleşirse işlevselliği bozabilir. Normalden patolojik anksiyeteye kadar geniş bir yelpazede yer alabilir. Kardiyak hastalarda durumsal anksiyete ve panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, post travmatik stres bozukluğu gibi anksiyete bozuklukları sık görülmektedir.

Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği olanlarda depresyon görülme sıklığı %15-36 arasında değişmekle birlikte; %77.5 gibi yüksek oranlar da bildirilmiştir.^{11,12,13} Öte yandan, yaşlılarda depresyon ya da depresif semptomların sıklığı taramalarda %14-60 iken; klinik görüşme ile %14-39 bulun-

muştur. Bu sebeple tedaviye başlanmadan evvel mutlaka klinik görüşme ile tanı doğrulanmalıdır.¹⁴

Depresyon miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda yaygın olduğu için, en çok bu grupta araştırılmıştır. Miyokard enfarktüsü geçirip yaşayanlarda depresyon sıklığı sağlıklı popülasyona göre daha sık bulunmuştur.

Depresif semptomları olan hastaların ise miyokard enfarktüsü geçirme olasılıkları 1.5-3.5 kat artmıştır. Ağır depresif nöbet geçiren hastalarındaki 4.5 kat daha fazladır.^{15,16}

Kalp yetersizliği olan hastalarda anksiyetenin sıklığı %63'e kadar çıkabilir.¹⁷ **Kanser ve akciğer hastalarıyla karşılaştırıldığında kalp yetersizliği olan hastaların anksiyete düzeyleri daha yüksektir.**^{17,18}

Etyoloji

Kalp yetersizliği olan kişilerdeki depresyonun etyolojik faktörleri çok çeşitli olabilir. Bunlar genetik predispozisyon, sosyal ortam, kişinin mortaliteyle yüzleşmesi, hayat tarzı değişiklikleri gibi psikososyal stresörler ve kardiyak hastalığa bağlı biyolojik-humoral faktörlerdir.¹⁹

Tedavi

Kalp yetersizliği olanlarda depresyon görülme sıklığı yüksek olmasına karşın, psikiyatri konsültasyonu ve uygun tedavinin sağlanması yetersizdir. Antidepresan kullanımı depresyon görülme sıklığıyla orantılı değildir. Antidepresanların yetersiz kullanımı, tanı konulmaması ve semptomatolojinin tanınmamasına bağlı olabilir. Benzodiazepinler ve benadriin sık kullanılması, hastaların anksiyete, uykusuzluk ve iritabilitelelerinin tedavi edilmeye çalışıldığını gösterir. Oysaki kalp yetersizliğinde depresyon ve anksiyetenin tedavi edilmesinin hayati önemi vardır.²⁰ Antidepresan kullanımını gerektiren durumlar kalp yetersizliğinin medikal maliyetini de etkiler.²¹

Günümüzde seçici serotonin geri alım inhibitörleri tedavide ilk sırada yer almaktadır. Yeni antidepresanlar olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kardiyak yan etkisi yok denecek kadar azdır.²² Bu ilaçlardan sitalopram ve sertralin en iyi seçenekler olarak görülmektedir. Paroksetin ve fluoksetin ise ilaç etkileşimi açısından tercih edilmemelidir. Yine de kardiyak açıdan trisiklik antidepresanlara göre kardiyak açıdan daha güvenli oldukları bilinmektedir. Mevcut çalışmalar, depresyonu olan kardiyak hastalarda seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kardiyak prognozu iyileştirdiğini göstermiştir.²³

Kognitif davranışçı terapinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda tedavide etkin olduğu bilinmektedir.²⁴ Depresyon kronik ya da psikotik özellikli değilse, psikososyal koşullar uygunsa tercih edilebilir.²⁵ Bazı hastalarda ise tedavi protokolüne uymaları zor olacağı için uygun olmayabilir. Psikoterapinin farmakoterapiye destek olarak kullanıldığı olgularda iyileşme oranı daha

yüksektir.^{26,27}

Farmakolojik olmayan müdahaleler de çok önemlidir. Aile ve bakımverenlere destek, bilgilendirme, egzersiz, stresle başa çıkma yöntemleri tedavinin önemli parçalarıdır. Psikoedukasyonel programların metaanalizinde, bu programların mortaliteyi %34, miyokard enfarktüsünün tekrarlama riskini %29 azalttığı ve egzersiz ve diyet alışkanlıklarına uyumu arttırdığı gösterilmiştir.²⁸

Hasta ve bakımvereniyle etkin iletişim çok önemlidir. Hastalıkla ilgili gerçek bilgiyi ne kadar öğrenmek istedikleri kişiden kişiye değişse de yaşamların sonlarında bile sağlık **çalışanlarının** kendilerini bırakmasını istemezler. Kültürel ve sosyal altyapılarına uygun, hastanın **ihtiyaç ve isteklerini karşılayacak bilgi vermek esastır.** Her şeyden önemlisi, **palyatif de olsa bir tedavi planı sunmaktır.**²⁹

Anksiyete ve Depresyonun Kalp Yetersizliği Prognozuna Etkileri

Kişilerin kötü, stresli olaylarla başa çıkma yollarının fiziksel ve psikolojik sağlıklarını etkilediği bilinmektedir.^{30,31} Başa çıkma yollarının yetersiz kaldığı durumlar depresyon ve anksiyete ile sonuçlanabilir. Başa çıkma şekli hastalığın seyri ve prognozu açısından fikir verebilir. Bazı yazarlar, bu faktörlere dikkat etmenin morbidite, mortalite ve hastaneye yatış sayısını azaltacağını düşünmektedirler.³² Depresyonun hastaneye yatış sıklığını arttırdığı, tedaviye uyumsuzlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{33,34,35,36,37} Bu durum depresyon tedavisinin hastaneye yatışları azaltıp azaltmayacağı sorusunu gündeme getirir.³⁸ Bir başka görüş de ayaktan tedavi gören **hastaların daha genç ve sağlık durumları daha iyi olduğu için depresyon görülme ihtimalinin düşük olmasıdır.**¹³

Bazı görüşlere göre kardiyak mortalitede depresyon; yaş, enfarktın ciddiyeti ya da cinsiyetten bağımsız bir risk faktörüdür.³⁹ Hastalarda mortaliteyi **2 kat arttırdığı gösterilmiştir.**⁴⁰ Depresyonun derecesi kalp yetersizliği semptomlarının ciddiyeti ile de artar. **Temel yaşam aktivitelerindeki kısıtlılık ve dinlenirken dispne olması** depresyonla kuvvetli olarak ilişkilidir.⁴¹

Depresyonun neden kardiyak morbidite ve mortaliteyi etkilediği tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Depresyon ve anksiyetenin patofizyolojisinde yer alan artmış sempatik aktivite, otonomik değişiklikler, tedaviye uyumsuzluk, sağlıksız hayat şekli; ateroskleroz, ritm bozukluklarından, plak rüptürü, tromboz ve sonucunda da kalp yetersizliğinin kötüleşmesi, koroner arter hastalıklarıyla sonuçlanabilir.

Depresyonda dolaşımdaki bazal katekolaminlerin artması sonucunda miyokardiyal oksijen gereksiniminin, kalp hızının ve kan basıncının artması bir açıklama olabilir. Ayrıca katekolaminlerin artması, enfarktın başlangıcı, yayılması ve ventriküler fibrilasyon gelişmesini tetikler.⁴²

Bir diğer açıklama otonom sinir sistemi tonusunun artmasıyla birlikte kalp hızı değişkenliği ve barorefleksi

duyarlılığının azalmasıdır. Miyokard enfaktüsü sonrası depresyonu olanlarda kalp hızı değişkenliği azalmıştır.^{43,44}

Üçüncü bir mekanizma ise depresyonda trombosit agregasyonunun artmasıyla miyokardiyal iskemiye duyarlılığın artmasıdır.⁴⁵

Depresyonda kardiyak prognozun kötüleşmesinin başka bir sebebi de hastaların tedaviye uyumlarının bozuk olması, kardiyak rehabilitasyon programlarına katılmamalarıdır.⁴⁶

Bu hasta grubunda mental stresin de prognoz açısından depresyon ve kalp yetersizliği arasındaki ilişkide belirleyici olabileceği düşünülmektedir.⁴⁷

Tedaviye davranış olarak uyum göstermemenin kalp yetersizliğinin ciddiyeti, fonksiyonel durum (New York Heart Association), cinsiyet ve yaş kriterleri dışlanınca mortalite riskinde belirleyici olduğu görülmüştür.^{48,49} Tedaviden kopma, uyum göstermeme durumu, hastalık seyrinde fiziksel kapasitelerin yetersiz olması, sosyal rollerin kaybı, gelecek hakkında korku ve belirsizliğin sonucudur. Bu kişilerin tedaviye uyum göstermelerine destek olacak danışmanlık yöntemleri bulunmalıdır.

Anksiyete depresyonla **birlikte sık görülür**.⁵⁰ Hastalar **fiziksel durumlarıyla ilgili endişe duydukça**, anksiyeteleri artar. **Fiziksel yetilerle ilgili** endişeler, fiziksel **aktivitede bulunmada çekincelerin olması** rehabilitasyonu güçleştirir.⁵¹

Kısıtlı sayıdaki çalışmada anksiyete kalp yetersizliği mortalitesi açısından anlamlı bulunmamıştır.⁵²

Duygusal destek kardiyovasküler olaylarda fatalite açısından kadınlar için önemli bulunmuştur.⁵³

KAYNAKLAR

- Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of heart failure: history and epidemiology. *BMJ*. 2000;320: 39-42.
- Adams KF, Zannad F. Clinical definition and etiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998; 135:S204-S215.
- Pelle AJ et al. Psychological predictors of prognosis in chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2008 ; 14 (4): 341-50.
- Clarke SP et al. Psychosocial factors as predictors of functional status at 1 year in patients with left ventricular dysfunction. *Res Nurs Health* 2000;23:290-300.
- Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78 890-5.
- Chida Y, Steptoe A. Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies. *Psychosom Med*. 2008; 70 (7): 741-56
- Moser DK. Psychosocial factors and their association with clinical outcomes in patients with heart failure: why clinicians do not seem to care. *European Journ of Cardiovasc Nurs* 1 (2002) 183-188.
- Seligman L. Selecting effective treatments: a comprehensive systematic guide to treating mental disorders. San Francisco: Jossey-Bass;1998.
- Barlow DH. Anxiety and its disorders. New York: Guilford Press;1988.
- Kubzansky et al. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998;20:47-58.
- Murberg et al. Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-years follow-up study. *Int J Psychiatry Med* 1999;29:311-26.
- Tsay SL, Chao YF. Effects of perceived self-efficacy and functional status on depression in patients with chronic heart failure. *J Nurs Res* 2002;10:271-8.
- Murberg et al. Functional status and depression among men and women with congestive heart failure. *Int J Psychiatry Med* 1998;28:273-91.
- Delville CL, McDougall G. A systematic review of depression in adults with heart failure: instruments and incidence. *Issues Ment Health Nurs*. 2008; 29 (9): 1002-17
- Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction and total mortality in a community sample. *Circulation*. 1996;93:1976-1980
- Aromaa A et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998; 377:77-82
- De Jong MJ et al. Anxiety is not manifested by elevated heart rate and blood pressure in acutely ill cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004;3:247-53.
- Riedinger MS et al. Quality of life in women with heart failure, normative groups, and patients with other chronic conditions. *Am J Crit Care* 2002;11:211-9.
- Faller H, Angermann CE. Depression in heart failure: complication, risk factor or autonomous disease. *Internist (Berl)*. 2008; 49 (4): 394, 396-8, 400, 402-4
- Jacob S et al. Depression and congestive heart failure: are antidepressants underutilized? *Eur J Heart Fail* 2003;5: 399-400.
- Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J. Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 2002;162:1860-
- Norra C et al. High impact of depression in heart failure: Early diagnosis and treatment options *Intern Journ of Card.* 2008;125:220-231
- Shapiro PA. Treatment of depression in patients with congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009; 14:7-12
- Dekker RL. Cognitive Behavioral Therapy for Depression in Patients with Heart Failure: A Critical Review. *Nurs Clin N Am*. 2008; 43:155-170
- Guck TP et al. Depression and congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2003;9:163-9.
- DM Wilson AC. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest*. 1994;106:996-1001. 60.
- Rich MW et al. A multi-disciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:1190-1195.
- Dusseldorp et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18:506-519.
- Davidson PM. Difficult conversations and chronic heart failure: do we talk the talk or walk the walk? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2007; 1 (4):274-278
- Endler NS, Parker JDA. Coping with frustration to self-realization: stress, anxiety, crises, and adjustment. In: Krau

- E, ed. *Self-realization, Success and Adjustment*. New York, NY: Praeger;1989.
31. Miller SM, Brody DS, Summerton J. Styles of coping with threat: implications for health. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54: 142-148.
 32. Cleland JGF, Wang M. Depression and heart failure—not yet a target for therapy? *Eur Heart J*. 1999;20:1529-1531
 33. Vinson JM et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *JAmGeriatrSoc*. 1990;38:1290-1295.
 34. Rich MW et al. A multi-disciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *NEngl J Med*. 1995;333:1190-1195.
 35. Carney RM et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1988;50:627-633.
 36. Erdhart LR, Cline CMJ. Organisation of the care of patients with heart failure. *Lancet*. 1998;352 (suppl I):SI15-SI18.
 37. Hawthorne MH, Hixon ME. Functional status, mood disturbance and quality of life in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs*. 1994;9:22-32.
 38. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20:29-43.
 39. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among men and women in the NHANES I study. *Arch Intern Med*. 2000;160:1261-1268.
 40. Rutledge T et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48 (8): 1527-37.
 41. Vaccarino V et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:199-205.
 42. Jewitt DE et al. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart-failure in patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1969;1 (7596):635-641.
 43. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000;140: 77-83.
 44. Carney RM et al. Depression is associated with reduced heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2001;104:2024-28
 45. Levine SP et al. Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation*. 1995; 71:1129-1134.
 46. Carney RM et al. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms, *Ann Behav Med*. 1995; 17:142-149.
 47. York KM et al. Psychobiology of depression/distress in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009 ;14:35-50
 48. Murberg TA, Bru E. Social relationships and mortality in patients with congestive heart failure. *J Psychosom Res* 2001;51:521-7.
 49. Konstam V et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol* 1996;78:890-5
 50. Frasure-Smith N et al. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;19:999-1005.
 51. Borsody J et al. Using self-efficacy to increase physical activity in patients with heart failure. *Home Healthcare Nurse*. 1999;17:113-118.
 52. Majani G et al. Relationship between psychological profile and cardiological variables in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20:1579-1586.
 53. Krumholz HM et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalised with heart failure. *Circulation*. 1998;97:958-964.

Kanser Hastalarında Kardiyovasküler Hastalığın Teşhis ve Tedavisi

Prof. Dr. Rasim Enar

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kanser dünyada ölümün önde gelen iki sebebidir. Herikisi birlikte tüm ölümlerin yarısından sorumludur.¹ Korunma ve tedavideki ilerlemelere rağmen heriki hastalık hastalara ve sağlık sistemine büyük sıkıntı ve ağır sorumluluk yüklemektedir. Ancak, KVH ve kanserin herikisini de taşıyan hastaların tedavisi ile ilgili az sayıda veri vardır. KVH ve kanser sıklıkla aynı hastada birlikte bulunmaktadır; heriki hastalığın yüksek prevalansı ve kanser veya tedavilerinin bazı KVH formlarına sebep olabildiği bu birlikteliğin önde gelen nedenleridir. Kalp hastalığı ve kanserin birlikteliği bu hastalardaki tedaviyi sıklıkla güçleştirir, çünkü bir hastalığın tedavisi diğer hastalığın sonucunu negatif olarak etkileyebilir.

Ayrıca KVH tedavi kılavuzlarının temel alındığı çalışmalarda kanserli hastalar çalışma dışı bırakıldığından bu tedavilerin sonuçları ve etkileşimleri için ciddi bilgi yetersizliği bulunmaktadır. Dolayısı ile KVH'nın teşhis ve tedavisinde genellikle kabul edilen stratejiler her zaman kanser hastalarına uygulanamayabilir.

Sol Ventrikül Disfonksiyonu:

Kanser hastalarında SV disfonksiyonu değişik şekillerde bulunur (hafiften subkliniğe ve belirgin KY'ye kadar). Kalp yetersizliği ve kanserin bilikteliliğinin sıklığının yüksek olmasının sebebi; herikisinin de yüksek prevalansı ve belirli tipteki kanser tedavilerinin kardiyotoksik etkileridir.

Ancak, belirli tipteki kanser tedavileri ve bunların kalp üzerindeki zararlı etkileri arasındaki nedensel ilişki her zaman iyi saptanamayabilir.

Önceden varolan kalp hastalığı ve birlikte kullanılan çoklu antikanser tedavi modelleri, hastada belirli kanser tedavisi ve onun olası kardiyotoksitesinin ötesinde komplikasyonlar ile de ilişkili olabilir.

Kemoterapi ile ilişkili kardiyomiyopatinin (KMP) iki şekli öne sürülmüştür (**Tablo 1**).

- Tip-I kemoterapi-ilişkili KMP; sıklıkla geri dönüşümlü değildir, serbest radikal oluşumu ile yönetilir ve ultra-yapısal değişiklikler ile ilişkilidir. Bu tipe örnek Doxorubicin'in toksik etkisidir.
- Tip-II kemoterapi-ilişkili KMP, aksine sıklıkla geriye dönüşümlüdür, doza bağımlı değildir, bloke olmuş ErB_2 sinyalleri ile yönetilir ve genellikle ultra-yapısal değişiklikler ile ilişkilendirilmemiştir.³ Bundan başka tirozin kinaz inhibitörleri imatinib (Glevec), ultrayapısal değişikliklerin bir başka tipine neden olur (mitokondriyal anormallikler ve membran helezonlarının, vakuollar ve sarko-(endo)-plazmik retikulum da birikmesi dahil).⁴

Kanser Hastalarında Kalp Yetersizliğinin Teşhisi:

Kanser hastalarında KY teşhis edilmesi sıklıktır. KY ve kanser birçok semptom ve bulguyu paylaşır (yorgunluk, dispne, artmış juguler venöz dolgunluk, veya akciğer muayenesinde raller gibi). Dolayısı ile kanser hastalarında konjestif KY teşhisini koymak için rutin teşhis yöntemlerine daha spesifik testlerin eklenmesine gerek duyulmaktadır.

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB), antrasilin neden olduğu KMP'nin teşhisinde oldukça duyarlı ve spesifik bir testtir. EMB (endomiyokardiyal biyopsi) muayenesi SV disfonksiyonu (ekokardiyografi veya radyonüklid incelemeler ile) saptanmadan önce kardiyotoksiteyi erken tesbit edebilir.⁵ Ancak ilacın neden olduğu her tip KMP'de, kardiyak hasar saçılmış olduğundan EMB ile güvenilir olarak kesin tanı saptanamayabilir. Ayrıca trastuzumab-ilişkili kardiyak disfonksiyon antrasiline benzer ultra-yapısal değişikliklere neden olmaz.⁶ Dolayısı ile kanser hastalarında SV disfonksiyonunu teşhis etmek için sıklıkla alternatif ve daha pratik (tercihen noninvazif) metodlara ihtiyaç duyulmaktadır.

TABLO 1. Kemoterapi ile ilişkili kardiyomiyopatinin iki şekli

İLAÇLAR	TİP-1	TİP-2
İlaç sınıfı	Antrasilin	Trastuzumab
Doz etkisi	Toplanmış	Dozla ilişkili değil
Yeni başlamada etkisi	Tekrarlama olasılığı yüksek	Tekrarlama olasılığı düşük
Morfolojik değişiklikler	Vakuoller, miyofibriler dağılma, nekroz	Belirgin ultra-yapısal anormallikler yok
Mekanizması	serbest radikal oluşumu, oksidatif stress/hasar	B2 sinyalinin bloke edilmesi
Prognoz	Hasar genellikle geri-dönüşümsüz	Sıklıkla geri-dönüşümlü

(Curr Probl Cardiol 2008;33: 165)

Radyonüklid ventrikülografi ve ekokardiyografi kemoterapinin neden olduğu KMP'yi saptayabilmek için sık kullanılır. Genelde görsel ekokardiyografik SVEF'si ile kantitatif radyonüklid SVEF'si arasında iyi bir korelasyon vardır, fakat kardiyak fonksiyonun izlenmesinde radyonüklid anjiyografi pratik olmamakla sık kullanılmaktadır, çünkü SVEF'si ölçümü daha iyi üretilmektedir (ekokardiyografiye avantajları: -hastaya özel göğüs duvarı deformitesi ve hasta pozisyonu gibi tekniğe bağlı: -radyonüklid yöntemle daha iyi ölçüm alınması- bu olumsuz faktörlerden en az etkilenir).⁷

Bununla birlikte heriki metodla belirlenen SVEF'leri arasında yakın korelasyon gözükmemektedir. Olguya özel önemli bireysel farklılıklar da gösterebilirler.

- Dolayısı ile, kemoterapi alan hastanın kalp fonksiyonları izlenecekse, tekrarlayan ölçümlerde aynı görüntüleme modeli kullanılmalıdır.
- SVEF'sinde düşme klinik ile ilgili düşünülmemelidir, bilindiği gibi erken kalp hasarının tayin edilmesinde SVEF'si duyarsız olabilir.⁵ Kemoterapiden sonra, ekokardiyografide normal SVEF'li asemptomatik hastaların %50'sinde diastolik disfonksiyon vardır.⁸ Kardiyotoksisitenin bulgu ve semptomlarının yokluğunda, kemoterapiden sonra olguların %25'de anlamlı ekokardiyografik bulgular bildirilmiştir.⁹
- Yapısal (hücrese) hasar, fonksiyonel bozulma ve SVEF'sinde düşme olmadan önce gelebilir, bundan dolayı kardiyotoksisite ve KMP'nin erken saptanmasında kardiyak biyomarkerler yardımcı olabilir.

a. BNP ölçümü: Dispne ve kalp yetersizliği olan hastalarda faydalıdır. BNP düzeyi dispnenin pulmoner ve kardiyak sebeplerinin ayırt edilmesinde yardımcı eder.¹⁰ Bu test kardiyotoksik kemoterapinin etkilerinin izlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır.^{11,12}

BNP, artmış hücrese hasarın sonucu kitlesel miyokardiyal disfonksiyonunun markeridir, SV'de yükselmiş dolum basıncı ve volumunu işaret eder; dolayısı ile hemodinamik olarak bozulmuş diyastolik ve sistolik fonksiyonları indirek yansıtır.

Kemoterapi hastalarında BNP'nin yükselmesi, SV diyastolik fonksiyon bozulması ile sistolik fonksiyon bozulmasına göre daha yakın ilişkilidir.¹³

b. Kardiyak troponin düzeyinin ölçümü: Kemoterapi sonrasında erken ve geç miyokardiyal hasarın (mikroskopic) belirlenmesinde troponin düzeyinin seri ölçümü yardımcıdır.^{14,15} Tedavi takibinde troponin düzeylerinin erken ve geç yükselişi artmış kardiyak olay insidensi ile birliktedir.¹⁵ Özellikle inatçı (sürengen) troponin yüksekliği olan hastalarda kardiyak olaylar anlamlı olarak daha sıktır.¹⁵ Kemoterapinin takibinde troponin yükselmesi olmayan hastalarda kardiyak komplikasyonların insidensi düşüktür.¹⁵

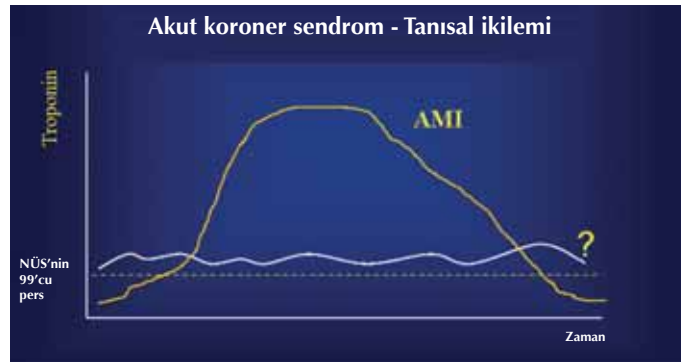
Kemoterapi sonrası troponin yükselmesi, daha sonra SVEF'sinde düşme gelecek hastaların belirlenmesinde de yardımcıdır.^{15,16}

Dolayısı ile bu basit yatakbashi bakilabilen testler kalp yetersizligi ve kanserin sebep oldugu semptomların ayirt edilmesinde yardımcıdır, kalp yetersizligini ima eden semptomları olan kanser hastalarında bu testlerin yapılması erkenden düşünölmelidir.

- Yükselmiş BNP düzeyi KKY teşhisi için faydalıdır, fakat kanserli hastalarda SV volum yüklenmesi bulguları olmadan da yükselmiş BNP düzeyi göze çarpabilir (orta derece yükselmiş; >NÜS, <NÜSX2), alttaki sepsise bağlı olabilir.¹⁷

Sonuçta: Kemoterapi sırasında kardiyak disfonksiyonun teşhisi güçtür, teşhis öncelikle klinik olarak kardiyak fonksiyon bozukluğundan şüphelenilmesini gerektirir. Testlerin çoğu spesifik ve duyarlı değildir.

- ® Kemoterapinin neden olduğu KMP'ye götüren süreç öncelikle kardiyomiyosit hasarı (troponin yüksekliği; NÜSX2 gibi) ile başlamakta ve giderek artan kitlesel fonksiyonel miyokardiyum kaybı (BNP yükselmesi) ile SV fonksiyon bozukluğuna (ekokardiyografi ile) götürür.
- Dolayısı ile, teşhis parametrelerinden önce troponin düzeyi yükselir (- mikro hasarda küçük artış, makro hasarda Mİ'deki gibi daha büyük miktarlarda; "yükseliş "delta" paterni göstermez,



ŞEKİL 1. Troponin: AMİ sırasında ve non-iskemik durumlarda (kanser tedavisi sırasında, kardiyotoksikite markeri) kardiyak troponinlerin seyri: Kemoterapi sırasında kardiyak troponin (cTn), normalin/veya bazal değerin üstüne (nadiren 2 katına) çıkabilir ve mikroskopik hasarın işaretidir; gün içerisinde (saatlerde) seri ölçümlerde ve günlerce önemli değişiklikler göstermez. AMİ’de ise infarktın ilk 24 saatinde izlenen tipik “delta” seyri gösterir (-Mİ başlangıcının (ağrı) 6’cı saatinde, +4 saat sonra giderek yükselmesi ve reperfüzyon tedavisi yapılmayan veya infarkt arteri açılmayanlarda 24 saatte düşmeye başlaması). AMİ’deki gibi makroskobik hücre hasarı ile sonuçlanan enzimatik (troponin, CK) kardiyotoksikite durumunda NÜS’nin (Normalin üst sınırı) X10-50 kat üstüne yükselmesi durumunda SVEF’de belirgin ciddi düşüş ile birliktedir. ?: Noniskemik troponin yükselişi ve seyri (niteliksiz: NÜS’nin hafif üzerinde ve 6 saat aralarla veya günlük ölçümlerde <%30 değişim veya değişimden seyretmesi).

Şekil 1’deki gibi süregendir; zamanla devam eden miyosit kaybına bağlı SV volum ve basınç yükselmesinin markeri BNP’de yükselecektir. SVEF’sinin ise bundan sonraki evrede düşmesi beklenmektedir (fazla kardiyomiyosit kaybı sonucu sistolik disfonksiyon).

- Diastolik disfonksiyonun daha erken görülmesi beklenmektedir; muhtemelen kemoterapiye bağlı miyokardiyumda inflamasyon reaksiyonunu sonucunda ödem oluşması ve SV duvarının kompliyansının bozulmasındandır (Mİ ve miyokarditteki gibi).

SV Disfonksiyonu ile İlişkilendirilmiş Kanser Tedavileri:

Birçok kanser tedavisi KY gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Toplanmış doz, verilme çizelgesi, dozlar arasındaki intervaller, birlikte kullanılan kombine diğer kardiyotoksik tedaviler, belirli kemoterapilerin KMP’ye sebep olma olasılığını belirler. Bazı kemoterapi ajanlarının **Tablo 2** seçilmiş yan etkilerinin insidensini göstermektedir.

Antrasilinler:

Antrasilin neden olduğu KMP ilaçların neden olduğu KMP’lerden en çok araştırılmıştır. Antrasilinlerin (doxorubisin, daunorubisin ve epirubisin) kardiyotoksitesi genellikle doza bağımlı ve toplanmıştır (birikmiş doz).¹⁹ <400 mg/m² / VKİ (vücut kitle indeksi) total dozlarda, konjestif KY insidensi %0.14’dür. Bu insidens 550 mg/m² dozlarda %7’ye, 700 mg/m²’de %18’e yükselir.

- Antrasilin neden olduğu KMP; akut, erken başlayan ve geç-başlayan kronik progressif tip olarak ayrılır.

Akut- formu perikardit ve/veya miyokardit gibi bulunabilir ve infüzyonun ilk 24 saati içerisinde meydana gelir. Tedavinin kesilmesi ile başlangıçta genellikle kardiyak fonksiyonda düzelme olur, tedavi devam ederse tekrar kötüleşebilir. Erken-başlayan progressif tip tedavinin birinci yılı içerisinde meydana gelir ve kardiyomiyosit hasarı ve ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır. Meme kanserli hastalarda, trastuzumab ile antrasinler kombine edildiğinde KMP’nin bu şeklinin riskinin arttığı gözlenmiştir.

Geç-oluşan progressif tip antrasilinlerden en az 1 yıl sonra meydana gelir.

- Bu tipin gelişmesinin risk faktörleri: İlaç alımının yüksek oranları, mediastinal radyasyon, ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet, önceden bulunan kalp hastalığı ve hipertansiyon. EMB örnekleri miyofibril kaybı ve vakuolar dejenerasyon gösterir.

Antrasilin neden olduğu KMP’de birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar;

Serbest radikallerin yönettiği miyokardiyal hasar, kalsiyum yüklenmesine bağlı miyosit harabiyeti, miyokardiyal adrenerjik fonksiyonda bozulma, vazoaktif aminlerin salımı ve doksdorubisinin metabolitlerinin toksisitesi.

Antrasilinlerin neoplastik etkilerini kısıtlamadan kardiyotoksik etkilerini önlemek için birçok strateji kullanılmıştır.

Bu stratejiler: İlaç veriliminde değişiklikler (daha kısa infüzyon zamanları), lipozomal preparatların (antrasilin analogları) kullanılması ve birlikte kardiyoprotektanların (demir-bağlayıcı ajan dexrazoxane gibi kalp koruyucular) kullanılması.

TABLO 2. Seçilmiş kemoterapi ajanlarının yan etkilerinin insidensi**Sol ventrikül yetersizliği:**

Antrasilinler: +++
 Siklofosamid (cytoxan yüksek doz): ++
 Ifosfamid (Mitoxana, yüksek dozda): ++++
 Cisplatin (Platinol): ++
 Imatinib mesylate (Gleevec): ++++
 Alemtuzumab (Campath): +
 Trastuzumab (Herceptin): ++
 İnterferon alfa: +

Miyokardiyal iskemi:

5-Florourasil(adrucil): ++
 Capecitabine (Xeloda): +
 İnterferon alfa: +

Hipotansiyon:

Etoposide (Vepesid): ++
 Al-trans-retinoic acid (Tretinoin): ++
 Sitokinler (İnterlökin-2 ve interferon alfa gibi): +++/++++
 Monoklonal antikorlar: +/-+++

Hipertansiyon:

Bevacizumab (Avasatin): ++
 İnterferon alfa: ++
 Tromboemboliz:
 Thadilomide: +++
 Bevacimuab (Avastin): +++
 Irinotecan: ++++
 Cisplatin: ++++

Bradiaritmiler:

Paclitaxel (Taxol): +
 Thalidomide (thalomid): ++
 Cisplatin: ++++
 5-Florourasil (Adrucil): ++++

QT uzaması veya Torsades de pointes:

Arsenik trioxide (trisenox): ++++

(The diagnosis and management of Cardiac disease in Cancer patients. Curr Probl Cardiol 2008;33/4:163-196)

SV fonksiyonu olan ve Antrasilin ile tedavi edilen hastalarda Karvedilolun SVEF düşüşünü önleyerek kardiyoprotektif olduğu bildirilmiştir (JACC 2006;48: 2258-62).

- Doxorubisinin neden olduğu KMP'nin ü prognozu kötü olduğundan, kardiyotoksisiteyi azaltmak için dexazoxone (demir bağlayıcı ajan) ve karvedilole ek olarak diğer ilaçlar da (lipid- düşürücü probukol ve kalsiyum kanal blokeri amlodipin) kullanılmıştır (Prog Cardiovasc Dis 2007;49: 350-52).

Tirozin Kinaz İnhibitörleri:

Birçok tirozin kinaz inhibitörü Kardiyak disfonksiyon gelişme riski ile birlikte. Renal ve gastrointestinal karsinomada kullanılan Sunitinib ile hastaların %11'de SV disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir. İmatinib de benzer şekilde KY gelişimi ile ilişkilendirilmiş. Dasatinib'in isekardiyotoksitesi henüz iyi tanımlanamamıştır, bu ilaç da SV disfonksiyonu gelişimi ile ilişkilidir.

Trastuzumab monoklonal antikor olup, meme kanserinde kullanılmaktadır. Trastuzumabın neden olduğu kardiyak disfonksiyon, birlikte veya öncesinde kullanılan doxorubisinden bağımsızdır.

Trastuzumab'ın neden olduğu kardiyak disfonksiyonun insidensi geçmişte minimal antrasilin alanlarda %1. Aksine, geçmişte yaygın olarak doxorubisin kullananlarda kardiyak disfonksiyon insidensi tekbaşına trastuzumab tedavisi ile %7'ye ve trastuzumab (+) paclitaxel kombinasyonu ile %12'ye çıkmıştır. Trastuzumab ve doxorubisinin birlikte kullanılması ile risk daha fazla artmıştır, %29.

- Trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda, şayet SVEF >%40 ise; kardiyak fonksiyon değişiklikleri her 3 ayda bir izlenmelidir.
- Şayet SVEF'si <%40 ise; Trastuzumabın durdurulması ve SVEF'nin her ay izlenmesi önerilmektedir (St. Gallen Primary Therapy of Early Breast Cancer. 10th International Conference, St.Gallen, Switzerland, 14-17 March 2007).

Alkile Edici Ajanlar:

Birçok alkile edici (siklofosamid, ifosfamid, cisplatin, mitomisin) KMP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Antrasilinlerin aksine, siklofosamidin kardiyotoksitesi toplanmış dozdan ziyade bireysel zaman noktasında verilen total doz ile ilişkili bulunmuştur. Çok-merkezli meme kanseri çalışmasında 500 mg/m² siklofosamide ek olarak 100 mg/m² epirubisin ile tedavi edilen kadınların %4'ünde kalp yetersizliği teşhis edilmiştir.

Antrasilinlerin neden olduğu KMP'nin tedavisinin başlıca dayanağı KY'nin geleneksel tedavisi ile kısıtlı kalmıştır, bu tip KMP'nin prognozu kötüdür. Dolayısı ile Antrasilinlerin neden olduğu KMP'nin önlenmesi (korunma) antrasilinler ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler sonuçları düzeltmek için gereklidir. Normal

- Siklofosfamid ile KY gelişimini artıran diğer risk faktörleri: İlerlemiş yaş, siklofosfamidin cisplatin, antrasilinler veya mediyastinal radyasyon ile kombine edilmesidir. Ifosfamid ile daha az kardiyotoksisite bildirilmiştir. Ifosfamide nadiren KY gibi hayati tehlikesi olan komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

Cisplatin AMİ ve diastolik disfonksiyon ile de ilişkilendirilmiştir (*Treat Rev* 2004;30: 181-91). Cisplatin ile metastatik kanser tedavisi görenlerde koroner arter hastalığı ve diastolik KY insidensi aynı yaştaki hastalara göre artmıştır (*J Clin Oncol* 2000;18: 1725-32). Olası mekanizmalardan birisi artmış trombosit agregasyonudur.

Mitomisin'nin özellikle doxorubisin ile kombinasyonunun kardiyotoksik etkileri ima edilmiştir. Mitomisin C'nin etkileri 30 mg/kg m² biriken dozda KY gelişimini anlamlı artırmaktadır. Mitomisin C'nin neden olduğu kardiyotoksisite superoksidlerin teşekkülü ile ilişkili olabilir.

Antimetabolitler:

Yüksek doz 5-Fluorourasil (>800 mg/m²/gün) ile kardiyak etkilerin insidensi %10'a kadardır.

5-FU'nun kardiyotoksik yan etkileri arasında Mİ dahil miyokardiyal iskemi de vardır, izole SV disfonksiyonu nadiren bildirilmiştir. Önceden varolan iskemik kalp hastalığı 5-FU ile kardiyotoksisite gelişmesi için risk faktörüdür.

Antimikrotubul Ajanlar:

Taxanlar (Paclitaxel gibi), kardiyak toksisiteye sekonder antrasilinleri tolere edemeyenlerde sıklıkla kullanılırlar.

Antrasilinler (doxorubisin) ve Paclitaxelin kombinasyon tedavisi sıklıkla yüksek oranda kardiyotoksisite ile komplikedir, buna iki ilacın farmakinetiklerinin birlikte sebep olduğuna inanılmaktadır. Aksine, tekli ajan olarak Paclitaxelin, hasta önce doksorubisin ile tedavi edilse bile kardiyak disfonksiyona neden olduğu görülmemiştir. Paklitaxel tedavisi sırasında geleneksel risk faktörleri olan hastalarda bile kardiyak fonksiyon bozulmamıştır. Oysa ki, paklitaxel diğer kardiyotoksik kemoterapiler ile birlikte kullanıldığında kardiyak disfonksiyon şiddetlendirebilir.

- *Paklitaxel veya Vinkristin ile deneysel çalışmalarda, bu ajanların kalp-koruyucu etkiler de sergilediği gösterilmiştir.*

Monoklonal Antikorlar:

Hematolojik maliniteler, meme kanseri, kolorektal kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu ajanların birkaçının anlamlı kardiyotoksik etkileri vardır ve KY gelişmesi ile birliktedir.

Alemtuzumab, CD52'ye monoklonal antikordur T-hücre lösemisinin tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonundan sonra kalp fonksiyonunda bozulma bildirilmiştir. Ayrıca Alemtuzumab sıklıkla kardiyak iskemi ile de ilişkilendirilmiştir.

Bevacizumab, humanize monoklonal antikorlardır, ve doxorubisin ile kombine edildiğinde kardiyomiyopati oranı yükselmiştir.

- Antrasilinle ilişkilendirilmiş kardiyomiyopati riskini artıran iki risk faktörü ise radyoterapi ve yüksek doz alkile edici ajanların verilmesidir. Bevacizumabın kardiyotoksik mekanizmalarının birisi; daha sonra kardiyak disfonksiyona götürülen miyokardiyal hasara neden olan anti-angiogenik özellikleridir.

İnterferonlar:

Glikoproteinler ailesindendir; alfa, beta ve gamma alt-grupları vardır. İnterferon-alfa kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiştir, sitokin kesildikten sonra genellikle geriye-dönüştür. İnterferon-alfa tedavisi kardiyomiyopatinin geriye-dönüşsüz şekli ile de ilişkilendirilmiştir. Mekanizması bilinmemektedir.

Kanser Hastalarında Kalp Yetersizliği Tedavisi:

Kemoterapinin neden olduğu kalp yetersizliğinin spesifik tedavisi yaygın olarak çalışılmamıştır. Epirubisin ile tedavi gören meme kanseri hastalarında ACEİ'ler SVEF'yi artırmıştır, bu sonucun işaret ettiği; ACEİ'ler kanser hastalarında SV disfonksiyonu tedavisinin bir parçası olmalıdır (*Ann Oncol* 2002;13:699- 709). Doksorubisin tedavisinden sonra gelişen SV disfonksiyonunda, ACEİ'lere Beta blokerlerin eklenmesi, tekbaşına kullanılan ACEİ alanlara göre SVEF'sini daha anlamlı düzelttiği gösterilmiştir (*J Heart Lung Transplant* 2005;24: 2196-201).

Kemoterapinin neden olduğu kardiyomiyopatide SVEF'si ACEİ ve Bb tedavi ile anlamlı derecede düzelmiştir.

- Kemoterapinin neden olduğu SV disfonksiyonunda Bb ve ACEİ ilaçların herikiside birlikte başlanmalıdır.
- SV disfonksiyonlu kanser hastaları sonsuza kadar ACEİ ve Bb tedavisinde tutulmalıdır, bunların kesilmesi anlamlı klinik kötüleşmeye yol açabilir. (*Circulation* 2003; suppl4:665)

İmitanib'e (Gleevec) bağlı kardiyomiyopatisi olan hastalar da ACEİ ve Bb tedavisi ile düzelmiştir, bu hastaların bazıları İmitanip tedavisini güvenle sürdürebilmiştir. ACEİ ve Bb tedavi devam ettikçe fonksiyonel sınıfı ve SVEF'sinde herhangi bir düşme olmamıştır (*J Card Fail*;11suppl:54).

ACEİ'lere intoleransı olan hastalarda Valsartan tedavisine geçilmelidir, daha iyi tolere edilmiş ve SVEF'yi düzelttiği gösterilmiştir.

Akut dekompanse KY'de Milrinon ile klinik düzelmeye sağlanmıştır. Bu hastalara daha sonra güvenle ACEİ ve Bb başlanabilir.

Takip ve İzleme:

Klinik olarak ve periyodik SVEF'si ile takip edilmelidir. Ekokardiyogram veya radyonüklid görüntülemenin ne sıklıkta yapılmasına kılavuzluk edecek resmi fikirbirliği yoktur.

SVEF'de en erken düşme kemoterapiden 3 ay sonra bildirilmiştir (JACC 2003;36: 517-22).

Antrasilin bir dozundan sonra diastolik fonksiyon değişikliği saptanmış, SVEF'sinde düşme en erken ikinci dozdan sonra bulunmuştur (Am J Cardiol 2007; 99: 974-7). Bu nedenle bu hastalar güncel bilgiler temel alınarak çok yakından izlenmelidir.

- **Sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi ideal olarak her kemoterapi siklusundan sonra veya kemoterapi başladıktan en az 3 ay sonra yapılmalıdır.**
- **Bu hastalar sonsuza kadar da takip edilmelidirler.**

Miyokardiyal İskemi:

Göğüs ağrısı kanser hastalarının en sık semptomudur, miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesi sıklıkla gerekmektedir. KAH ve/veya akut koroner sendrom (AKS) riskini artıran birçok kanser tedavisi şekli vardır.

Kanser tedavisinin neden olduğu KAH ve AKS'nin mekanizmalarının anlaşılması, kanserli hastalarda miyokardiyal iskeminin önlenme, öngörülme ve tedavisine yardımcı olabilir.

- **AKS ile ilişkilendirilmiş Kemoterapiler:** AKS'ye sebep olan veya ilişkili kemoterapi ajanları. Bunların bazıları: 5-FU ve bunun ön-ilacı capectine, paclitaxel ve interferon.
- Bunların tümü AKS, koroner anjiyogramda non-obstrüktif KAH ile ilişkili bulunmuştur, bu tip AKS'ye koroner spazmın sebep olabileceği işaret edilmiştir. Cisplatin, vinblastin ve bleomisin'nin de akut vasküler toksisiteye sebep olduğu bilinmektedir. Cisplatin ile hastaların %38'de tedavi sırasında angina pectoris geliştiği bildirilmiştir.
- Vasküler toksisite ile ilişkilendirilmiş kemoterapi ajanları alan hastalar kardiyak iskemi için izlenmelidir ve AKS bulunanlarda bu ajanlar en azından geçici olarak kesilmelidir.
- Bir başka kanser tedavi yöntemi radyoterapi de

(Radyasyon tedavisi), sadece koroner arter hastalığına neden olmaz, perikardiyal hastalık (konstrüktif hastalık), valvular kalp hastalığı, ileti sistemi hastalığı (kalp bloğu) ve miyokard hastalığına da (restriktif kardiyomiyopati) sebep olabilir.

Antrosidin Neden Olduğu Kardiyomiyopati (AC-KMP):

AC-KMP'nin doğal hikayesi ve modern KY tedavisine cevabı iyi tanımlanmamıştır. SVEF $\leq$ %45 ardışık 201 hastada Enalapril ve Karvedilola SVEF'si kötüleştikten sonra hızla başlanmıştır (Hastaların %42'si tedaviye cevap vermiş, %13'ü ise kısmen cevap vermiştir. Hastaların %45'i ise cevap vermemiştir.

Kemoterapi sonundan KY tedavisi başlangıcına kadar geçen süre uzadıkça cevap verenlerin oranı progresif olarak azalmıştır: KY tedavisine başlamak için geçen süre $\geq$ 6 ay olanlarda SVEF'de tam iyileşme olmamıştır. Cevap verenlerde KY tedavisine kısmi cevap verenlere göre toplanmış kardiyak olaylar daha düşük oranda gelişmiştir. Sonuç: AC-KMP gelişen kanser hastalarında kardiyak disfonksiyon erken saptanıp tedaviye zaman kaybedilmeden başlandığında (<6 ay) SVEF'de düzelmeye ve kardiyak olaylarda anlamlı azalma sağlanmıştır (JACC 2010;55:213-20).

KAYNAKLAR

1. Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, et al. Deaths: final data for 2003. Natl Vital Stat Rep 2006;54:1-120.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
3. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol 2005;23:2900-2.
4. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nat Med 2006; 12:908-16.
5. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. J Clin Oncol 1984;2:112-7.
6. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. J Clin Oncol 2005;23:7820-6.
7. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. Am J Cardiol 1996;77:843-50.
8. Tjeerdma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. Heart 1999;81:419-23.
9. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 2001;28:277-82.

10. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
11. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362-3.
12. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000;104:158-63.
13. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002; 251:228-34.
14. Urbanova D, Urban L, Carter A, et al. Cardiac troponins-biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma* 2006;53:183-90.
15. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
16. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517-22.
17. Burjonrappa SCTA, Xiao LC, Johnson MM, et al. Cancer patients with markedly elevated B-type Natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:287-93.
18. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
19. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
20. Yusuf SW, RazeghiP, Yeh ETH. The diagnosis and management of Cardiovascular disease in Cancer patients. *CurrP- robl Cardiol* 2008;33: 163-96

İndeks

A

Ablasyon 783
Aborted shock 706
ACC/AHA Kliniko-Patolojik Evrelendirmesi 417, 419
ACE İnhibitörleri 74, 97, 330, 430
ACEİ tedavi 409
ADHERE çalışması 43, 44, 105, 147, 150, 151, 354, 364, 365, 368, 369, 391, 408
Adrenalin 517
Adrenerjik reseptör blokerleri (bkz, beta blokerler) 97
Adrenomedüllin 148
Afterload 11
AHA/ACC Evreleri 556
AHI 687, 690, 693
Akciğer kompliyansı 472
Aksiyon potansiyeli 8
Aktif miyokardit 744
Akut kalp yetersizliği 101, 305
Akut koroner sendrom 536
Akut miyokard infarktüsü 388, 695
Akut miyokardit 744
Akut pulmoner (akciğer) ödemi 382
Akut semptomatik hiponatremi (bkz, hiponatremi) 359
Akut vazodilatör test 679
Albumin 522
Aldosteron 167
Aldosteron antagonistleri 84, 96, 98, 433
Alfieri tekniği 249
Alkile edici ajanlar 804
ALKK çalışması 712, 723
Alveolar ödem 404
Alveolar ölü-boşluk 485
Amiodaron 527, 775, 776
Anemi 567, 589
Ani kardiyak ölüm 779
Ani ölüm 778
Anjiyotensin-aldosteron sistemi 73

Anjiyotensin-II reseptörleri 73
Anjiyotensin-II reseptör blokerleri 95, 97, 432
Anksiyete 798
ANP 36
Antiaritmik ilaçlar 100, 440
Antihiperglisemik tedavi 583, 584
Antikoagulanlar 99
Antikoagülasyon 777
Antimetabolitler 805
Antimikrotubuler ajanlar 805
Antitrombositler 99
Antrasilinler 802, 803
Apnea 693
Apoptozis 734
ARB'ler (bkz, anjiyotensin II reseptör blokerleri) 75
ARDS 488
Aritmiler 439, 565
Arjinin vazopressin 160
Artrit 568
AT1 ve AT2 reseptörleri 73
Atım hacmi 270
ATLAS çalışması 82
Atriyal fibrilasyon 566, 773
Atrioventriküler dissenkroni 282

B

Basınç desteği (mekanik ventilasyon) 472, 474
Batista girişi 247
Batista operasyonu 243, 246
Batıda üç bölge 484
Bat-wing (bkz butterfly görünümü) 402
Benadriol 798
Benzodiazepinler 475
Beta adrenerjik reseptör blokerleri 435
Beta-Bloker ilaçlar 85, 335
Beta reseptörler 85

BHAT çalışması 93
 Bifazik pozitif havayolu basıncı 477, 481
 Bikarbonat 519
 Biomedicus Biopump 255
 BiPAP 463, 477, 691
 Bisoprolol 92
 Biventriküler resenkronizasyon pacing 100
 Biyopsi 747
 BNP (bkz natriüretik peptidler) 36, 104, 114, 347, 383, 388, 412
 Böbrek yetersizliği 602
 Bosentan 674
 B-tip natriüretik peptid (bkz BNP) 113
 Butirofenonlar 475
 Butterfly 402
 Butterfly görünümü 654

C

CAPRICORN çalışması 96, 209, 512, 563
 CAPTIM çalışması 706
 CardioWest TAH 255
 CARMEN çalışması 209
 CASS çalışması 513
 CHARM çalışması 83, 95
 CHARM-Alternative çalışması 83
 CHARM-Preserved çalışması 193, 578
 Cheyne- Stokes solunumu 372
 CHOİR çalışması 593
 CHRISTMAAS çalışması 563
 CIBIS -II çalışması 93
 Cisplatin 804
 CK-MB 389
 Cockcroft-Gault eşitliği 619
 Cockcroft formülü 571
 COMET çalışması 93, 96, 589
 Connexin 7
 CONSENSUS çalışması 81, 94, 619
 COPERNİCUS çalışması 91
 CorCap 243
 CPAP 327, 344, 463, 464, 471, 690
 CREATE çalışması 593
 CRT 251, 410, 445
 C-SMART çalışması 244
 CURE çalışması 512
 Cystatin C 612
 Çinko İçerikleri 503

D

6-Dakika yürüme testi 768
 Dallas patoloji kriterleri (bkz miyokardit) 743
 Darbepoetin-alfa 592
 DASH diyeti 513

D-dimer 388
 Dekonjesyon 540
 Demir 593
 Deoksiribonükleik asit mikro-array 612
 Depresyon 798
 Deselerasyon zamanı 277
 DIG çalışması 193
 Dıgıbind 56
 Digital glikozidleri 774
 Digoksin 50, 99, 326, 621, 719, 736
 Digoksin immun fab 56
 Dijital 438
 Dijital toksisitesi 52
 Dilate kardiyomiyopati 32
 Diltiazem 529
 Dinamik kardiyomiyoplasti 244
 Dislipidemi 512
 Dispne 371
 Diüretikler 58, 331, 530
 Diüretik refrakterliği 99, 542
 Diüretik rezistansı 68, 333
 Diüretik rotasyonu 352
 Diüretik tedavi 98, 428
 Diüretik toleransı 333
 Diyabetes mellitus 500, 512, 563, 579
 Diyastolik fonksiyon 768
 Diyastolik disfonksiyon 185
 Dobutamin 118, 325, 336, 524, 718
 Dofetilid 777
 Doku doppler ekokardiyografi 271, 291
 Doku doppler ekokardiyografi 279
 Dopamin 123, 336, 524, 718
 Dopaminerjik- diürez 544
 Dor girişimi 244
 Doxorubisin 804
 Düşük tuz sendromu 493

E

ECLS çalışması 724
 ECMO çalışması 254
 EFICA çalışması 115
 Egzersiz 443
 Egzersiz eğitimi 443
 Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı 477
 Eksternal kontrpulsasyon 446
 Ekstrakorporal yaşam desteği 724
 Elektriksel kardiyoversiyon 777
 Elektriksel tedavi 775
 Elektrolitler 548
 ELITE çalışması 83, 606, 620
 ELİTE-I çalışması 575
 ELİTE-II çalışması 575, 606
 Emzirme 631

Endomiyokardiyal biyopsi 747
 Endotelin 163
 Endotelin reseptör antagonistleri 674, 683
 Endotrakeal intubasyon 473
 EPAP 477
 EPHECUS çalışması 84, 96
 Epinefrin 126, 338, 719
 Eplerenon 64
 Epoetin-beta 592
 Epoprostenol 674
 Epoprotenol 675
 Ergorefleks etkileri 39
 ESA 593
 Esansiyel yağ asitleri 502
 ESCAPE çalışması 115, 612, 761
 Etkin dolaşım volumu 543
 EUROPA çalışması 512
 EVRE A-D 419, 420, 422, 423, 426

F

Faktör 15 148
 Fantom tümörü 651
 Fantom Tümörü 406
 FERRIC-HF çalışması 594
 Fizyolojik PEEP 474
 Flolan 675
 5-Florourasil 805
 Fluoksetin 798
 Fonksiyonel mitral regürjitasyonu 206
 Forrester hemodinamik evrelendirmesi 704
 Forrester sınıflaması 308, 556
 Fosfodiesteraz-5 inhibitörü 674
 Fosfodiesteraz İnhibitörleri 337
 Framingham çalışması 139, 513
 Frank-Starling prensibi 5
 Fulminan miyokardit (bkz miyokardit) 743
 Furosemid 63, 344, 530
 Furosemid infüzyon 334

G

Galektin-3 148
 Gap- junctionlar 7
 Gault formülü 571
 Gebelik 624
 Gebelik kardiyomiyopatisi 731
 Genetik risk prediktörleri 511
 Göğüs radyografisi 396
 Gore-Tex yama 715
 GUSTO çalışması 722, 725
 Gut 568

H

HCT çalışması 593
 HeartMate çalışması 255
 HeartMate-II çalışması 256
 Hemokonsantrasyon 361
 Hemoptizi 48, 381
 Hemopump 726
 Henry-Gauer atriyal refleksi 160
 Hibernasyon 241
 Hiberne miyokardiyum 771
 Hill'in kas modeli 11
 Hiper-diürez 538
 Hiperkapni 472
 Hiperpotasemi 519, 551
 Hipertansiyon 513, 561
 Hipertonik sodyum klorür 521
 Hipertrofik kardiyomiyopati 30
 Hipomagnezemi 554
 Hiponatremi 355, 549, 359
 Hipopnea 693
 Hipopotasemi 553
 Hipoventilasyon 457
 Hız kontrolü 774
 HMG CoA redüktaz inhibitörleri 567
 HOPE çalışması 82, 512, 563
 HPS çalışması 512

I

IE ratio 475
 IGF -1 792
 IGF-I 792
 Impella 254
 Impella CardioSystems 727
 Impella recover 727
 IMV 474
 IPAP 477
 İABP 449, 720
 İCD 100
 İfosamid 804
 İlerlemiş kalp yetersizliği 757
 İlerlemiş kronik kalp yetersizliği tedavisi 765
 İloprost 675
 İmitanib 805
 İmpedans (impedance) kardiyografi 49
 İmprovement-HF çalışması 152
 İndapamid 429
 İnflamatuar kardiyomiyopati 743
 İnodilatör 541
 İnotropolar 368
 İnspirasyon/ekspirasyon oranı 475
 İnspiratuar basınç zirvesi 472
 İnspiratuar pozitif havayolu basıncı 477
 insülin growth faktör I 792

İntercaleated-diskler 7
 İnterferonlar 805
 İntermitan zorunlu (mandatory) ventilasyon 474
 İntertisiyel ödem 404
 İntertisiyel pulmoner ödem 403
 İnterventriküler dissenkroni 282
 İntra-aortik balon karşı-pulsasyon 721
 İntra-aortik salon pompası (bkz İABP) 449
 İntravenöz ilaç tedavi protokolleri 303
 İntraventriküler dissenkroni 282
 İntrinsek PEEP 471
 İskemik mitral regürjitasyonu 197
 İskemik paralizi 704
 İzovolumik miyokardiyal akselerasyon 272
 İzovolumik relaksasyon zamanı 277

J

Jarvik 2000 256
 Jatene Dor prosedürü 243

K

Kalp debisi 270
 Kalp siklusu 13
 Kalp transplantasyonu 771
 Kalp yetersizliğinin tanımı 415
 Kalsiyum 496
 Kalsiyum içeriği 496
 Kalsiyum kanal blokerleri 673, 683, 774
 Kandesartan 95
 Kapanma volumu 482
 Karbonhidratlar 503
 Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi 644
 Kardiyak glikozidler 339, 438
 Kardiyak resenkronizasyon 282
 Kardiyojenik şok 452, 695
 Kardiyo pulmoner bypass 725, 726
 Kardiyo pulmoner egzersiz testi 768
 Kardiyo renal sendrom 352, 610, 760
 Karvedilol 92
 Kardiyak kaşeksi , 560
 Kavşak-yarığı 7
 KDQI 600
 Kelebek görüntüsü 402
 Kerley A ve C çizgileri 650
 Kerley B çizgileri 405, 650
 Kerley septal çizgileri (bkz Kerley A, B, C) 402
 Killip sınıflaması 556, 695, 702
 Kimbal 702
 Kısıtlayıcı dolum paterni 277
 Klorotiyazid 429
 KOAH 566
 Kolloidler 548
 Kompliyans 482

Korunma 507
 Korunmuş sistolik işlevli kalp yetersizliği (bkz diyastolik disfonksiyon) 276
 Kristaloidler 548
 Kromogranin A 148
 Kronik böbrek hastalığı 513
 Kronik böbrek yetersizliği 599
 Kronik dializ 608
 Kronik persistan miyokardit (bkz miyokardit) 744
 Kronik tromboembolik hastalık 667
 Kulp diüretikleri 60, 324, 342
 Kulp-diürezi 544
 Kusmaul solunumu 373

L

Laktatlı ringer solüsyonu 520
 Laplace kanunu 6
 Levosimendan 120, 337, 525
 LİDO çalışması 121
 Lidokain 528
 LIFE çalışması 95
 Liponektin 148
 Losartan 95

M

Magnezyum 497, 522
Mannitol 521
 MAPPET-3 çalışması 669
 Matriks 20
 Matriks remodelingi 145
 McCarthy Coapsys cihazı 207
 McConell belirtisi 661
 MDC çalışması 93, 95
 Mekanik dissenkroni 282
 Membran stabilize eden aktivite 89
 Meme sütü 631
 MERIT- HF çalışması 91, 92, 576
 Metformin 585
 Metoprolol 92, 528
 MİAMİ çalışması 335
 Milrinone 120, 325
 Mitral regürjitasyonu 176, 697
 Miyokardit 732, 743
 Miyokardiyal gevşeme bozukluğu 277
 Miyokardiyal stunning 698
 MONICA survey 139
 Morfin 328, 531
 Müller manevrası 689
 Myosplint cihazı 243

N

Natriüretik peptidler (bkz BNP) 37, 113, 146, 147, 325
 Natriüretik peptidler (bkz Neritide) 369

Natriüretik sistemler 36
 Nebivolol 96
 Nefes darlığı 371, 372
 Nesiritide 118, 355
 NGAL 612
 Nitrik oksid 163
 Nitrodilatörler 368
 Nitrogliserin 344, 527, 720
 Nitroprussid 117, 344, 518
 NIV (noninvazif ventilasyon) 476
 Noktasal takip 273
 Non-invazif mekanik ventilasyon 463, 476
 Non-invazif pozitif basınç ventilasyon 464
 Noradrenalin 531
 Norepinefrin 126, 339, 531, 719
 Nörohormonlar 145
 Novacor destek cihazı 255
 NT-proBNP 412
 NYHA sınıflaması 42, 416, 426, 556

O-Ö

Obezite 499, 513
 Obstrüktif uyku apnesi 687
 Oksijenasyon 471
 Olmstead çalışması 573
 Opiatlar 475
 OPTİMAL çalışması 95
 Optimal diürez 538
 OPTİME- CHF çalışması 120
 OPTİME- HF çalışması 106
 OPTIMIZE-HF çalışması 594
 Orantılı nabız basıncı 407
 Ortopne 645
 Osteoprotegerin 148
 OtoPEEP 471
 Ozmotik-diürez 544
 Ödem 46, 375
 Öksürük 47
 Övolemik hiponatremi (bkz hiponatremi) 358

P

Pacemakerler 445
 Paclitaxel 805
 Palato-faringoplasti 691
 Pancuronium 475
 Paroksizmal nokturnal dispne 372
 PEEP 471
 Pendelluft 483
 Penn formülü 269
 PEP-CHF 193, 578
 Periarteriyel manşetlenme 405
 Periferik siyanoz 374

Peripartum kardiyomiyopati (bkz gebelik) 731
 Perkütan anulooplasti 249
 Perlinganit 527
 Permisif hiperkapne 474
 PIOPED çalışması 662
 PIOPED-II çalışması 662
 PIP 472
 Plato basıncı 472
 Plazma ozmolaritesi 548
 Pompa yetersizliği , 559, 695
 Post-infarktüs remodelling 177
 Postoperatif pulmoner hipertansiyon 684
 Potasyum 493, 496
 Potasyum klorür 519
 Pozitif ekspirasyon-sonu basıncı 471, 474
 PPP 407
 Preload 11
 PRIDE çalışması 147
 PRIME-II çalışması 619
 PROactive çalışması 586
 pro-BNP (bkz NH-proBNP) 104
 Propafenon 530
 Propofol 475
 Prostanoidler 683
 Prostatiklin analogları 674
 Protein İçeriği 504
 PRR 362
 Psödonormalizasyon 185
 Psödo-normalleşmiş dolum paterni 277
 Pulmoner akselerasyon zamanı 289
 Pulmoner arteriyel hipertansiyon 655, 670, 676
 Pulmoner arter kateteri 115
 Pulmoner embolizm 387, 667
 Pulmoner ödem 403
 Pulmoner tromboembolik hastalık 661
 Pulmoner venöz hipertansiyon 403, 653, 657
 PW doku doppler ekokardiyografi 271

R

RALES çalışması 84, 96, 145, 621
 Redistürbisyon 402
 Refrakter son-evre kalp yetersizliği 426, 771
 Remodulin 675
 REM uyku 693
 RENAISSANCE çalışması 592
 Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi 36, 73, 158, 165, 350
 Reperfüzyon 712
 Resenkronizasyon 764
 Resenkronizasyon tedavisi 445
 RESOLVD çalışması 95
 Restrained device 771
 Restriktif kardiyomiyopati 31
 Rezerv Frank-Starling 699, 700, 703
 RIFLE çalışması 613

Risk faktörleri 509
RUSSLAN çalışması 121

S

Santral siyanoz 374
Santral uyku dispnesi (SUA) 691
SAVE çalışması 82, 563
Sefalizasyon 402
Selenyum eksikliği 734
Sempatik sinir sistemi aktivitesi 350
SENIOR çalışması 96, 194, 577
Senkop 45
Sepatomimetikler 122
Serbest duvar rüptürü 697
SHOCK-2 çalışması 724
SHOCK çalışması 206, 708, 723, 724, 725
Sigara 513
Sighing 372
Siklofosfamid 804
Sildenafil 674
Silüet bulgusu 399
Sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği (bkz diyastolik disfonksiyon) 183
Sitaxsentan 674
Sitoskeleton 20
Siyanoz 45, 374
Sodium nitroprussid 518
Sodyum 492
%3 Sodyum klorür 520, 521
Sodyum kontrollü diyetler 494
Soluma işi 483
solunumsal asidoz 457
SOLVD çalışması 94, 365, 563, 564, 574, 601, 604, 615, 773
SOLVD-korunma çalışması 82, 574
SOLVD-korunma bacağı 94
SOLVD-tedavi çalışması 81
Sol ventrikül kitlesi 268
Sol ventrikül remodellingi 172
Speckle Tracking 273
Spironolakton 64, 429
ST2 148
Starling kuvvetleri 642
STARS-BNP çalışması 147
Statinler 567
Stiff heart 704
Strain görüntüleme 281, 292
Stres ekokardiyografi 294
Stunning 241, 698
SURVIVE çalışması 121
Sol ventrikül kitle indeksi 269

T

TACTICS çalışması 721
Tahtaravalli hareketi 472
Tandem Heart destek cihazı 254, 714
Tei indeksi 270, 272, 291
TEKHARF çalışması 773
Ters oranlı ventilasyon 486
Tethering etkisi 199, 698
the West three zone 484
Thoratec 255
Tiamin 497
Tidney injury molecule 1 612
Tirozin kinaz inhibitörleri 804
Tiyazidler 63
Tiyazolidindionlar 586
Tokolitik tedavi 734
Torrent-Guasp modeli 17
TRACE çalışması 615
Trastuzumab 802
TREND çalışması 563
Treptostinil 675
TRIUMPH çalışması 724
Tromboembolik pulmoner hipertansiyon 683
Troponin 5, 389
TÜRKAY çalışması 152
Tuz 493, 495

U

UKPDS 512, 563, 584
Ultrafiltrasyon 128, 260, 324, 344, 367
Undersize anuloplasti 771
UNLOAD çalışması 368
US Carvedilol heart failure study 92
Uyku apnea sendromu 39, 513
Uyku-apnesi 566, 687

V

Val-HeFT çalışması 83, 95, 564, 606
ValHeFT çalışması 145, 589
VALIANT çalışması 615
VALIANT çalışması 84
Valsartan 95
Vazodilatörler 324, 329
Vazopressin 127
Vazopressin reseptör antagonistleri 127
Vazopressör destek 541
Vazoreaktivite testi 666
Vecuronium 475
Velocity Vector Imaging 274
Venice sınıflaması 655
Ventilasyon 471
Ventilasyon/perfüzyon 484

Ventriküler aritmiler 778
Ventriküler septal rüptür 697
V-HeFT-I çalışması 606
V-HeFT-II çalışması 94, 606
Vitamin D 496
VMAC çalışması 106
Volum-kontrollü mekanik ventilasyon 480
Volu-travma 488
V/Q 484
V/Q uyumsuzluğu 456

W

Wheezing 372, 645

X

Xenotransplantasyon 251

Y

Yağ asidi dağılımı 502
Yaşam biçimi 513
Yaşlı kalp 569
Yeniden doldurma (bkz PRR) 361
Yorgunluk 48

Z

Zorlama diürez 543

