

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETMEZLİĞİNDE FARKLI DİÜRETİK
REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇAĞRI YAYLA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SEDAT TÜRKOĞLU**

**ANKARA
NİSAN 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETMEZLİĞİNDE FARKLI DİÜRETİK
REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇAĞRI YAYLA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SEDAT TÜRKOĞLU**

**ANKARA
NİSAN 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2013

BAŞKAN

**Prof. Dr. N. Bülent BOYACI
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Rıdvan YALÇIN
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**Doç. Dr. Sedat TÜRKOĞLU
Gazi Üniversitesi**

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisasımı yapmaktan büyük onur ve gurur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki hepsi birbirinden değerli hocalarım; Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. H. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Doç. Dr. Yusuf Tavail'e , Doç. Dr. Gülten Taçoy'a ve Doç. Dr. Asife Şahinarslan'a teşekkürlerimi sunarım. Saygıdeğer hocalarımla asistanlık eğitimim süresi boyunca verdikleri tüm emeklere minnettarım. Bu eşsiz eğitim yuvasının kurucuları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e asistanlığım boyunca en yakınınımda olan iş arkadaşım Azmi Eyiol'a ve birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan ve hiç bir zaman yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sedat Türkoğlu hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Bugüne kadar karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen biricik annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Tıp eğitimim boyunca ve sonrasında maddi ve manevi olarak arkamda olan teyzeme, enişteme ve dayıma minnettarım.

Dert ortağım ve hayattaki en yakın dostum, canımıniçi eşim Kadriye'ye ve her zaman yanımda olan ailesine teşekkür ederim.

Dr. Çağrı YAYLA

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Kalp Yetmezliği Tanımı	6
2.2 Kalp Yetmezliği Sınıflandırması ve Evreleri	7
2.3 Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi	8
2.4 Kalp Yetmezliği Etiyolojisi	10
2.5 Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi	10
2.6 Kalp Yetmezliği Tanısı	17
2.6.1 Semptomatoloji	17
2.6.2 Fizik Muayene	21
2.6.3 Tanısal Testler	24
2.6.4 Laboratuvar Testleri	28
2.6.5 Natriüretik Peptidler	29
2.7 Kalp Yetmezliğinin Prognozu	29
2.8 Kalp Yetmezliği Tedavisi	30
2.8.1 İlaç Dışı Tedavi	30
2.8.2 Cihaz Tedavisi	35
2.8.3 Ventriküler Destek Cihazları	37
2.8.4 Koroner Revaskülarizasyon	38
2.8.5 Kapak Cerrahisi	39
2.8.6 Kalp Transplantasyonu	39
2.8.7 Ultrafiltrasyon	40

2.8.8 İlaç Tedavisi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	67
3.1 Çalışma Popülasyonu	67
3.2 Çalışma Protokolü	68
3.3 Değerlendirilen Parametreler	69
3.4 İstatistiksel Analiz	70
4. BULGULAR	71
5. TARTIŞMA	77
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları	85
6. SONUÇ	86
7. KAYNAKLAR	87
8. ÖZET	109
9. SUMMARY	111
10. ÖZGEÇMİŞ	113

TABLULAR DİZİNİ

Tablo-1: NYHA İşlevsel Sınıflaması	9
Tablo-2: ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evrelendirmesi	9
Tablo-3: Kalp Yetmezliği Etiyolojisi	11
Tablo-4: Framingham Kriterleri	19
Tablo-5: Boston Kriterleri	19
Tablo-6: Killip Sınıflaması	20
Tablo-7: Forrester Sınıflaması	20
Tablo-8: Tipik Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları	20
Tablo-9: Goldman Spesifik Aktivite Skalası	27
Tablo-10 : Kalp Yetmezliğinde Prognostik Faktörler	31
Tablo-11: Kalp Yetmezliği Gelişiminde Evreler/Evrelere göre Tedavi Önerileri	33
Tablo-12: ICD Endikasyonları	37
Tablo-13: Ventrikül Destek Cihazı için Potansiyel olarak Uygun Hastalar	38
Tablo-14: Kalp Transplantasyonu için Kontrendike Durumlar	39
Tablo-15: Kalp Yetersizliğinde Yaygın Kullanılan ACEi	42
Tablo-16: KY'de ACEi Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	42
Tablo-17: ACEi Yan Etkileri ve Bu Durumlarla Başa Çıkma Yöntemleri	43
Tablo-18 : Kalp Yetersizliğinde Yaygın Kullanılan β -blokerler	45
Tablo-19: KY'de β -blokerler Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	45
Tablo-20: β -blokerler Yan Etkileri ve Bu Durumlarla Başa Çıkma Yöntemleri	46
Tablo-21: Spironolakton ve Eplerenon'un KY'de Kullanım Dozları	47

Tablo-22: MRA'ların Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	47
Tablo-23: MRA Yan Etkileri ve Bu Durumlarla Başa Çıkma Yöntemleri	48
Tablo-24: ARB'lerin KY'de Kullanım Dozları	50
Tablo-25: KY'de Kullanılan Vazodilatörler	54
Tablo-26: Diüretiklerin Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	56
Tablo-27: Kalp Yetersizliği Tedavisinde Yaygın Kullanılan Diüretik Dozları	57
Tablo-28: Diüretik Tedavisi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler	58
Tablo-29: Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri	72
Tablo-30: Tedavi Sonrasında Böbrek Fonksiyon Değerleri	73
Tablo-31: Tedavi Sonrasında Değerlendirilen Parametreler	74

ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil-1: Frank-Starling Mekanizması	13
Œekil-2: Kreatinin Değerlerinde DeęiŒim Miktarının Gruplara Göre Dağılımı	75
Œekil-3: Ortalama Kilo Kaybının Gruplara Göre Dağılımı	75
Œekil-4: Ortalama YatıŒ Süresinin Gruplara Göre Dağılımı	76

KISALTMALAR

- ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji
- ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
- ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
- ADKY: Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği
- AF: Atriyal Fibrilasyon
- AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti
- Ang: Anjiyotensin
- ANP: Atriyal Natriüretik Peptid
- ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
- AT₁: Anjiyotensin tip 1 reseptörü
- AT₂: Anjiyotensin tip 2 reseptörü
- AV: Atriyovenriküler
- AVP: Arjinin Vazopressin
- BKİ: Beden Kitle İndeksi
- BNP: Brain Natriüretik Peptid
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- BUN: Kan Üre Nitrojeni
- CPAP : Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
- DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
- EF : Ejeksiyon Fraksiyonu
- EKG: Elektrokardiyografi
- EKO: Ekokardiyografi
- EMB: Endomiyokardiyal Biyopsi

ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
H-ISDN: Hidralazin ve İsosorbid dinitrat Kombinasyonu
HSS: Hipertonik Salin Solüsyonu
ICD: İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatörler
İJV: İnternal Jügüler Ven
i.v. : İntravenöz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KEF-KY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans
KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Kre: Kreatinin
KRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY: Kalp Yetmezliği
LBBB: Sol Dal Bloğu
LV: Sol Ventrikül
MET: Metabolik Eşdeğerlilik
MI: Miyokard İnfarktüsü
MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri
NE: Norepinefrin
NSAİİ: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
NYHA: New York Kalp Cemiyeti
PCWP: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PGE₂: Prostaglandin E₂

PGI₂: Prostosiklin

RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RDW: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği

RRR: Rölatif Risk Azalması

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SPECT: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

SPSS: Sosyal Bilimler Programı için İstatistik Paketi

SSS: Sempatik Sinir Sistemi

TÖE: Transözofajiyal Ekokardiyografi

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak derecede oksijen sunamamasına yol ačan, kardiyak yapısal ve işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanır. [1] Kalp yetmezliği (KY) dünya genelinde artmış morbidite, mortalite ve maliyetle ilişkili büyük bir halk sağlığı problemidir. [2]

Akut dekompanse kalp yetmezliği nefes darlığı, yorgunluk ve ödem gibi semptom ve bulguların yeni başlaması veya kötüleşmesi sonrası hastane yatışına neden olan veya acil medikal tedavi gerektiren kalp yetmezliği olarak tanımlanabilir. [3] Kronik KY tedavisindeki gelişmelere rağmen akut dekompanse kalp yetmezliğinin prognozu hala kötüdür ve hastane yatışlarında mortalite oranı % 4 civarındadır. [4] İleri KY'de 30 gün içinde yeniden hastaneye yatış oranı % 23'tür. Altı aylık mortalite oranı % 20'ye kadar yaklaşmaktadır. [5-6] Bu oranlar miyokard infarktüsünden bile daha fazladır.

Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışların %90'ından fazlasında sıvı retansiyonu ve konjesyon sorumludur. Konjesyon seviyesi artışı kötü sonuçlarla ilişkilidir. [7] İntravenöz loop diüretikleri, akut dekompanse kalp yetmezliğinde birinci basamak tedavidir ve hastaneye yatan hastaların yaklaşık % 90'unda reçete edilmektedir. [4] Bu ajanların yaygın kullanılmasına rağmen uygun doz kullanımı ve güvenliği açısından belirsizlikler devam etmektedir. [8-9] Diüretik tedavisine rağmen kalp yetmezliği nedeniyle yatan hastaların % 40'ı çözülmemiş konjesyonla taburcu olmaktadır. [10] Diüretikler daha etkin bir şekilde diürez ve

semptomları daha hızlı azaltmak amacıyla sıklıkla intravenöz olarak kullanılmaktadır. [11] En sık kullanılan loop diüretiği furosemiddir.

Özellikle hipokalemi ve hiponatremi gibi elektrolit bozukluğu, aritmiye meyil ve ototoksisite gibi durumlar yüksek doz loop diüretik kullanımı ile ilgili sınırlamalara neden olmaktadır. Bolus tedavisinde gözlenebilen rebound sodyum retansiyonunu önlemek için belli aralıklarla doz uygulaması gerekmektedir.

Diüretik direncinin gelişmesi, ciddi kalp yetmezliği olgularında önemli bir endişe kaynağıdır. [12] Loop diüretiklerinin doz-cevap eğrisi sigmoid şekillidir. [13] İlk olarak loop diüretiklerinin tübüllerdeki konsantrasyonu eşik düzeyi aşar, eğrinin dik kısmı boyunca diürez artar, sonunda plato fazına ulaşır. Bu noktada daha fazla doz artımı diürezi artırmayacaktır. Ciddi KY hastalarında ilaç dağılımı için geçen süre gecikir ve etki yerine ulaşabilen diüretik dozu azalır. Bu nedenle eşik düzeye ulaşmak ve hatta ılımlı bir diürez için oldukça fazla diüretik dozu gerekebilmektedir. Diüretik direncini yenmek için tedavi stratejileri arasında loop diüretiklerin yüksek doz sürekli infüzyonu yer almaktadır. Bazı çalışmalarda, yüksek doz sürekli infüzyon tedavisinin yüksek doz oral diüretik tedavisi ve bolus tedavisine göre güçlü avantajları gösterilmiştir. [14-15] Ancak Loop diüretiklerin intravenöz kullanım tercihinde sürekli infüzyon tedavisiyle bolus enjeksiyonu arasında güvenlik ve etkinlik açısından kesin kanıtların ortaya konduğu söylenemez. [16]

Prospektif ve randomize klinik çalışmaların yetersiz olmasından dolayı diüretiklerin tedavide en etkin dozda ve hangi yolla veya metodla verilmesinin güvenilirliği bilinmemektedir. Ayrıca çalışmaların yöntemsel farklılıkları

nedeniyle (ilaçların farklı dozda kullanımı, farklı sonuçlar v.b.) akut kalp yetmezliğinde loop diüretiklerin kullanımının etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler zıt sonuçlar içerebilmektedir.

ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) çalışmasında 395 hastada maksimum diüretik doz kullanımıyla kilo kaybı ve renal fonksiyonlarda bozulma arasındaki ilişki araştırılmıştır. Maksimum diüretik kullanımıyla hedef kilo kaybı arasında küçük bir ilişki gözlenmiştir. Kreatinin düzeylerinin değişiminde ve glomerüler filtrasyon düzeyinin azalmasında anlamlı bir fark saptanmamışken, doz arttıkça böbrek fonksiyonlarında bozulmada artma eğilimi gözlenmiştir. [14]

Yüz yirmi mg furosemide dirençli 10 hastanın dahil edildiği küçük bir çalışmada, 4-15 mg/saat dozunda furosemid infüzyonu uygulanmıştır. [17] Tüm hastalarda tatminkar idrar çıkışı sağlanmıştır (ort. 5 lt/gün).

Kıyaslamalı bir çalışmada NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan geleneksel tedaviye dirençli hastalara 8 saat arayla 30-40 mg furosemid bolus şeklinde tedavi veya 30-40 mg bolus yükleme dozunun ardından 2,5-3,3 mg/saat dozunda infüzyon tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi şekli 48 saat sürmüştür. Sürekli infüzyon tedavisiyle daha fazla idrar çıkışı gözlenmiştir. [18]

Allen ve ark. akut kalp yetmezliği olan hastaların bir kısmına günde iki kere bolus loop diüretik uygulamışken geri kalan hastalara eşit dozda sürekli infüzyon tedavisi uygulamıştır. İki tedavi rejimi arasında hastanede yatış süresinde ve kreatinin düzeylerinde farklılık izlenmemiştir. [19]

DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) çalışmasında randomize olan 308 hastadan bir gruba günde iki kez bolus şeklinde furosemid, diğer gruba infüzyon şeklinde furosemid tedavisi verilmiştir. Ayrıca düşük doz ile yüksek doz tedavi stratejisi de karşılaştırılmıştır. Semptomların genel değerlendirilmesine veya kreatinin değişimine bakıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Yüksek doz diüretik uygulanan hastalarda nefes darlığının azalmasında ve kilo kaybında etkinlik daha fazla saptanmıştır. Fakat böbrek fonksiyonlarında bozulma daha fazla izlenmiştir. [20]

Bu çalışmaların ışığında, bu iki tedavi şeklinin birbirine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. Farklı bir loop diüretik tedavi uygulaması Paterna ve ark. tarafından araştırılmıştır. Akut dekompanse kalp yetmezliği ve diüretik direnci olan 1771 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Orta derece sodyum kısıtlaması uygulanan hastalara beraberinde hipertonic salin solüsyonu ile günde iki kez yüksek doz i.v. furosemid tedavisi verilmişken, düşük sodyum diyeti uygulanan hastalara hipertonic salin solüsyonu içermeyen aynı doz diüretik tedavi rejimi verilmiştir. Hipertonic salin solüsyonu uygulanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede diürez artmış olup hastanede yatış süresi kısalmıştır. Ayrıca bu hastalarda kreatinin klerensinde olumlu sonuçlar gözlenmiştir. [21]

Sonuç olarak günümüzde furosemid tedavisinin en etkin uygulama şekli hala belirsizdir. Çalışmaların çoğunda sürekli infüzyon tedavisiyle bolus uygulaması veya bolus uygulamasıyla hipertonic salin solüsyonu ile beraber verilen loop diüretik tedavi rejimi karşılaştırılmıştır, ancak bu üç farklı tedavi rejimi karşılıklı olarak kıyaslanmamıştır. Biz bu çalışmada dekompanse kalp

yetmezliği olan hastalarda ilk defa sürekli loop diüretik infüzyonu tedavisi, bolus şeklinde verilen loop diüretik tedavisi ve hipertonic salin solüsyonu ile birlikte loop diüretik tedavisinin hastaların yatış süresine, ağırlık kaybına ve böbrek fonksiyonlarına olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp yetmezliği ilk olarak 1933 yılında Thomas Lewis tarafından ‘‘kalbin içeriğini yeterli düzeyde boşaltmadığı bir durum’’ olarak tariflenmiştir. Başlangıçta daha çok sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının yetersizliği vurgulanmışken günümüzde KY’nin bir sendrom olduğu, hastaların semptom ve fizik bulgularıyla bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiği ön planda tutulmaktadır. [22]

Günümüzdeki en güncel şekliyle kalp yetmezliği kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak derecede oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal ve işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanır. [1]

Klinik olarak KY, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendromdur. KY’nin pek çok bulgusu sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır. Su ve sodyum tutulumundan kaynaklanan bulgular (örn: periferik ödem) diüretik tedavi ile hızla gerilemektedir. [1]

Kalp yetmezliği gelişim süreci ile ilgili olarak da farklı terimlerle ifade edilmektedir. Tipik KY belirti ve bulgularını hiç göstermeyen ancak sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu olan hastalar ‘asemptomatik’, bir süredir KY olan hastalar

‘kronik ‘, belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için ‘kararlı’ terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşir ve semptomatik hale gelirse ‘dekompanse’ olarak tanımlanır ve bu durum hastaneye başvuruyu gerektirecek şekilde ‘akut’ olarak gelişebilir. ‘Konjestif KY’ terimi su ve tuz tutulumu kanıtları olan akut veya kronik KY’yi tanımlamaktadır. [1]

2.2 Kalp Yetmezliği Sınıflandırması ve Evreleri

Kalp yetmezliğinin kalp kasılma fonksiyonlarına, hastanın semptom ve bulgularına göre yapılan birden çok farklı sınıflandırmaları vardır. KY sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre sistolik veya diyastolik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün pasif genişleyebilme özelliğinin veya relaksasyonun bozulmasıdır. Diyastolik KY, tipik yetmezlik bulgularının yanında ejeksiyon fraksiyon (EF) değeri >%50 olarak tanımlanmaktadır. Diyastolik KY’nin bir diğer tabiri korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğidir (KEF-KY). [23] Sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu diyastolik KY hastaları sistolik KY hastalarına göre daha yaşlı (ortalama 4 yıl), hipertansif ve daha çok kadınlardan oluşmakta ve her iki grupta mortalite benzer bulunmaktadır. [24]

Kalp yetersizliği, sağ KY veya sol KY şeklinde de olabilir. Sağ KY’de sağ ventrikülün kanı pulmoner atardamara fırlatmasında problem vardır. Kan sağ atriyum ve sistemik venlerde göllenmektedir. Sonuçta hepatomegali, bacaklarda şişlik ve vücutta genel aşırı sıvı tutulumuna bağlı ödem bulguları belirgindir. Sağ

ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol KY'ne ikincil gelişen pulmoner arter basıncının artışı, böbrek perfüzyonunun bozulması, su ve tuz retansiyonudur. Sol KY'de, sol ventrikülün kanı aortaya göndermesinde yetersizlik vardır. Kan sol atriyum ve akciğerde göllenmektedir sonuçta akciğer konjesyon bulguları oluşmaktadır. [25]

Yüksek debili kalp yetmezliğinde debi yüksek, periferik direnç düşük olduğundan nabız basıncı artmıştır. Ekstremiteler sıcak ve kırmızıdır. [26] Anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetersizliği, beriberi, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı kalp yetmezliğine benzerlik gösteren yüksek debili durumların en sık görülen nedenleridir. [27]

Kalp yetmezliği olan hastalarda semptomların ciddiyetine ve fiziksel aktivite kapasitesine göre New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo-1). NYHA sınıflaması özgül ve müphem olmasına rağmen KY'nin ciddiyetini belirlemede en sık kullanılan sınıflamadır. Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) kalp yetmezliğinin gelişimsel sürecine göre evreleme yapmıştır. NYHA sınıflamasından farklı olarak ACC/AHA'nın evrelemede tek yönlü olarak ileriye doğru gidiş vardır (Tablo-2). [28]

2.3 Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde kalp yetmezliğine rastlanmaktadır. KY prevalansı 70 yaş ve üzeri kişilerde $\geq 10\%$ 'a

kadar çıkmaktadır. [29] Amerika Kalp Cemiyeti 5,2 milyon Amerikan halkında KY olduğunu bildirmiştir. Bunun yanında her yıl 600.000 yeni olgu ve 1 milyonun üzerinde hastaneye yatış meydana gelmektedir. Bunun maliyeti ise 33 milyar \$ civarındadır. [30] Avrupa’da yayınlanan Rotterdam çalışmasında prevalansın 55-64 yaş arası kişilerde %0,9 olduğu, 85 yaş ve üzerindeki kişilerde

Tablo-1: NYHA İşlevsel Sınıflaması

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açmaz.
Sınıf II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açar.
Sınıf III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açar.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürmemeye. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

Tablo-2: ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evrelendirmesi

Evre A	Kalp yetmezliğinin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği riski olan hastalar. Hastaların KY belirti ve bulguları yoktur. KY’nin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.
Evre B	Kalp yetmezliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY’nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. Örnekler: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.
Evre C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen KY semptomları olan hastalar. Örnekler: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar.
Evre D	Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

%17,4'e kadar yükseldiği gösterilmiştir. [31] Çok sayıda çalışmada KY tedavisindeki son gelişmelere rağmen kısa ve uzun dönemde mortalite oranlarının halen yüksek düzeyde oldukları belirtilmiştir. Framingham Heart Study verilerinde 1990 ile 1999 yılları arasında KY hastalarındaki 30 günlük, 1 yıllık ve 5 yıllık yaş bazlı mortalite oranlarının sırasıyla %10-13, %24-28 ve %45-59 olduğu gösterilmektedir. Levy ve ark. 1950-1969 ve 1990-1999 yılları arasında 5 yıllık mortalitenin erkeklerde %70'ten %59'a ve kadınlarda ise %57'den %45'e düştüğünü ve genel rölatif risk azalmasının %32 olduğunu göstermişlerdir. [32]

2.4 Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

Kalp yetmezliğinin pek çok nedeni vardır. Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC)'nin kalp yetmezliğinde etiyolojik faktörleri son yıllarda güncellenmiştir (Tablo-3). [1] KY hastalarının en az yarısında EF düşüktür. Sistolik KY olgularının en az üçte ikisinin nedeni de koroner arter hastalığıdır.

2.5 Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

Kalp yetmezliği, kalbin pompalama kapasitesindeki azalmaya neden olan tetikleyici bir olayla başlar. Bunlardan biri intrinsek miyokard hasarıdır. Bu vakaların yarısından fazlasının sorumlusu koroner arter hastalığına bağlı iskemi ve infarktüstür. Diğer sebebler arasında otoimmünite, enfeksiyonlar, toksik ajanlar

Tablo-3: Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

Miyokardiyal hastalıklar	<p>1-Koroner arter hastalığı (KAH) 2-Hipertansiyon 3-Kardiyomyopati a.Ailevi i.Hipertrofik ii.Dilate iii.Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi iiiii.Restrictif iiiiii.Sol ventriküler non-compaction b.Edinilmiş i.Miyokardit (inflamatuar kardiyomiyopati) İnfektif - Bakteriyel - Spiroketeal - Fungal - Protozoal - Parazitik - Riketsiyal - Viral İmmün aracıllı - Tetanoz toksini, Aşılar, Serum Hastalığı - İlaçlar - Lenfosit/dev hücreli miyokardit - Sarkoidoz - Otoimmün - Eozinofilik (Churg-Strauss) Toksik - İlaçlar (örn; kemoterapi, kokain) - Alkol - Ağır metaller (bakır, demir, kurşun) ii.Endokrin/Nutrisyonel - Feokromasitoma - Vitamin eksikliği (örn: tiyamin) - Selenyum eksikliği - Hipofosfatemi - Hipokalsemi iii.Gebelik iv.İnfiltrasyon - Amiloidoz - Malignansi</p>
Valvüler kalp hastalıkları	<p>Mitral Aortik Triküspit Pulmoner</p>
Perikardiyal hastalıklar	<p>Konstriktif perikardit Perikardiyal effüzyon</p>
Endokardiyal hastalıklar	<p>Hipereozinofili ile seyreden endomiyokardiyal hastalıklar [hipereozinofilik sendrom (HES)] Hipereozinofili ile seyretmeyen endomiyokardiyal hastalıklar [örn.endomiyokardiyal fibroz (EMF)] Endokardiyal fibroelastozis</p>
Konjenital kalp hast.	
Aritmi	<p>Taşiaritmi (atriyal,ventriküler) Bradiaritmi (sinüs nod disfonksiyonu)</p>
İleti bozuklukları	<p>Atrioventriküler blok</p>
Yüksek debili durumlar	<p>Anemi Sepsis Tirotoksikoz Paget hastalığı Arteriyovenöz fistül</p>
Hacim artışı	<p>Böbrek yetmezliği İyatrojenik (örn: cerrahi sonrası sıvı infüzyonu)</p>

(alkol, ilaçlar) ve metabolik hastalıklar (hipertiroidi) yer alır. [1] İkinci nedense sol ventrikül üzerinde basınç ve hacim yüklenmesidir. Üçüncüsü perikardiyal restriktif hastalıklar, yüksek debili hastalıklar gibi ekstrensek sebeplerdir.

Kalbin fonksiyonları bozulduğunda ve iş yükü arttığında çeşitli fizyolojik mekanizmalar devreye girerek kan basıncını ve vital organların perfüzyonunu devam ettirmeye çalışır. Kalbin pompalama işlevini sürdürmesini sağlayan başlıca mekanizmalar şunlardır. [1];

I-Frank-Starling mekanizması

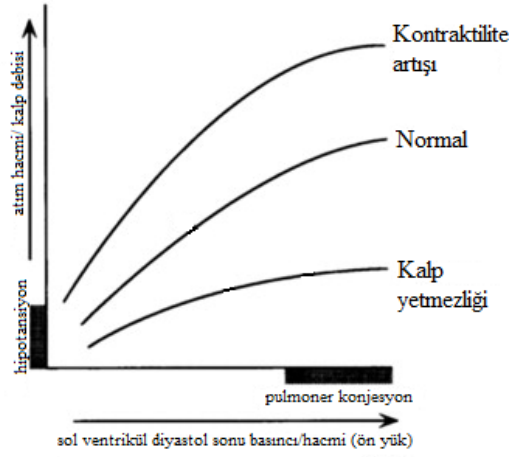
II-Nörohormonal sistemlerin aktivasyonu

III-Sol ventrikülün yeniden şekillenmesi

Kalbin gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliklere karşı gösterdiği iç kaynaklı uyum sağlama yeteneği Frank-Starling mekanizması olarak adlandırılır. Temel olarak, kalp kası doluş sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılmanın kuvvetinin ve aortaya pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağı anlamına gelir. Fizyolojik sınırlar içinde kalp, venlerde normalden fazla kan birikmesine izin vermeyecek şekilde gelen kanın tamamını pompalar. [1] Kalp yetersizliğinde kalp debisinde yeterli artış sağlanamaması sonucu akciğer ödemi ve/veya yetersiz doku perfüzyonu gelişir (Şekil-1). [33]

İlk iki mekanizma tetikleyici olaydan kısa süre sonra aktive olur. Sol ventrikülün yeniden şekillenmesi aylar içerisinde olur. Başlangıçta bu mekanizmalar kardiyovasküler dengeyi sağlayacak şekilde gelişir ve hastaların bu

süre içinde asemptomatik kalmasını sağlarlar. Fakat bu durum uzun süre devam ederse sol ventrikülün yeniden şekillenmesine ve kalp fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olur, sonuçta hastalar semptomatik hale gelir.



Şekil-1: Frank-Starling Mekanizması

Sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda, miyokard hasarı sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Ventrikülün genişlemesi, patolojik yeniden şekillenme (remodelling) ve kasılmanın azalması bu değişikliklerin sonucudur. Tedavisiz bırakılmış sistolik fonksiyon bozukluğunun özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerinin zaman içinde giderek kötüleşmesi, sol ventrikül genişlemesinde artış ve EF'de düşüştür. Bu olumsuz gelişmeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Birincisi, ek miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir (örn. tekrarlayan miyokard enfarktüsü). Diğer mekanizma ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohormonal aktivasyon gibi,

sistemik yanıtlardır. KY'de aktive olan iki önemli sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemidir (SSS). Bu sistemik cevaplar, yeni miyokard hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler. Miyokardın elektriksel dengesinin bozulmasının da gözlemlendiği KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu iki nörohormonal sistemin engellenmesi, KY tedavisinin temelini oluşturur. [34-35]

KY nedeniyle azalan debi ve sistemik kan basıncı, çeşitli yerlerde bulunan (sol ventrikül, arkus aorta, karotid sinüs) baroreseptörleri aktive ederek medulladaki vazomotor merkezleri uyarır. Meydana gelen net etki, sempatik sinir sisteminin uyarılması, dolaşımdaki katekolamin düzeyinin artışıdır. [36] Sempatik deşarj sonrası plazma norepinefrin (NE) düzeyi artar. [37] Tedavi edilmeyen hastalarda normal bireylere göre NE düzeyleri 2-3 kata kadar artabilir. [38] Artmış sempatik aktivasyon sonucu kalp hızı ve inotropide artış gözlenir. Sistemik arteriyol ve venlerde alfa adrenerjik reseptör uyarılımı artar. Bölgesel vazokonstriksiyon sonrası deri, gastrointestinal bölge ve böbrek gibi bölgelere giden kan hacmi azaltılıp, kalp ve beyin gibi vital organlara yönlendirilir. [39] Sempatik sistem aktivasyonu kısa dönemde destek sağlarken, uzun dönemde potansiyel zararlı bir cevap olarak karşımıza çıkar. [40]

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, sıvı elektrolit dengesi ve kan hacminin idamesinde önemli bir yere sahiptir. [41] RAAS, sempatik sistemden farklı olarak KY'nin daha ileri dönemlerinde etkinleşir. Böbrek kan akımının azalması, distal tübüllerden sodyum reabsorbsiyonunun

azalması, böbreklerin sempatik uyarılmasının artışı ve arjinin vazopressin (AVP) salınımı jukstaglomerüler aparatustan renin salınımını artırarak RAAS sistemini aktive eder. [41] Renin, karaciğerde sentezlenen ve dolaşımda bulunan anjiyotensinojenden 4 aminoasiti ayırarak inaktif olan anjiyotensin I (Ang I) oluşumuna neden olur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), Ang I'den iki aminoasidi ayırarak aktif olan anjiyotensin II (Ang II) oluşumunu sağlar. [42] Ang II, kendiliğinden proteolize uğrayarak aktif olan üç ürüne (anjiyotensin III, anjiyotensin IV ve Ang 1-7) dönüşür. [43] Ang II, anjiyotensin tip 1 (AT₁) ve anjiyotensin tip 2 (AT₂) ile ilişkili iki reseptör üzerinden etkilerini gösterir. AT₁ damar sistemindeki baskın reseptörlerdir. Kalp kasında AT₂ reseptörleri daha fazla oranda bulunur. AT₁ reseptörlerinin aktivasyonu, vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, aldosteron ve katekolamin salınımına neden olur. AT₂ reseptörlerinin uyarımı, vazodilatasyon, hücre büyüme inhibisyonu, natriürez ve bradikinin salınımına yol açar. [42] Kalp yetersizliğinde, AT₁ reseptörlerinin düzeylerinin azaldığı AT₂ reseptörlerinin yoğunluğunun arttığı veya değişmediği, AT₁/AT₂ oranının azaldığı gösterilmiştir. [43] Ang II'nin uzun süreli ekspresyonu zararlıdır. Kalp, böbrekler ve çeşitli organlarda fibrozise neden olur. Ayrıca, sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımının artması, adrenal korteksten aldosteron salınımını uyararak nörohormonal aktivasyonda artışa neden olur. [44] Aldosteron da benzer şekilde, distal tübüllerde sodyum geri emilimini artırarak kısa süreli dolaşım desteği sağlar. Uzun süreli salınımı kalp kası ve damar sisteminde fibrozise ve hipertrofiye neden olarak damar kompliyansının

azalmasına ve ventrikülün sertliğine (stiffness) katkıda bulunarak zararlı etkiler gösterir.

Normal koşullarda plazma osmolalitesinde artışa bağlı olarak AVP salınır, proksimal tübüllerde su emiliminde artışa neden olur. [45] KY hastalarında plazma osmolalitesi düzeltilse bile AVP düzeyleri yüksektir ve hastalarda hiponatremiye neden olur. [46] Böbreklerde sempatik aktivite artışı sonrası RAAS aktive olur. Ang II, beyindeki susuzluk merkezini uyararak, AVP ve aldosteron salınımını artırır, bu şekilde su ve tuz dengesinin daha da bozulmasına neden olur.

Kalp yetmezliğinde vazokonstriksiyona neden olan hormonların zararlı etkilerini dengelemek için çeşitli nörohormonal sistemler devreye girer. Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve prostosiklin (PGI₂) gibi vazodilatör medyatörlerin seviyesi artar. KY'de en önemli dengeleyici nörohormonal sistem, atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-natriüretik peptid gibi natriüretik peptidlerdir. ANP atriyumda depolanır ve atriyal genişleme basıncına cevap olarak salınır. ANP vazodilatasyon ve natriüze neden olur, RAAS ve AVP sistemlerine karşı etki gösterir. BNP başlıca kalp ventrikül miyokardında depolanır. ANP ve BNP, kalp duvarlarının gerilimine cevap olarak salınır. [47] ANP ve BNP'nin seviyeleri kalp yetmezliğinde yükselmiştir. [48] Her ikisi de başlangıçta prohormon olarak sentezlenir, proteolize uğrar ve inaktif olan N terminal parçaları (NT-ANP ve NT-BNP) ayrılır ve aktif hali olan ANP ve BNP ufak parçaları ortaya çıkar. [49] BNP'nin ayrılan formu N terminal peptid fragmanı (NT-proBNP) BNP'den daha stabildir. Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalıkları gibi durumlarda daha güvenilir bilgi sağlar. Plazma BNP seviyeleri

atriyal dolum basınçlarından az etkilendiği için, miyokard hastalığını daha iyi gösterir.

Kalpte hacim veya basınç artışı gibi istenmeyen yüklenme koşulları altında olması durumunda miyozit hipertrofisi oluşur. Hacim yüklenmesi sonucu eksantrik hipertrofi olarak isimlendirilen yeni sarkomerlerin seriler halinde uzamasına bağlı olarak kalp hücrelerinde büyüme gözlenir. Paralel olarak uzanan yeni sarkomerlerin oluşumuna bağlı olarak da hücre boyutunda artış gözlenir. Bu da konsantrik hipertrofi olarak adlandırılır. [50] Sonuçta hücrelerin boyutları artar. Kalbin boyut ve şekline değişime neden olarak miyokardiyal yeniden şekillenme meydana gelir. Sonuçta nörohormonal sistem aktivasyonu sonrası gözlenen vazokonstriksiyon ön yük ve art yükü artırarak ventrikülün yeniden şekillenmesine, sıvı tutulumuna ve KY'nin kötüleşmesine sebep olur. Sol ventrikülün yeniden şekillenmesinin devamı, sol ventrikül performansının bozulmasına ve KY tablosunun daha da kötüleşmesine neden olur. [27]

2.6 Kalp Yetmezliği Tanısı

2.6.1 Semptomatoloji

Kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda yetersizlik semptomlarına, yetersizliğe yol açan nedene, eşlik eden hastalıklara ve efor kapasitesini değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapılmalıdır. Kalp yetmezliğinin tanısı özellikle erken dönemde zor olabilmektedir. Bulguların birçoğu özgül değildir, bu

nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak zor olabilir. Bu zorluğu yenmek için kalp yetmezliği tanısı koymak amacıyla klinikte farklı kriterler kullanılmaktadır. Bunlardan biri semptom ve bulguların ön planda olduğu Framingham kriterleridir (Tablo-4). Kalp yetmezliği tanısını koymak için 2 majör kriter veya 1 majör ve 2 minör kriterin beraber olması gerekmektedir. [51] Bir diğer algoritma Boston kriterleridir (Tablo-5). Boston kriterlerine göre 8-12 arası puan ‘kesin KY’, 5-7 arası puan ‘olası KY’, ≤ 4 puan ‘düşük olasılıklı KY’ olarak tanımlanır. [52] Boston kriterlerinin tanısal değeri daha yüksektir. [53] Miyokard infarktüsü sonrası kalp yetmezliğinin ağırlık derecesini ve prognozunu değerlendirmek amacıyla Killip [54] ve Forrester [55] sınıflandırmalarına da başvurulmaktadır (Tablo-6, Tablo-7). Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) kalp yetmezliğinin tipik belirti ve bulgularını yakın dönemde güncellemiştir (Tablo-8).

[1]

Kalp yetmezliği ile uyumlu semptomlar, pulmoner ödeme, sistemik venöz konjesyona ve düşük debiye bağlıdır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastaların yaklaşık % 20’si semptomsuzdur. [53] Nefes darlığı kalp yetmezliğinin en önde gelen semptomudur. [56] Pulmoner konjesyona bağlı en sık semptom efor dispnesidir. Ortopne hasta sırt üstü yatar durumdayken hissedilen nefes darlığıdır. Paroksizmal noktürnal dispne, gece hastayı uykudan uyandıran ve dik oturur pozisyona gelince rahatlayan nefes darlığı durumunu belirtir. Öksürük, pulmoner konjesyone ikincil gelişebilir. Sağ KY olan hastalarda sistemik venöz konjesyon semptom ve bulguları görülür. En sık bulgu periferik ödemdir, fakat varlığı görece

Tablo-4: Framingham Kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
1-Göğüs filminde kardiyomegali	1-Taşikardi (> 120 atım/dk)
2-S ₃ gallo	2-Noktürnal öksürük
3-Akut pulmoner ödem	3-Efor dispnesi
4-Paroksizmal noktürnal dispne	4-Bilateral bilek ödemi
5-Akciğer oskültasyonunda raller	5-Plevral effüzyon
6-Sağ atriyumda > 16 cm H ₂ O santral venöz basıncı	6-Vital kapasitenin maksimum değerinin 1/3 oranında azalması
7-Jüğüler ven distansiyonu	7-Hepatomegali
8-Hepatojüğüler reflü	
9-Tedaviye yanıt olarak 5 günde 4,5 kg'dan fazla kayıp	
10-Dolaşım zamanı >25 sn	

Tablo-5: Boston Kriterleri

Kriterler	Puan değeri
<i>1.Kategori : Öykü</i>	
İstirahatte nefes darlığı	4
Ortopne	4
Paroksizmal noktürnal dispne	3
Düz yolda yürürken nefes darlığı	2
Yokuş yukarı çıkarken nefes darlığı	1
<i>2.Kategori : Fizik Muayene</i>	
Kalp hızı anormalliği	
- 91-100 atım/dk arası	1
- >110 atım/dk	2
Jüğüler venöz basınç artışı	
- > 6 cm H ₂ O	2
- > 6 cm H ₂ O ve beraberinde hepatomegali veya ödem olması	3
Akciğerde raller	
- Bazal bölgede olması	1
- Bazal bölgeden daha yukarıda olması	2
Hırıltılı solunum (Wheezing)	3
S ₃	3
<i>3.Kategori : Akciğer Grafisi</i>	
Alveoler pulmoner ödem	4
İnterstisyel pulmoner ödem	3
Bilateral plevral effüzyon	3
Kardiyotorasik oranın > 0,5 olması	3
Akciğer kanlanmasının üst zonlara yeniden dağılımı	2

Tablo-6: Killip Sınıflaması

Evre I	Kalp yetmezliği yok Dekompanseasyon bulguları yok
Evre II	Kalp yetmezliği Akciğer alt yarısında raller, S ₃ gallop, jüğüler venöz basınç artışı
Evre III	Şiddetli kalp yetmezliği Bütün akciğer zonlarında yaygın raller Akut pulmoner ödem
Evre IV	Kardiyojenik şok Hipotansiyon, oliguri, siyanoz ve terleme

Tablo-7: Forrester Sınıflaması

Evre I	Normal perfüzyon ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP)
Evre II	Yetersiz perfüzyon ve düşük PCWP (hipovolemi)
Evre III	Neredeyse normal perfüzyon ve yüksek PCWP (pulmoner ödem)
Evre IV	Yetersiz perfüzyon ve yüksek PCWP (kardiyojenik şok)

Tablo-8: Tipik Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

Belirtiler	Bulgular
<i>Tipik</i>	<i>Daha özgül</i>
Nefes darlığı	Jüğüler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojüğüler reflü
Paroksizmal noktürnal dispne	S ₃ gallo
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vurusunun sola kayması
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp seslerinde üfürüm
Ayak bileği şişliği	
<i>Daha az tipik</i>	<i>Daha az özgül</i>
Gece öksürüğü	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Hırıltılı solunum	Akciğerlerde krepitasyon
Kilo artışı (>2 kg/ hafta)	Akciğerlerde havalanma azlığı ve bazallerde perküsyonda matite alınması (plevral effüzyon)
Kilo kaybı (ileri kalp yetersizliğinde)	Taşikardi
Şişkinlik hissi	Düzensiz nabız
İştahsızlık	Taşipne (>16 solunum/dk)
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Hepatomegali
Depresyon	Asit
Çarpıntı	Zayıflama (kaşeksi)
Senkop	

olarak nonspesifiktir. Şiddetli sağ kalp yetmezliği asit, hepatik konjesyon, karın ağrısı veya bulantı gibi gastrointestinal semptomlara yol açabilir. Gece saatlerinde supin pozisyonda kanın kalbe dönüşü kolaylaşır dolayısıyla ön yük artar. Bu durum kardiyak outputu artırarak glomerüler filtrasyonu hızlandırır ve noktüri oluşabilir. Düşük kardiyak debi nedeniyle böbreklerin perfüzyonu azalır, sıvı retansiyonu artar ve idrar çıkışında azalma görülür. Sol kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek kan akımı ciddi düzeyde kısıtlanacak olursa böbrek yetmezliği gelişebilir. Kalp yetmezliği süreci vücuttaki organların neredeyse hepsinde patolojik gelişmelere yol açmaktadır. Yorgunluk ve halsizlik sık bildirilen, ancak birden çok nedeni olabilen özgül olmayan semptomlardır. İskelet kasında kitle ve güç kaybı geç bir bulgudur. [57-58]

2.6.2 Fizik Muayene

Kalp yetmezliğinde şüphe edilen hastalarda fizik muayenede sistolik üfürümlere, periferik ve akciğer konjesyonuna ve eşlik eden hastalıklara yönelik bulgulara dikkat edilmelidir.

2.6.2.1 Genel Görünüm

Hastalar yetmezliğin ileri dönemlerinde istirahatte dispneik görünümündedirler. Akciğerde konjesyonun derecesi arttıkça hastalarda hırıltılı solunum duyulabilir. Hafif vakalarda istirahatte normal görünümde olan hastalar eforla oluşan nefes darlığı çekebilirler. Özellikle sol KY'de hastalar yatar pozisyondan ziyade oturmayı tercih etmektedirler. Ciddi sağ kalp

yetmezliklerinde boyun venlerinde pulsasyon ve dolgunluk, bacak ön yüzlerinde ödem gözlenebilir. Ciddi KY'de karaciğer konjesyonuna bağlı olarak sarılık ve abdominal gerginlik (asit), azalan kalp debisine bağlı solukluk saptanabilir. Akut başlangıçlı kalp yetmezliği hastaları genellikle iyi beslenmiş hastalarken, kronik KY hastaları zayıf ve kaşektiktir.

2.6.2.2 Kardiyak Bulgular

Kardiyomegali : Kronik KY olan çoğu hastada bulunur. Apeks vurusu laterale ve aşağıya doğru kaymıştır.

S₃ gallo : Sol ventrikül kaynaklı ve S₂'den 0,13-0,16 saniye sonra gelişen, diyastolün hızlı doluş fazında esnekliği azalmış ventiküle doğru akan kanın oluşturduğu sestir. Üçüncü kalp sesi mortalitenin ve kalp yetmezliği nedeni hastaneye yatışların bağımsız bir belirleyicisidir. [59]

Nabız ve Kan Basıncı : Kan basıncı yüksek, normal veya düşük olabilir. Düşük kan basıncı kötü prognozla ilişkilidir. Taşikardi, özellikle dekompanse KY'nin bir bulgusudur. Azalmış kalp debisi kalp hızının artırılmasıyla sağlanmaya çalışılır. Zayıf ve küçülmüş nabız (pulsus parvus), KY'de debinin azalması sonucu alınabilir. Pulsus alternans, birbirini izleyen güçlü ve zayıf ventrikül kasılmalarıyla beraber düzenli bir ritimle karakterizedir. [60] En sık sistolik KY'de görülür ve sıklıkla S₃ ile ilişkilidir. İleri miyokard hastalığı göstergesidir.

2.6.2.3 Konjesyona Bağlı Bulgular

Pulmoner Raller : Yaş raller, önce alveollere sonra havayollarına sıvı transudasyonundan kaynaklanır. Akciğer bazalinde duyulan raller, en azından orta şiddette sol ventrikül yetmezliğinin karakteristik bulgusudur. Genelde iki taraflıdır. Eğer tek taraflı ise sağ tarafta daha sık duyulur. [61]

Boyun venlerinde dolgunluk : Kalbin sağ taraf basıncını tahmin etmede internal jügüler ven (İJV) kullanılır. Jügüler ven muayenesi hasta sırtüstü yatarken gövdesi 45° kaldırılarak yapılır. Vertikal düzlemde İJV pulsasyonunun üst sınırı ile sternal açı arasındaki mesafe sistemik venöz basıncın tahmin edilmesinde kullanılır. Artmış jügüler venöz basınç, KY nedenli ölüm veya hospitalizasyon gibi durumların bağımsız öngördürücüsüdür. [59]

Hepatojügüler Reflü : Sağ KY'de karaciğer sinüzoidlerinde göllenen kanın basınçla sağ kalbe yönlendirilmesi sonucu yetersiz sağ kalbin artan venöz dönüşü uyum sağlayamayıp gelen kanın üst vena kavaya geçmesi sonucu gözlenir. [27]

Hepatomegali : Aşkar ödem gelişmeden önce karaciğer genellikle büyür ve diğer KY semptomları gerilese bile belirgin olarak kalabilir.

Ödem : Kalbe bağlı ödem yerçekimine bağlı olarak ayaklardan başlayarak yukarıya doğru ilerler. Ödem genellikle simetriktir ve basınca gode bırakır. Ödemin belirginleşmesi için hücre dışı sıvı hacmi en az 4-5 lt olması gerekir.

Plevral Effüzyon : Plevral venler hem sistemik hem de pulmoner venöz yataklara drene oldukları için, plevral effüzyon en sık her iki venöz sistemi tutan

hipertansiyonlu hastalarda gözlenir. [62] KY nedenli effüzyon genellikle transüda karakterindedir.

Asit : Hepatik venlerde ve peritonu drene eden venlerde basınç artışı olan hastalarda gözlenir. Uzun süreli sistemik venöz hipertansiyonu yansıtır.

Cheyne-Stokes Solunumu : Siklik solunum olarak da bilinen, solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığının azalmasının ve sol ventrikül yetmezliğinin birlikte bulunmasıyla karakterizedir. [63-64] Apneik faz anında, arteriyel pO₂ düşer ve pCO₂ yükselir. Bu durum, baskılanmış solunum merkezini uyarak hiperventilasyona, ardından hipokapniye ve daha sonraki bir apne periyoduna neden olur. Akciğerlerden beyine giden kanın dolaşım süresini uzatan sol ventrikül yetmezliği ana sorumludur. KY olan hastaların %40'a varan kısmında bu bulgu bulunur. [63]

2.6.3 Tanısal Testler

2.6.3.1 Elektrokardiyografi (EKG)

KY hastalarında bir takım EKG değişiklikleri sık gözleendiği için her hastaya EKG çekilmelidir. EKG'de sol ventrikül hipertrofi bulgularının veya önceden geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı gelişen Q dalgalarının bulunması, etiyojjiye yönelik bilgiler verebilir. EKG ile aynı zamanda sinoatriyal hastalık, atriyoventriküler (AV) blok veya anormal intraventriküler ileti gibi anormallikler saptanabilir. Bu bulgular tedaviyi yönlendirebilir. Atriyal fibrilasyonlu (AF)

hastalarda hız kısıtlama veya oral antikoagulan tedavi, sol dal bloğu (LBBB) olanlarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi örnek olarak gösterilebilir. AF, LBBB, atriyal veya ventriküler taşikardisi olan hastalarda prognoz daha kötüdür. [65-66]

2.6.3.2 Göğüs Radyografisi

İki yönlü Akciğer grafisi KY tanısını destekleyici bulgular verir. Radyografi, akciğer konjesyonunun saptanmasında, kalp büyüklüğü ve ayırıcı tanı hakkında (pnömoni, infiltrasyon gibi) bilgi verir. Pulmoner kapiller basınç 20-25 mmHg'yi aştığında, interstisyel pulmoner ödem gelişir. Beraberinde grafide Kerley çizgileri, kelebek tarzında hilus çevresinde sıvı yoğunluğu gözlenir.

2.6.3.3 Ekokardiyografi (EKO)

KY şüphesi olan hastalarda EKG'nin yanında ekokardiyografi (EKO), kolay ulaşılabilen, hızlı, güvenli ve invazif olmayan bir testtir. Ultrason yöntemiyle yapılan, kalp boşluklarının hacimleri, ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri, duvar kalınlıkları, kapak işlevleri, sağ ventrikül fonksiyonları, perikardiyal effüzyon gibi birçok parametreler hakkında bilgi veren en yararlı testtir. [67-68] EKO ile iki boyutlu, M-mode, spektral, renkli doppler, üç boyutlu, doku doppler incelemeler sonucunda kalp yetmezliğinin ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE), transtorasik ultrason penceresi yetersizse karmaşık kapak hastalıkları, şüpheli endokardit ve doğumsal kalp hastalığı olanlarda kıymetlidir. Farmakolojik veya egzersiz stres EKO, tetiklenebilen iskeminin varlığını, yaygınlığını saptamada, kasılma özelliğini yitirmiş kalp

kasının canlılığının değerlendirilmesinde, düşük EF'ye sahip hastalarda şüpheli aort darlığını ciddiyetini saptamada kullanılabilir. [69]

2.6.3.4 Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR)

KMR, iskemi ve canlılık değerlendirilmesi dahil olmak üzere, EKO ile elde edilen anatomik ve fonksiyonel bilgilerin çoğunu ve ek değerlendirmeleri sağlayabilen invazif olmayan bir tetkiktir. Hacimlerin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde altın standarttır. [70-71]

2.6.3.5 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT invazif olmayan yöntemle koroner anatomi hakkında bilgi verir. BT anjiyografi, test öncesi KAH olasılığı düşük-orta derecede olan hastalarda egzersiz veya görüntülemeli stres testine eşdeğer bir tetkik olarak düşünülebilir. [72] Tek foton emisyonlu BT (SPECT), KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılık değerlendirilmesinde prognostik bilgi sağlar. [73] Gated SPECT, ventrikül hacimleri ve fonksiyonları hakkında bilgi verir.

2.6.3.6 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET iskemi ve canlılığının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak temel kısıtlılıkları her yerde ulaşılabilir olmayışı, radyasyon maruziyeti ve maliyettir. [1]

2.6.3.7 Egzersiz Testi

KY hastalarında fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi çok önemlidir. Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin objektif değerlendirilmesini sağlar. [74] Altı dakikalık yürüme

testi, çeşitli treadmill ve bisiklet protokolleri mevcuttur. Egzersiz sırasında ortaya çıkan iş yükü metabolik eşdeğerlilik (MET) olarak tanımlanır. MET bazal oksijen tüketimi ünitesi olup yaklaşık olarak dakika başına 3,5 mlO₂/kg'a eşittir. Efor testi sonrası Goldman spesifik aktivite skalasına göre hastaların fonksiyonel kapasiteleri tahmin edilebilir (Tablo-9). [75]

Tablo-9: Goldman Spesifik Aktivite Skalası

METS değeri	NYHA sınıflaması
≥ 7	I
5-7	II
2-5	III
≤ 2	IV

2.6.3.8 Ayaktan EKG Monitörizasyonu (Holter)

Holter, aritmi veya bradikardiyi düşündüren belirtilere sahip hastaların izleminde ve AF'li hastaların ventrikül hızının takibinde değerlidir.

2.6.3.9 Koroner Anjiyografi

Angina veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, eğer hasta revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi düşünülmelidir. Etiyolojisi bilinmeyen, tedaviye cevap alınamayan hastalarda, ayrıca cerrahi girişimle düzeltilebilecek şiddetli mitral yetmezliği veya aort kapak hastalığı kanıtları bulunan hastalarda da koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi endikasyonu vardır.

2.6.3.10 Kalp Kateterizasyonu ve Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolun basınçları, vasküler direnç ve kalp debisi hakkında bilgiler elde edilir. Konstriktif veya restriktif kardiyomiyopati şüphesi olanlarda doğru tanı koymada yardımcı bir tetkik olarak rol oynar. Özgül bazı miyokard hastalıklarının tanısında EMB'den yararlanılabilir. Etiyolojisi bilinmeyen ventriküler aritmiler, AV kalp bloğu gibi durumlarla genel durumu hızla kötüleşen akut veya fulminan KY hastalarında, amiloidoz, sarkoidoz ve hemakromatoz gibi infiltratif hastalıklardan şüphelenildiğinde, eozinofilik miyokardit, restriktif kardiyomiyopati tanısını koymada, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerekebilir. [76]

2.6.4 Laboratuvar Testleri

Kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda rutin biyokimyasal testlerden tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum kreatinin düzeyi, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Şiddetli KY'de uzun süreli sodyum kısıtlaması, yoğun diüretik tedavisi ve serbest suyu atamama durumuyla beraber, dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir. [45] Diüretiklerin uzun süre kullanımı hipokalemiye neden olabilese de potasyum değerleri genelde normaldir. [77] Glomerüler filtrasyon hızında belirgin azalmalar gözlenen ve distal tübüle yetersiz sodyum sağlanan şiddetli KY hastalarında, bu hastalar ayrıca ACE inhibitörleri, potasyum tutucu diüretikler kullanıyorlarsa hiperkalemi gözlenebilir. [78-79]

2.6.5 Natriüretik Peptidler

KY belirti ve bulgularının özgül olmaması nedeniyle, KY şüphesiyle EKO yapılan bir çok hastada önemli bir bozukluk saptanmamaktadır. EKO'ya ulaşılamayan durumlarda, tanıda alternatif bir yaklaşım, kalp boşluklarında yük arttığında yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesi olan natriüretik peptidlerin kan konsantrasyonunu ölçmektir. [80] Natriüretik peptid seviyeleri kalp yetmezliği dışında sol ventrikül hipertrofisi, taşikardi, aşırı sağ ventrikül yüklenmesi, miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, siroz, sepsis ve enfeksiyon durumlarında artabilir. Tedavi almamış hastalarda normal natriüretik peptid seviyeleri belirgin kalp hastalığını hemen dışlar. [81] Bu yüzden birinci basamak sağlık hizmetlerinde KY tanısını dışlamak amacıyla kullanılabilir. Klinikte KY tanısı için BNP veya NT-proBNP kullanılabilir. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama sınır değeri NT-proBNP için 300 pg/ml ve BNP için 100 pg/ml'dir. Akut olmayan durumlarda uygun dışlayıcı sınır değeri NT-proBNP için 125 pg/ml ve BNP için 35 pg/ml'dir. [1] Akut olmayan hastalarda natriüretik peptidlerin KY tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. [82]

2.7 Kalp Yetmezliğinin Prognozu

KY olan hastalarda 5 yıllık ölüm oranı yaklaşık %50'dir. [32] Evre IV KY hastalarında bu oran %75'e kadar çıkabilir. [83] Birleşik Devletler'de 2000 yılında yaklaşık 260.000 hasta KY nedeniyle ölmüştür. [84] KY hastalarının

ölümlerinin %90'ından fazlası, en sık ilerleyici KY ve ani kalp ölümü olmak üzere kalp hastalıklarına bağlıdır. Çok sayıda faktör, KY hastalarındaki mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Tablo-10). [1]

2.8 Kalp Yetmezliği Tedavisi

KY kötü prognozu olan ve sık görülen bir durumdur. Tedavide hedef, KY'ni önlemek, hastanın şikayet ve semptomlarını düzeltmek, hastane başvurularını azaltmak, hastanın yaşam kalitesini ve sağkalımını artırmaktır.

Etkili modern ilaç tedavisi, cerrahi ve cihaz tedavilerinin yanında ilaç dışı tedavi yöntemleri de önemli bir rol oynar. Bu tedaviler arasında KAH, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi altta yatan hastalıkların risklerini azaltma ve korunmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önemli rol oynar. ACC/ AHA 2009 yılında KY evrelerine göre tedavi önerilerini belirtmiştir (Tablo-11). [85]

2.8.1 İlaç Dışı Tedavi

Öz bakım, hastanın fiziksel aktivitesini sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak durumlardan kaçınma, dekompanse öncesi erken semptomları tanımayı amaçlayan davranışlar olarak tanımlanabilir. [86]

Tablo-10 : Kalp Yetmezliğinde Prognostik Faktörler

Demografik, Öykü ve Fizik Muayene

yaş, cinsiyet, etnik yapı, NYHA sınıfı, vücut kitle indeksi
konjesyon bulguları, jüğüler venöz basınç artışı, 3.kalp sesi, düşük sistolik kan basıncı, yüksek kalp hızı
diabetes mellitus, renal fonksiyon bozukluğu, depresyon, KOAH
iskemik etiyojoloji, MI öyküsü

Rutin Laboratuvar Testleri

serum sodyumu
karaciğer enzimleri, bilirubin
serum kreatinin/ kreatinin klerensi/ GFR
BUN/kre oranı ve tübüler hasar göstergeleri
serum albumin
ürik asit
hemoglobin
kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW)
troponin I/T
üriner albumin/ kreatinin oranı

Nörohormonlar, Sitokinler ve İlişkili Faktörler

plazma renin aktivitesi
anjyotensin II
aldosteron
katekolaminler
endotelin I
adrenomedullin
natriüretik peptidler
vazopressin/ co-peptin
sitokinler
sST-2
galectin-3
kollojen işaretleyicileri

Elektriksel Faktörler

QRS genişliği
sol ventrikül hipertrofisi
atriyal fibrilasyon
kompleks ventriküler aritmiler
kalp hızı değişkenliği

Görüntüleme Faktörleri

sol ventrikül iç ölçümleri ve fraksiyonel kısalma
göğüs radyografisinde kardiyotorasik oran
duvar hareket indeksi
ejeksiyon fraksiyonu
sol atrium boyutu
restriktif doluş paterni/ kısa deselerasyon zamanı
sağ ventriküler fonksiyon
inflamasyon (kontrastlı KMR), demir içeriği (talasemide: kontrastlı KMR)
amiloidoz (kontrast kinetikli KMR)
iskemi ve canlılık görüntüleme, aritmojenik substratlar

Egzersiz Testi/ Hemodinamik Faktörler (istirahat/ egzersiz)

VO₂
VE/ VCO₂ eğimi
max/ pik (normal > 20 ml/kg/dk)
6 dk yürüme mesafesi (normal > 600 m)
kardiyak indeks (normal > 2.5 lt/dk/m²)
sol ventrikül diyastol sonu basıncı / pulmoner arter kama basıncı (normal < 12 mmHg)

Tedaviye Uyum : Tedaviye uyumun morbidite ve mortaliteyi azalttığı, genel durumu iyileştirdiği gösterilmiştir. [87] Doktorların önerdiği tedaviye hastaların sadece %20-60 kadarı uyum göstermektedir. [88] Tedaviye uyumu artıracak girişimler en az tedavi kadar değerlidir.

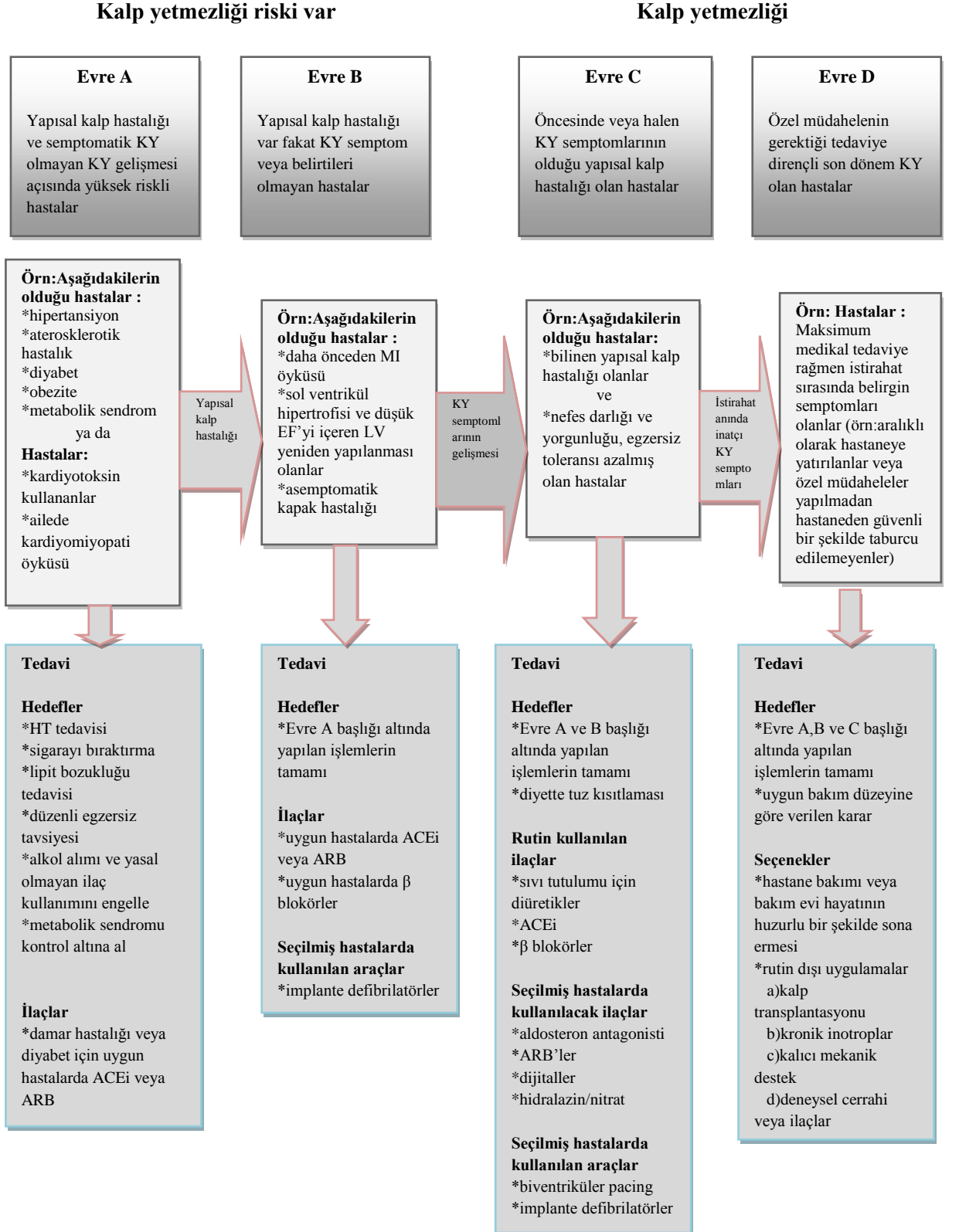
Semptomların Tanınması : Hastalar KY tablosunun ağırlaşmasının erken işaretlerini tanımalı ve gerekirse hekimin verdiği diüretik dozlarını artırabilmelidir.

Vücut Ağırlığının Takibi : Kilo artışı çoğunlukla sıvı retansiyonu ve KY'nin ağırlaşmasına bağlıdır. [89] Hastalar kilo takiplerini günlük yapmalıdır. Son üç günde 2 kg ve üzerinde kilo artışı durumunda hasta diüretik dozunu artırabilmeli ve sağlık ekibini haberdar etmelidir.

Diyet ve Beslenme : Kalp yetmezliği tedavisinde sodyum kısıtlaması ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Son dönemlerde yapılan 6 çalışmanın verilerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde sistolik KY hastalarında yapılan düşük sodyum diyetinin (1,8 gr/gün), normal sodyum diyetine (2,8 gr/gün) göre mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. [90] Buna rağmen kalp yetmezliğinde günlük sodyum alımının <2 gr/gün olmasının hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. [91]

Sıvı Alımı : Hafif, orta derece KY'de sıvı kısıtlamasının pek yararı gösterilememiş olsa da özellikle sodyum düşüklüğü ile giden ağır KY durumlarında günlük sıvı alımını 1.5-2 lt ile kısıtlamak gerekmektedir. [92]

Tablo-11: Kalp Yetmezliği Gelişiminde Evreler/Evrelere göre Tedavi Önerileri



Alkol : Alkol kullanımı negatif inotropik etki yapabilir, günlük 10-20 gr ile sınırlandırılmalıdır.

Vücut Ağırlığı : Obezite, KY gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen KY gelişmiş hastalarda ölüm riskini azaltan bir etken olarak görülmektedir. Bu duruma obezite paradoksu denilir. [93] Ancak beden-kitle indeksi (BKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların kilo vermeleri önerilir. Kardiyak kaşeksi 12 ay veya daha kısa süre içinde en az %5 oranında normal vücut ağırlığının kaybı veya BKİ $<20 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanır. [94] Kaşeksi sağkalımda kötü prognoz göstergesidir. [95]

Sigara : Sigarayı bıraktırmak, hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltır. [96]

Bağışıklama : Semptomatik KY hastalarında sakıncası yoksa pnömokok ve grip aşısı yılda bir kez önerilmektedir. [97]

Egzersiz : Düzenli egzersizin KY hastalarında fonksiyonel kapasiteye ve yaşam kalitesine olumlu etkileri mevcuttur. [98] Hastalara izometrik olmayan, hafif dirençli, çok tekrarlı, kalp hızı maksimum değerinin %60-80'ini geçmeyecek şekilde haftada 3-5 defa düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir. [99]

Cinsel Etkinlik : Eğer uygunsu cinsel aktiviteden önce dilaltı nitratların kullanımı ve major duygusallıktan kaçınılması tavsiye edilmelidir. NYHA sınıf II olan hastalar orta risk altındadır. Sınıf III-IV KY hastaları cinsel aktivite ile tetiklenen kardiyak dekompanseasyon için yüksek risklidir. [100]

Gebelik : Gebelikte kan hacmi artar, kalp debisi yükselir, hücre dışı sıvı miktarı artacağından KY'nin ağırlaşmasına neden olur. Bu sebeple hastalar mümkün olduğu kadar doğum kontrolüne yönlendirilmelidir. Eğer gebelik düşünülürse planlı ve doktor kontrolünde olması önerilir.

Seyahat : Semptomu olan hastaların yüksek yerlere (>1500 m), çok sıcak ve nemli bölgelere gitmemesi önerilmelidir.

Uyku Bozuklukları : Uyku apnesi olan hastalarda KY mortalitesi ve morbiditesi daha yüksektir. [101] Polisomnografi ile tanı koyulmuş obstrüktif uyku apnesi bulunan kişilerde sürekli pozitif hava yolu basıncıyla (CPAP: continuous positive airway pressure) tedavi üzerinde durulmalıdır. [102]

Depresyon : Depresyonun KY hastalarında yaşam süresini azalttığı düşünülmektedir. [103]

2.8.2 Cihaz Tedavisi

2.8.2.1 İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatörler (ICD)

KY'de ölüm iki ana sebepten meydana gelir. İlki ani ölümlere neden olan aritmiler, ikincisi ileri KY'ne bağlı ölümlerdir. [104] Aritmilere bağlı ölümleri azaltmak için giderek yaygınlaşan tedavi ICD'lerdir.

Ventrikül kaynaklı aritmi nedeniyle arrest olup hayatta kalan, 1 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda EF'ye bakılmaksızın, sağkalımı uzatmak için ikincil koruma amacıyla ICD önerilir. [105]

SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) çalışmasında önceden ventriküler aritmisi olmayan, $EF \leq 35$ ve NYHA sınıf II-III olan hastalarda ICD tedavisi, ölüme %23 risk azalması sağlamıştır. [106] MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) çalışmasında önceden MI geçirmiş, $EF \leq 30$ olan ve %60'ını NYHA sınıf II ve III hastaların oluşturduğu çalışmada ICD ölüm riskinde %31 azalma sağlamıştır. [107]

2.8.2.2 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT)

KY hastalarının %27-53'ünde elektriksel yeniden şekillenme gelişmesi sonucu atriyoventriküler ve ventriküler dissenkroni meydana gelir. Bu durum sol ventrikül duvar segmentlerinin farklı zamanlarda kasılmasına ve EF'de azalmaya neden olur. [108] KY hastalarında elektriksel yeniden şekillenme sonucunda gelişen dissenkroniyi tedavi etmek için KRT tedavisi uygulanmaktadır. [109]

COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) çalışmasında sinüs ritminde olan, $EF \leq 35$, QRS süresi en az 120 msn olan orta ve ciddi semptomatik KY hastalarında, toplam mortalitede optimal medikal tedavi alanlara göre KRT tedavisi grubunda %24, defibrilatörlü KRT grubunda %36 azalma saptanmıştır. [110] CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study) çalışmasında $EF \leq 35$, QRS süresi ≥ 120 msn, NYHA sınıf III-IV olan hastalarda optimal medikal tedavi alanlara göre KRT tedavisi grubunda toplam mortalitede %36'lık risk azalması gözlenmiştir. [111] MADIT-CRT çalışmasına NYHA sınıf I-II, $EF \leq 30$, QRS süresi ≥ 130 msn olan hastalar dahil edilmiş. Bileşik son noktada %34 risk

azalması saptanmıştır ancak tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma saptanmamıştır. [112] MADIT ve RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) çalışmalarında hasta alt grupları incelendiğinde QRS süresi ≥ 150 ms olan hastalarda KRT tedavisinin daha etkin olduğu gözlenmiştir. [1]

Tablo-12: ICD Endikasyonları

<i>İkincil koruma</i>	
ICD, işlevsel durumu iyi olarak >1 yıl sağkalım beklenen ve hemodinamik bozukluğa yol açan ventriküler aritmisi olan hastalarda ani ölüm riskini azaltmak için önerilir.	I A
<i>Birincil koruma</i>	
ICD, işlevsel durumu iyi olarak >1 yıl sağkalım beklenen, ≥ 3 aydan beri optimal medikal tedavi almasına rağmen EF ≤ 35 ve semptomatik (NHYA II-III) KY olan hastalarda ani ölüm riskini azaltmak için önerilir.	
- İskemik etiyojoloji ve akut miyokard enfarktüsünden >40 gün sonra	I A
- İskemik olmayan etiyojoloji	I B

2.8.3 Ventriküler Destek Cihazları

Geçici veya uzun süreli sol ventrikül ve/veya her iki ventrikül yerine fonksiyon görenek kalbin iş yükünü en aza indiren ve hedef organ kanlanmasının devamını sağlayan perkütan veya cerrahi olarak yerleştirilebilen mekanik cihazlardır. Destek cihazları kalbin mekanik olarak iş yükünü düşürerek olumlu etki gösterir. [113] Bu cihazlar implante edildikten sonra dolum basınçları ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) düşer, debi artar, periferik organ perfüzyonu artar. Sonuçta sağ ventriküle dönen kan hacmi artışı ile sağ ventrikül

ön yükü artar ve PCWP azalması ile ard yükte azalma oluşur. [114] Destek cihazları için potansiyel olarak uygun hastalar Tablo-13'te belirtilmiştir. [1]

Tablo-13: Ventrikül Destek Cihazı için Potansiyel olarak Uygun Hastalar

Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen >2 aydır ciddi belirtileri olan ve aşağıdaki özelliklerden birden fazlasını taşıyan hastalar:

- EF< %25 ve ölçülmüşse zirve VO₂<12 ml/kg/dk
- Aşırı tetikleyici bir neden olmadan son 12 ay içinde ≥3 KY nedeniyle yatış
- i.v. inotropik tedaviye bağlı olma
- Yetersiz ventrikül doluş basıncı olmadan (PCWP>20 mmHg ve SKB ≤80–90 mmHg ya da kardiyak indeks ≤2 lt/dk/m²) perfüzyon azalmasına bağlı ilerleyici uç organ işlev bozukluğu (böbrek ve/veya karaciğer işlevlerinin kötüleşmesi)
- Sağ ventrikül işlevlerinde bozulma

2.8.4 Koroner Revaskülarizasyon

Cerrahi ve perkütan koroner revaskülarizasyon, KY hastalarında angina pektorisin giderilmesi için sık kullanılır. Cerrahi koroner revaskülarizasyon, ciddi KAH olan hastalarda, özellikle üç damar hastalığı veya sol ana koroner arter tıkanıklığı olanlarda, prognozun iyileşmesi açısından endikedir. KY hastalarında canlı miyokard dokusu bulunması revaskülarizasyon hedefidir. Bu amaçla dobutaminli EKO, SPECT ve PET, kontrast maddeli MR ve BT kullanılabilir.

2.8.5 Kapak Cerrahisi

Altta yatan kalp kapak hastalığı KY sebebi veya şiddetinin alevlenmesine neden olabilir. Uygun cerrahi şartlar oluştuğunda kapak onarımı veya cerrahisi hastaların yaşam süresi ve kalitesini artırıcı etki yapmaktadır.

2.8.6 Kalp Transplantasyonu

Kalp transplantasyonu son dönem KY için düşünülen tedavidir. Konvansiyonel medikal tedavi ve cerrahi yöntemlerle tedavisi mümkün olmayan, EF <25, NYHA sınıf III-IV, 65 yaş altındaki hastalar kalp nakli adaydırlar. Kalp transplantasyonu için en önemli sıkıntılardan biri donör azlığıdır. Postoperatif dönemde allogreft reddi ölümün en sık nedenidir. Kalp transplantasyonu için kontrendikasyonlar Tablo-14'te belirtilmiştir.

Tablo-14: Kalp Transplantasyonu için Kontrendike Durumlar [1]

-Belirgin karaciğer hastalığı	-Aktif enfeksiyon
-Çoklu organ tutulumunun olduğu sistemik hastalık	-Ciddi periferik atardamar veya serebrovasküler hastalık
-Eşlik eden diğer kötü prognozlu ciddi hastalıklar	-Alkol ya da ilaçların kötüye kullanımı
-Duygusal değişkenlik ya da tedavi edilmemiş mental hastalık	-Önceki 5 yıl içerisinde kanser tedavisi alma
-Yüksek, sabit pulmoner damar direnci (>4-5 Wood ünitesi ve ortalama transpulmoner gradyanın >15 mmHg olması)	-İyileşmemiş peptik ülser
	-Yakın zamanda tromboemboli öyküsü
	-Belirgin böbrek yetersizliği (kreatinin klirensinin <50 mL/dk olması)

2.8.7 Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon, KY olan ve diüretik direnci bulunan hastalarda fazla sıvının çekilmesi için kullanılır. Bart ve ark.'nın ısrarcı konjesyonu olan ve böbrek fonksiyonları bozulmuş akut dekompanse KY tanısıyla izlenen 188 hastada yaptığı çalışmada böbrek fonksiyon değerlerinde bozulma ve yan etkiler açısından ultrafiltrasyon grubunda daha fazla olay izlenmiştir. Her iki grupta kilo kaybı benzer oranlarda gözlenmiştir. [115]

2.8.8 İlaç Tedavisi

KY'nin farmakolojik tedavisi, dekompanse KY veya kronik stabil KY'nin tedavisi olmak üzere başlıca iki duruma ayrılır. Dekompanse KY hastalarının tedavi amaçları hastaları dengeli duruma getirmek, organ perfüzyonunu normale getirmek, dolum basınçlarını uygun seviyelere çekmek ve kronik kararlı KY durumuna getirmektir. Kronik kararlı KY hastalarının tedavisinin amaçları hayatta kalmayı güçlendirmek, semptomları ve maluliyeti en aza indirmek, fonksiyonel kapasiteyi artırmak ve hastalığın ilerleyişini geciktirmektir. Bu amaçla birçok ilaç kullanılmaktadır.

2.8.8.1 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi)

ACEi, kronik KY'si ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortalite açısından fayda gösterdiği kanıtlanan ilk nörohormonal bloke edici

ajanlardır. CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) çalışmasında orta-ciddi KY olan hastalar plasebo veya enalapril tedavisine randomize edilmişler. Enalapril tedavisiyle mortalitede %27 rölatif risk azalması izlenmiştir. [116] SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında enalapril ile mortalitede %16 azalma, hastaneye yatışlarda %26 rölatif risk azalması saptanmıştır. [117] ATLAS (Assesment of Treatment with Lisinopril and Survival) çalışmasında orta-ciddi KY olan 3164 hastaya düşük veya yüksek doz lisinopril verilmiş, yüksek doz grubunda düşük doz grubuna göre ölüm riski %15 azalmıştır. [118] Miyokard infarktüsü sonrası 12 aylık ölüm oranlarında SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) çalışmasında kaptopril ile %18 azalma, AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) çalışmasında ramipril ile %22 azalma, TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) çalışmasında trandolapril ile %16 azalma saptanmıştır. [119-121] KY’de hastalığın seyrini değiştiren ACEi’lerin kanıta dayalı dozları Tablo-15’te özetlenmiştir. ACEi’lerin endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo-16’da gösterilmiştir.

Hastalara ACEi başlamadan önce böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Tedaviye düşük dozla başlanılmalıdır. Hasta tolere edebiliyorsa iki haftalık aralıktan daha kısa sürede olmayacak şekilde doz iki katına çıkarılmalıdır. Amaç hedef doza ulaşmak olmalıdır. Eğer başarılamayacaksa tolere edilebilen maksimum doza ulaşılmalıdır. Tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra ve maksimum doza ulaşıldıktan 1-2 hafta sonra böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. İdame dozuna geçildikten 1, 3 ve 6 ay sonra, daha sonra da 6 ayda bir böbrek işlevi ve serum elektrolitleri yeniden kontrol edilmelidir. [1, 122]

Tablo-15: Kalp Yetersizliğinde Yaygın Kullanılan ACEi

<i>ACE inhibitörleri</i>	<i>Başlangıç dozu (mg)</i>	<i>Hedef dozu(mg)</i>
Kaptopril	6,25 t.i.d	50 t.i.d
Enalapril	2,5 b.i.d	10-20 b.i.d
Lisinopril	2,5-5 o.d	20-35 o.d
Ramipril	2,5 o.d	5 b.i.d
Trandolapril	0,5 o.d	4 o.d

t.i.d.: günde üç kez; b.i.d.: günde iki kez; o.d.: günde bir kez.

Tablo-16: KY’de ACEi Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları [1]

<i>ACEi endikasyonları</i>
Kalp yetmezliği olan ve EF≤%40 olan tüm hastalara Sınıf II-IV KY olan hastaların tedavisinde ilk basamak tedavi olarak (β- blokör ve MRA ile birlikte) Asemptomatik LV disfonksiyonu olan (NYHA sınıf I) hastalarda
<i>ACEi kontrendikasyonları</i>
Anjiyoödem öyküsü Bilateral renal arter darlığı Gebelik/ gebelik riski
<i>Uyarılar/ Uzmana danışılması gereken durumlar</i>
Belirgin hiperkalemi (K ⁺ 5,0 mmol/l) Belirgin renal fonksiyon bozukluğu (kre >221 μmol/l [2,5 mg/dl] veya eGFR<30 ml/dk/1.73 m ²) Semptomatik veya ciddi asemptomatik hipotansiyon (SKB<90 mmHg)
<i>İlaç etkileşimleri</i>
K ⁺ takviyesi, K ⁺ tutucu diüretikler, MRA ve Renin inhibitörleri, NSAİİ, trimetoprim/ trimetoprim+sulfametoksazol, yüksek K ⁺ içeren düşük tuz preparatları

ACEi’leri kullanılırken bazı yan etkiler gözlenebilir. Bu durumlarda yapılması gerekenler Tablo-17’de özetlenmiştir. [1]

2.8.8.2 Beta Bloker İlaçlar (β-blokerler)

KY’de β-blokerlerin yararları 1970’lerin başlarında öne sürülmüşse de KY’de kanıta dayalı kullanımı son yıllarda artmıştır. KY’de semptomları

iyileştirmek, hastaneye yatışı azaltmak ve yaşam süresini uzatmak amacıyla β -blokerlerin kullanımını önerilir.

Tablo-17: ACEi Yan Etkileri ve Bu Durumlarla Başa Çıkma Yöntemleri [1]

<i>Aseptomatik kan basıncı düşüklüğü</i>
- genelde tedavide değişiklik önerilmez
<i>Semptomatik hipotansiyon</i>
- sık görülür, genellikle zamanla geçer ve hastaların endişelerinin giderilmesi gerekir
- nitrat, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer vazodilatör ajanların gerekliliğini tekrar düşünüp gerekirse dozları azaltılmalı veya durdurulmalı
- konjesyon işareti yoksa, diüretik dozu azaltılabilir
- bu durumlarda düzelme olmazsa uzmana danışılmalıdır
<i>Öksürük</i>
- ACEi'ne bağlı öksürük şikayetleri olan hastalarda her zaman tedavi durdurulması gerekmez
- sıkıntılı öksürük durumunda ARB'ye geçilebilir
<i>Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hiperkalemi</i>
- ACEi sonrası BUN, kre ve K^+ da artış beklenir. Artış hafif ve asemptomatikse bir şey gerektirmez
- bazale göre %50'ye kadar kreatinin artışı, kreatinin değeri 3,0 mg/dl- eGFR <25 ml/dk/1.73 m ² olursa kabul edilebilir
- K^+ değerinin $\leq 5,5$ mmol/l'e kadar artışı kabul edilebilir
- Üre, kreatinin ve K^+ aşırı yükselirse, beraberinde kullanılan nefrotoksik ajanları (NSAİİ), K^+ takviyelerini, K^+ tutucuları (triamteren, amilorid) ve eğer konjesyon bulguları yoksa diüretik dozunu azaltmak düşünülebilir
- Bu düzenlemelere rağmen hala kreatinin ve K^+ artışı fazlaysa ACEi veya ARB dozunu yarıya düşün ve 1-2 hafta içinde biyokimya değerlerini kontrol edin, beklenen cevap yoksa uzmana danışılmalıdır
- $K^+ > 5,5$ mmol/l veya kreatinin artışı $> \%100$ ise veya $> 3,5$ mg/dl- eGFR <20 ml/dk/1.73 m ² ise ACEi veya ARB kesilmelidir
- Kan biyokimyası kreatinin ve K^+ değeri plato yapana kadar seri şekilde kontrol edilmelidir

CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) çalışmasında NYHA sınıf III-IV KY olan 2647 hasta bisoprolol veya plaseboya randomize edilmiştir. Ortalama 16 ay takip süresi sonunda tüm nedenlere bağlı ölüme %34 rölatif risk azalması (RRR) saptanmıştır. [123] COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) çalışması ile elde edilen sonuçlar antioksidan aktiviteyle beraber α_1 , α_2 ve β_1 reseptörlerinin nonselektif antagonisti olan karvedilolün iyi tolere edildiğini ve EF <%25, sınıf III-IV KY olan hastalarda mortaliteyi belirgin azalttığını göstermiştir. [124] MERIT-HF (Metoprolol CR/XL

Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) çalışmasında sınıf II-IV KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüme %34 risk azalması saptanınca çalışma erken sonlandırılmıştır. [125] SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) çalışmasında yaşlı (>70 yaş) hasta grubunda nebivolol ile tedavi, ölüm veya kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış açısından %14 RRR ile sonuçlanmış, ancak mortaliteyi azaltmamıştır. [126] Diğer bir randomize kontrollü çalışma olan COMET (Carvedilol or Metoprolol Evaluation Trial) çalışması kronik sistolik KY olanlarda karvedilol ve kısa etkili metoprolol tartrat'ı karşılaştırmıştır. Karvedilol ile sağ kalım daha fazla saptanmıştır. [127] KY'de kullanılan başlıca β -blokerler ve kullanım dozları Tablo-18'de gösterilmiştir. β -blokerler kullanım endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo-19'da özetlenmiştir.

β -blokerler başlanırken düşük doz tercih edilmelidir. Dozu iki katına çıkarmadan önce en az iki hafta beklenmelidir. Bazı hastalarda daha yavaş titrasyon gerekebilir. Hedef doza ulaşmak planlanmalıdır ancak hasta tolere edemiyorsa maksimum tolere edebildiği doza kadar çıkılmalıdır. Takip eden sürede kalp hızı, tansiyon ve semptomlar sorgulanmalıdır. [1]

β -blokerler kullanılırken bazı yan etkiler ve ciddi durumlar gözlenebilir. Bu durumlarda yapılması gerekenler Tablo-20'de özetlenmiştir. [1]

2.8.8.3 Mineralokortikoid / Aldosteron Reseptör Antagonistleri (MRA)

Aldosteron reseptör blokajı, ACE/ARB inhibisyonuna rağmen aldosteron kaçıışı fenomeninin gözlemlendiği durumlarda, RAAS üzerinden aldosteronun etkisini

azaltmaktadır. [128] Aldosteron reseptör antagonistleri için kalp yetmezliğini iyileştirmede ön görülen mekanizmalar arasında miyokardiyal yeniden şekillenmeyi engellemesi, kan basıncını düşürmesi, kollajen birikimini azaltması,

Tablo-18 : Kalp Yetersizliğinde Yaygın Kullanılan β -blokerler [1]

<i>β- blokerler</i>	<i>Başlangıç dozu (mg)</i>	<i>Hedef dozu(mg)</i>
Bisoprolol	1,25 o.d	10 o.d
Karvedilol	3,125 b.i.d	25-50 b.i.d
Metoprolol süksinat (CR/XL)	12,5-25 o.d	200 o.d
Nebivolol	1,25 o.d	10 o.d

b.i.d.: günde iki kez; o.d.: günde bir kez.

Tablo-19: KY'de β -blokerler Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları [1]

<i>β-blokerlerin endikasyonları</i>
-Stabil hafif-orta sistolik kalp yetmezliği olan ($EF \leq 40\%$) tüm KY hastaları ve uzman doktor kontrolünde başlanan tedaviden yarar gören ciddi KY hastaları
-Stabil KY olan, ACEi ve MRA alan hastalara bu tedavilerin yanında ilk basamak tedavi olarak
<i>β-blokerlerin kontrendikasyonları</i>
-Astım (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı kontrendike değildir)
-II. veya III. AV Blok (kalıcı pacemaker yokluğunda)
<i>Uyarılar/ Uzmanla danışılması gereken durumlar</i>
-Ciddi KY (NYHA sınıf IV)
-Halen devam eden veya yeni (<4 hafta) KY alevlenmesi, kalp bloğu veya kalp hızı <60 atım/dk
-Konjesyonun kalıcı işaretleri, hipotansiyon (SKB<90 mmHg), jüğütlar venöz basınç artışı, asit, periferik ödem bulguları, β -bloker başlamadan önce hastanın konjesyon bulgularını hafiflet ve övolemik duruma getir
<i>İlaç etkileşimleri (bradikardi/ AV blok açısından dikkat)</i>
-verapamil, diltiazem (negatif inotrop etkisinden dolayı eğer kullanımı gerekli değilse bu ilaçlar durdurulmalı)
-digoksin, amiodarone, ivabradine

Tablo-20: β -blokerler Yan Etkileri ve Bu Durumlarla Başa Çıkma Yöntemleri [1]

<i>Semptom veya bulguların kötüleşmesi (dispne artışı, yorgunluk, ödem, kilo artışı)</i>
- konjesyon artarsa diüretik dozunu artır veya β -bloker dozunu yarıya düş (eğer diüretik dozunu artırmak işe yaramazsa)
- yorgunluk (veya bradikardi varsa), β -bloker dozunu yarıya düş (nadiren gerekir); hastayı 1-2 hafta içinde tekrar gör, düzelme olmazsa uzmana danışılmalıdır
- ciddi bir bozulma olursa β -bloker dozunu yarıya düş veya durdur (nadiren gerekir), uzmana danış
<i>Düşük kalp hızı</i>
- kalp hızı <50 atım/dk ve semptomlar kötüleşmişse, β -bloker dozunu yarıya düş; ciddi bir bozulma olursa tedaviyi durdur (nadiren gerekir)
- diğer kalp hızını azaltan ilaçları gözden geçir (örn: digoxin, amiodarone, diltiazem veya verapamil)
- kalp bloğunu dışlamak için EKG uygula
- uzman tavsiyesi al
<i>Asemptomatik kan basıncı düşüklüğü</i>
-genelde tedavide değişiklik önerilmez
<i>Semptomatik hipotansiyon</i>
- baş dönmesi, sersemlik, konfüzyon ve kan basıncı düşüklüğü varsa nitrat, kalsiyum kanal blokörleri ve diğer vazodilatör ajanların gerekliliğini tekrar düşünüp gerekirse dozları azaltılmalı veya durdurulmalı
- konjesyon işareti yoksa diüretik dozu azaltılabilir
- bu durumlarda düzelme olmazsa uzmana danışılmalıdır

miyokardiyal sertliği azaltması ve aritmileri engellemesi sayılabilir. [129] RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında ileri sol KY olan (NYHA sınıf III ve EF \leq %35) 1663 hastada geleneksel tedaviye ek olarak spironolakton eklenmiştir. Tedaviden sonraki iki yıl içinde ölüme ortalama %30, KY nedeniyle hastaneye yatışlarda %35 RRR saptanmıştır. [130] EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışmasında akut MI sonrası erken dönemde, EF \leq %40 ve diyabeti olan, ACEi/ ARB (%87) ve β -bloker (%75) alan 6632 hastaya günde bir kez 25-50 mg plasebo veya eplerenon tedavisi verilmiştir. Eplerenon ile ölümler %15 oranında azalmıştır. [131] Yakın dönemde sonuçları açıklanan EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) çalışmasına yaşı \geq 55, EF \leq %30 (QRS süresi >130 msn ise EF \leq %35) ve NYHA sınıf II olan hastalar dahil edilmiştir. Eplerenon ile tedavide kardiyovasküler nedenli ölüm ve hastane yatışlarında %27 RRR sağlanmıştır.

Olumlu etkiler tedavinin başlamasından sonra ortalama 21 ay içerisinde gözlenmiştir. Bu sonuçlar ACEi ve β -blokerin dahil olduğu geleneksel tedavi ile sağlanan faydalara ek olarak elde edilmiştir. [132]

Spironolakton kullanan erkeklerde jinekomasti gözlenebilir. Bu yan etki eplerenon ile çok nadirdir.

KY'de kullanılan MRA'lar ve doz çeşitleri Tablo-21'de gösterilmiştir. MRA'ların kalp yetmezliği tedavisinde endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo-22'te belirtilmiştir.

Tablo-21: Spironolakton ve Eplerenon'un KY'de Kullanım Dozları [1]

<i>MRA</i>	<i>Başlangıç dozu (mg)</i>	<i>Hedef dozu(mg)</i>
Spironolakton	25 o.d	25-50 o.d
Eplerenon	25 o.d	50 o.d
o.d.: günde bir kez.		

Tablo-22: MRA'ların Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları [1]

<i>MRA endikasyonları</i>
- ACEi/ ARB, β -bloker tedavi almasına rağmen ısrarcı semptomları (NYHA sınıf II-IV) ve EF \leq %35 olan tüm hastalar
<i>MRA kontrendikasyonları</i>
- Eplerenon ile güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, telitromisin, klaritromisin, ritonavir ve nelfinavir) birlikte kullanılması
<i>Uyarılar/ Uzmanla danışılması gereken durumlar</i>
- Belirgin hiperkalemi ($K^+ > 5,0$ mmol/L)
- Belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu ($K_{re} > 2,5$ mg/dl veya eGFR < 30 ml/dk/1,73 m ²)
<i>İlaç etkileşimleri</i>
- K^+ takviyeleri/ K^+ tutucu diüretikler (amilorid ve triamteren; furosemid preparatlarıyla kullanılırken dikkatli olun)
- ACEi/ ARB/ renin inhibitörleri (renin inhibitörleri KY'de önerilmez)
- non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)
- trimetoprim/ trimetoprim + sulfametoksazol
- yüksek K^+ içeren düşük tuz preparatları

MRA'lar başlanmadan önce böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri kontrol edilmelidir. Dört ile 8 hafta içinde doz yükseltilmesi planlanmalıdır. Tedaviye başladıktan veya doz artırımından sonraki 1. ve 4.hafta sonunda kan biyokimyası kontrol edilmelidir. Sonrasında 8.hafta, 12.hafta, 6.ay, 9.ay, 12.ayda ve daha sonrasında her 4 ayda bir böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. K⁺ seviyesi 5,5 mmol/l seviyesini geçerse veya kreatinin 2,5 mg/dl (eGFR<30 mL/dk/1.73 m²) değerine ulaşırsa MRA yarı dozuna düşürülmeli ve yakın kan biyokimya takibi yapılmalıdır. K⁺ seviyesi 6,0 mmol/l seviyesini geçerse veya kreatinin 3,0 mg/dl (eGFR<20 mL/dk/1.73 m²) değerine ulaşırsa MRA tedavisi hemen durdurulmalı ve uzman tavsiyesi alınmalıdır. [1] MRA'ları kullanılırken yan etkiler gözlenebilir. Bu durumlarda yapılması gerekenler Tablo-23'de özetlenmiştir.

Tablo-23: MRA Yan Etkileri ve Bu Durumlarla Başa Çıkma Yöntemleri [1]

Böbrek fonksiyonunda bozulma/ hiperkalemi

-esas sıkıntı hiperkalemidir (>6,0 mmol/L); bu bulgu RALES ve EMPHASIS-HF'de nadir görülsede klinik pratikte sık karşılaşılmaktadır
-tersine digoksin kullanan KY hastalarında yüksek-normal K⁺ seviyesi istenilen bir durum olabilir
-K⁺ tutucu diüretikler (triamteren ve amilorid) ve nefrotoksik ajanlardan (NSAİİ) kaçınılmalıdır
-ACEi ve ARB'yi birlikte kullanan hastalarda ACEi veya ARB'yi yalnız kullanan hastalara göre MRA kullanımında hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme riski daha fazladır; ACEi, ARB ve MRA'nın üçlü kombinasyonu önerilmez
-bazı düşük tuz subtratları yüksek K⁺ içermektedir
-spironolakton kullanan erkeklerde nadir de olsa göğüs rahatsızlığı ve jinekomasti gözlenebilir. (eplerenon ile değiştirmek gerekir)

2.8.8.4 Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB):

ARB'ler esas olarak ACEi'lerini tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak önerilir. [133] EF ≤%40 olan, ACEi ve β-bloker ile optimal tedaviye

rağmen semptomatik olan KY hastalarında ARB tedavisinin ek olarak verilmesi fikrinden son zamanlarda vazgeçilmiştir. Sebebi, EMPHASIS-HF çalışmasında, eplerenonun ARB ‘üzerine ekleme’ tedavilerine göre mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır. RALES ve EMPHASIS-HF çalışmalarında MRA tedavisi tüm nedeni ölümleri azaltırken, ARB ‘üzerine ekleme’ tedavisi bu sonucu vermemiştir. Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) ve CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) çalışmalarında sınıf II-IV KY olan hastalara ACEi içeren tedavi rejimine ek olarak ARB tedavisi veya plasebo eklenmiştir. Her iki çalışmada ARB ile KY nedeniyle hastaneye yatış oranı azalmıştır (Val-HeFT çalışmasında %24 RRR ve CHARM-Added çalışmasında %17 RRR). CHARM-Added çalışmasında geleneksel KY tedavisi kullanan bu hasta grubunda kandesartan ile kardiyovasküler nedeni ölüm oranında %16 azalma sağlanmıştır. [134-135] CHARM-Alternative, ACEi’yi tolere edemeyen, EF \leq %40 ve sınıf II-IV olan 2028 hastada kandesartan ile plasebo karşılaştırılmıştır. Otuzdört ay takip sonunda kardiyovasküler nedeni ölüm veya KY nedeni yatış oranında %23 azalma izlenmiştir. [136] ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly) çalışması kronik KY ve LV disfonksiyonu olan hastalarda losartan ile kaptoprili karşılaştırmıştır. Losartan başarısız olmuştur. [137] ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) ve HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmalarından elde edilen sonuçlarda RAAS blokerlerinin yüksek doz kullanılmasının daha yararlı olduğu gösterilmiştir. [118, 138]

Akut MI sonrası ARB'lerin etkinliği üzerine yapılan çalışmalardan biri olan OPTIMAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında MI sonrası losartan ile kaptopril karşılaştırılmıştır. Günde bir kez 50 mg losartan kaptoprille karşılaştırıldığında eşdeğer etkiyi gösterememiştir. [139] VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) çalışması MI sonrası LV disfonksiyonu olan hastalarda kaptopril, valsartan ve bunların kombinasyonunun etkinliğini incelemiştir. Valsartanın kaptoprilden aşağı olmadığını saptamıştır. [140] KY'de kullanılan ARB'ler ve dozları Tablo-24'te özetlenmiştir.

Tablo-24: ARB'lerin KY'de Kullanım Dozları [1]

<i>ARB</i>	<i>Başlangıç dozu (mg)</i>	<i>Hedef dozu(mg)</i>
Kandesartan	4 veya 8 o.d	32 o.d
Valsartan	40 b.i.d	160 b.i.d
Losartan	50 o.d	150 o.d

b.i.d.: günde iki kez; o.d.: günde bir kez.

2.8.8.5 İvabradin :

İvabradin sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Bilinen etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır (AF'de etkisizdir). SHIFT (The Systolic Heart Failure Treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial) çalışması sinüs ritminde olan kalp hızı >70 atım/dk, EF ≤%35, sınıf II-IV olan hastalarda yapılmıştır. Hastalar diüretik (% 84), digoksin (%22), ACEi

(%79), ARB (%14), β -bloker (%90) ve MRA (%60) tedavisine ek olarak ivabradin (günde iki kez maksimum 7,5 mg'a titre edilerek) veya plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Hastaların sadece %26'sı β -bloker tedavisinde maksimum doza ulaşabilmişlerdir. Yirmiüç aylık izlem sonunda kardiyovasküler nedenli ölüm veya KY nedeniyle yatış oranında %18 RRR gözlenmiştir. [141]

BEAUTIFUL (Morbidity-mortality evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) çalışmasına KAH ve EF \leq %40 olan 10917 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 19 ay takip edilmiştir. Hastalar 7,5 mg ivabradin veya plaseboya randomize edilmiştir. İvabradinle kardiyovasküler ölüm, MI veya KY nedenli hastane yatışlarında anlamlı azalma izlenmemiştir. [142]

İvabradin, EF \leq %35 ve sinüs ritminde olan, kalp hızı >70 atım/dk üzerindeki uygun dozda β -bloker, ACEi (veya ARB) ve bir MRA tedavisine rağmen şikayetleri devam eden (sınıf II-IV) hastalarda veya aynı özellikleri taşıyan ancak β -bloker tedavisini tolere edemeyen hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için düşünülmelidir. [141]

2.8.8.6 Digoksin :

Digoksin, intravasküler Na ve Ca düzeyini artıran ve kardiyak miyosit hücre membranları üzerinde etkili olan Na/K/ATP inhibitörüdür. Digoksinin KY'de kullanımını destekleyen pek çok farmakolojik etkileri vardır. Bunlar arasında pozitif inotropik etkisi, negatif kronotropik etkisi, nörohormonal faktörlerin modülasyonu, sempatik sinir sistemi tonusunu azaltıcı etkisi,

noradrenalin düzeyini düşürücü etkisi ve RAAS aktivitesini azaltıcı etkisi gösterilmektedir. [143] DIG (Digitalis Investigation Group) çalışmasında EF \leq %45 ve sınıf II-IV KY olan 6800 hasta diüretik ve ACEi'nin yanında plasebo veya digoksine (günde 0,25 mg) randomize edilmiştir. Bu çalışmanın yapıldığı dönemde β -bloker tedaviler yaygın kullanılmamaktaydı. Digoksin ile mortalitede bir iyileşme saptanmazken, KY nedeniyle hastaneye yatışlarda üç yıl içinde %28 RRR gözlenmiştir. [144] Yakın zamanda sonuçları yayınlanan bir çalışmada kalp yetmezliği olsun veya olmasın digoksinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı yönünde veriler ortaya çıkmıştır. [145] Digoksin, EF \leq %45 ve sinüs ritminde olan ACEi (veya ARB) ve bir MRA (veya ARB) kullanan ancak β -blokeri tolere edemeyen veya tolere edebilen ancak hala KY belirtileri devam eden hastalarda (sınıf II-IV), KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için düşünülebilir. [144]

2.8.8.7 Hidralazin ve İsosorbid Dinitrat Kombinasyonu (H-ISDN) :

Geleneksel tedaviye (ACEi, β -bloker ve MRA) eklenen H-ISDN, KY olan afroamerikan erkeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltmış, semptomları iyileştirmiştir. [146] V-HeFT-I (The Veterans Affairs Vasodilator-Heart Failure Trial-I) çalışmasında 642 erkek hasta diüretik ve digoksine ek olarak plasebo, prazosin veya H-ISDN'e randomize edilmiştir. Hastalar ACEi veya β -bloker kullanmamıştır. Prazosin ile mortalitede azalma saptanmamışken, H-ISDN grubunda tüm nedenlere bağlı ölümlerde % 22 RRR bulunmuştur. [147] A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) çalışmasında sınıf III-IV KY olan, 1.050 afroamerikan kadın ve erkek hastalar diüretik (%90), digoksin (%60), bir ACEi (%70), bir ARB (%17), bir β -bloker (%74) ve spironolaktona (%39) ek olarak

plasebo veya H-ISDN gruplarına randomize edilmiştir. Mortalitede belirgin azalma nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (RRR %43). [146] V-HeFT-II çalışmasında sınıf II-III KY olan 804 erkek hasta, diüretik ve digoksine ek olarak verilen enalapril veya H-ISDN ilaçlarına randomize edilmiştir. Hiçbir hasta β -bloker tedavi almamaktadır. H-ISDN grubunda tüm nedenlere bağlı ölümlerde artma gözlenmiştir (RRR %28). [148]

H-ISDN, EF \leq %45, dilate SV (veya EF \leq %35) olan ve β -bloker ile MRA kullanan hastalarda ACEi veya ARB'nin her ikisi de tolere edilemezse alternatif olarak veya ACEi/ARB, β -bloker ve MRA tedavilerini kullanan aynı hasta grubunda bu tedaviye rağmen semptomları devam eden sınıf II-IV hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatışları ve erken ölüm riskini azaltmak için düşünülebilir. [1]

2.8.8.8 Vazodilatörler :

Nitrogliserin gibi vazodilatörler özellikle akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır (Tablo-25). Bu ilaçlar önyükü ve artyükü hafifletip atım hacmini arttırırsa da, nefes darlığını rahatlattığı ya da diğer klinik sonuçlarda fayda sağladığına dair sağlam kanıt bulunmamaktadır. [149-150] Vazodilatörler en sık hipertansiyonu olan hastalarda kullanışlıdır. SKB <110 mmHg olanlarda kullanımlarından sakınılmalıdır. Akut KY hastalarında hipotansiyon yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan, kan basıncında aşırı düşüşlerden kaçınmak gerekir. Vazodilatörler, belirgin aort veya mitral darlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Nesiritid, vazodilatör etki yapan BNP analogudur. Geleneksel tedaviye ek olarak kullanıldığında nefes darlığını azalttığı gösterilmiştir. [151]

Tablo-25: KY’de Kullanılan Vazodilatörler [1]

<i>Vazodilatörler</i>	<i>doz</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>diğer</i>
Nitrogliserin	Başlangıçta 10-20 µg/dk, 200 µg/dk’ya kadar çıkın	Hipotansiyon, baş ağrısı	Sürekli kullanımda tolerans gelişmesi
İsosorbid dinitrat	Başlangıçta 1 mg/st, 10 mg/st’e kadar çıkın	Hipotansiyon, baş ağrısı	Sürekli kullanımda tolerans gelişmesi
Nitroprussit	Başlangıçta 0.3 µg/kg/dk, 5 µg/kg/dk’ya kadar çıkın	Hipotansiyon, İzosiyanat toksisitesi	Işığa duyarlı
Nesiritid	Bolus olarak 2 µg/kg + infüzyon 0.015-0.03 µg/kg/dk	Hipotansiyon	

2.8.8.9 İnotropik Ajanlar :

Dobutamin sıklıkla hayati organların perfüzyonunun bozulduğu kardiyojenik şok gibi durumlarda kullanılır. Bu tür inotropikler sıklıkla taşikardiye neden olurlar ve aritmi ya da miyokart iskemisini tetikleyebilirler. Bu tür ilaçların kullanımının mortaliteyi artırdığı endişesi halen devam etmektedir.

Levosimendan veya milrinon gibi kronik inotrop ajanların kullanımı sadece β-bloker etkinin geri çevrilmesi amacıyla olacak şekilde kısıtlanmıştır.

Dopamin, yüksek dozlarda (>5 µg/kg/dk) inotrop ve vazokonstriktör etkiye sahipken düşük dozlarda (<3 µg/kg/dk) renal arter vazodilatasyonu yaparak natriürezisi artırabilir.

Norepinefrin ve epinefrin, belirgin arteriyel vazokonstriksiyon yapan ilaçlardır. Ciddi hipotansiyonu olan ileri derecede şok durumunda olan hastalarda uygulanması gerekmektedir.

2.8.8.10 Diüretikler :

KY'nin birincil klinik semptom ve bulgularının çoğu sıvı retansiyonuna ve konjesyona bağlıdır. Tedavide konjesyonu azaltmayı hedeflemek merkezi rol oynar. Diüretikler, konjesyon tedavisinde köşetaşdır ve çoğu KY hastalarına reçete edilmektedir. Nefes darlığı ve ödemi azaltır, bu nedenle konjesyonu olan her hastada EF ne olursa olsun önerilir. KY'de mortaliteyi azaltma etkisi veya progresyonu yavaşlatması açısından aldosteron antagonistleri hariç diüretiklerin olumlu etkisi gösterilememiştir. [152] Diüretik tedaviyle pulmoner venöz ve kapiller basınç düşer, perialveoler dokuda ödem azalır, sonuçta oksijenizasyon ve sistemik arteriyel hipoksi düzelir. [153] Diüretiklerin kullanım amaçları olabilecek en düşük dozla kuru ağırlığı (övolemiyi) sağlamak ve devam ettirmektir. Bu doz ayarlaması gerektiği anlamına gelir. Diüretiklerin endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo-26'da gösterilmiştir. Kuru vücut ağırlığına ulaşıldıktan sonra dehidratasyon nedeniyle aşırı doz diüretiklerden kaçınılmalıdır. KY'de kullanılan başlıca diüretikler ve kullanım dozları Tablo-27'de özetlenmiştir. Diüretik tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler ve yapılması gerekenler Tablo-28'de belirtilmiştir.

Tablo-26: Diüretiklerin Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları [1]

<i>Diüretik endikasyonları</i>
-EF değerine bakılmaksızın konjesyon işaret ve bulguları olan tüm hastalar -EF'si düşük hastalarda her zaman bir ACEi (veya ARB), β -bloker ve MRA ile birlikte kullanılmalıdır -övolemiyi idame ettirmek için gerekli en düşük dozları kullanın -hastanın volüm durumuna göre doz azaltılabilir veya artırılabilir, hastalar ihtiyaçlarına göre doz ayarlaması açısından eğitilmelidir
<i>Diüretik kontrendikasyonları</i>
- hastanın konjesyon semptom veya bulguları yoksa - bilinen allerjik reaksiyon/ ilaca bağlı spesifik yan etkiler
<i>Uyarılar/ Uzmanla danışılması gereken durumlar</i>
- belirgin hipokalemi ($K^+ \leq 3,5$ mmol/L); diüretik ile daha fazla kötüleşebilir - belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu ($K_{re} >2,5$ mg/dl veya eGFR <30 ml/dk/1,73 m ²) ; diüretik ile daha fazla kötüleşebilir veya hasta diüretiğe cevap vermeyebilir (özellikle tiyazidler) - semptomatik veya ciddi asemptomatik hipotansiyon (SKB <90 mmHg) ; hipovolemi nedeniyle diüretik ile daha fazla kötüleşebilir
<i>İlaç etkileşimleri</i>
- ACEi, ARB veya renin inhibitörleri ile kombinasyon; hipotansiyon riski (genelde sorun oluşturmaz) - diğer diüretiklerle kombinasyonu (örn. loop diüretik + tiyazid); hipovolemi, hipotansiyon, hipokalemi ve böbreklerde bozulma riski - non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ); diüretiklerin etkisini azaltırlar

2.8.8.10.1 Tiyazid Diüretikler :

Tiyazid diüretikleri benzotiazid türevleridir. Yapısal olarak benzer olan diğer diüretikler quinazolinonlar (örn. metozalon) ve benzofenonlardır (örn. klortalidon). Tiyazidler, distal tübülün başında ve çıkan kolunun uç kısmında bulunan Na^+/Cl^- transportunu inhibe ederler, böylece böbrek tübüllerinden sodyum, klor ve su boşaltımı artar. Bu diüretikler loop diüretiklere göre daha az etkilidir ama beraberinde loop diüretiği kullanılması etkiyi artırmaktadır. Ancak bu şekilde elektrolit bozukluğu riski artar (örn. hipokalemi). Tiyazidler, hiponatremi ve hipokalemi yapabilirken hiperkalsemi nedeni olabilirler. Ürik asit düzeyini artırdıklarından gut hastalığında dikkat edilmelidir. Tiyazidlerin etkisi glomerüler filtrasyon değeri azaldıkça azalmaktadır. Metolazon hariç tiyazidler GFR <30 ml/dk olanlarda etkisizdir.

2.8.8.10.2 Potasyum Tutucu Diüretikler :

Potasyum tutucu diüretikler, kortikal toplayıcı kanal ve distal kıvrımlı tübülün son segmentlerinde epitelial $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompasını inhibe ederler. Bu grubun en iyi bilinen ilaçları amilorid ve triamterendir. Ayrıca spironolakton/eplerenon da bu gruba dahil edilmektedir.

Tablo-27: Kalp Yetersizliği Tedavisinde Yaygın Kullanılan Diüretik Dozları [1]

Diüretikler	Başlangıç dozu (mg)		Rutin günlük doz (mg)	
Kıvrım diüretikleri				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0,5-1,0		1-5	
Torasemid	5-10		10-20	
Tiyazidler				
Bendroflumetiyazit	2,5		2,5-10	
Hidroklorotiyazit	25		12,5-100	
Metolazon	2,5		2,5-10	
İndapamid	2,5		2,5-5	
Potasyum-tutucu diüretikler	+ ACEi/ARB	-ACEi/ARB	+ ACEi/ARB	-ACEi/ARB
Spironolakton/eplerenon	12,5-25	50	50	100-200
Amilorid	2,5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

Tablo-28: Diüretik Tedavisi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler

<i>Aseptomatik kan basıncı düşüklüğü</i>
- konjesyon belirti ve bulguları yoksa doz düşürülebilir
<i>Semptomatik hipotansiyon</i>
- sersemlik/baş dönmesine neden oluyorsa, konjesyon belirti ve bulguları yoksa doz düşür
- nitrat, kalsiyum kanal blokleri ve diğer vazodilatör gereksinimi tekrar düşünülmeli
- bu durumlarda düzelme olmazsa uzmana danışılmalıdır
<i>Hipokalemi/hipomagnezemi</i>
- ACEi/ARB dozunu artır, MRA ve potasyum/magnezyum takviyeleri ekle
<i>Hiponatremi</i>
- volüm açlığı: mümkünse tiyazidi durdur veya loop diüretiğe geç, mümkünse doz azalt/loop diüretiği durdur
- volüm fazlalığı: sıvı kısıtla, loop diüretik dozunu artır; AVP antagonisti (tolvaptan), i.v. inotrop destek, ultrafiltrasyonu düşün
<i>Hiperürisemi/gut</i>
- allopurinol profilaksisini düşün, semptomatik gut ve ağrı kesici için kolşisin kullan, NSAİİ'lerden kaçın
<i>Hipovolemi/dehidratasyon</i>
- volüm durumunu değerlendir, diüretik dozunu azaltmayı düşün
<i>Yetersiz diüretik cevabı/ diüretik direnci</i>
- uyum ve sıvı alımını kontrol et; diüretik dozunu artır; furosemidden bumetanid veya torasemide geçişi düşün; MRA ekle/MRA dozunu artır; loop diüretik ve tiyazid/metozalon kombinasyonunu düşün; loop diüretik dozunu günde iki kez veya daha fazla artırmayı uygula veya aç karnına kullanılmasını öner/ loop diüretiği kısa dönem i.v.infüzyon olarak düşün; ultrafiltrasyon düşün
<i>Renal bozulma (kreatinin,BUN- üre artışı)</i>
-hipovolemi/dehidratasyon durumunu değerlendir; diğer nefrotoksik ajanların kullanımı dışla (örn.NSAİİ, trimetoprim); MRA kullanımını askıya al; loop ve tiyazid diüretik beraber kullanılıyorsa tiyazidi durdur; ACEi/ARB dozunu düşürmeyi planla; hemofiltrasyon/diyalizi düşün

2.8.8.10.3 Loop Diüretikler :

Loop diüretikler, Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki $Na^+/2Cl^-/K^+$ kotransporter sistemini inhibe eder. İdrardan sodyum ve potasyum reabsorpsiyonunu engeller, natriüresi ve diüresi artırır. Diüretik etkisinin yanında prostaglandin sentezini indükleyerek renal ve perifer damar düz kaslarında gevşemeye yol açar. [154] Bu etkinin sonucu olarak kalbin ön yükü ve pulmoner ödem azalır. [155] NSAİİ ile prostaglandin sentezinin inhibisyonunun loop diüretiklerinin etkisini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında nadir de olsa kronik KY'si olanlarda, loop diüretiklerinin verilmesi art yükün ve sol ventrikülün

diyastol sonu basıncının akut olarak artmasına ve pulmoner ödemin daha da kötüleşmesine sebep olabilir. [156] Bu cevap muhtemelen loop diüretiklerinin RAAS'ı ve ikincil olarak da santral sinir sistemini (SSS) uyarmasına bağlıdır.

Loop diüretikleri, Henle kulpunda farmakodinamik etkisini göstermesi gereken terapötik düzeye ulaşması için glomerüllerden süzülmesi gerekir. Glomerüler filtrasyonda azalma furosemid doz-cevap eğrisinde sağa kaymaya neden olur, yani aynı etki için daha fazla doz uygulanmalıdır. [9] Loop diüretikleri kısa etkili ajanlardır. Furosemid ve torsemidin kararlı hale ulaşması için dört yarı ömür gereklidir. Diüretiklerin dört saatten daha uzun süre aralıklarla bölünmüş olarak uygulanması, diüretik ve natriüretik etkinin sürekliliğini başarısızlığa uğratar. Bu duruma 'diüretik sonrası sodyum retansiyonu' denilen periyod neden olmaktadır. Özellikle diyetle sodyum alımı kısıtlanmamışsa, günde tek doz verilmesiyle sonuçlanan sodyum retansiyonu, natriüretik etkiyi zayıflatmaktadır. Bu farmakodinamik durumlar, loop diüretiğin birkaç defa bölünmüş halde verilmesinin tek doz halinde verilmesine göre neden daha etkin olduğunu açıklamaktadır. Bazı durumlarda oral diüretik tedavide doz artımı ile tedavi düşünülse de, intravenöz loop diüretik tedavisi daha etkilidir. KY'de gelişen ve diüretiklerin de etkisine ortak olduğu RAAS ve SSS'nin aktivasyonu, böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olur. [157] Bunun yanında gastrointestinal sistemde oluşan ödem oral alınan diüretiğin absorpsiyonunu azaltır ve sonuçta loop diüretiklerinin etkin konsantrasyona ulaşması başarısız olur. [158] Bu durumda intravenöz loop diüretik kullanımı daha hızlı etki gösterir. [154] İntravenöz furosemid, verildikten 30 dk içinde etki gösterir ve 1,5 saat

içinde maksimum seviyeye ulaşır. Hasta övolemik olana kadar genellikle intravenöz tedavi devam edilmelidir. Sonrasında oral tedaviye geçilebilir.

Loop diüretiklerinden en sık kullanılanı furosemiddir. Bumetanid ve torsemidin biyoyararlanımı daha fazladır. Renal, hepatik veya kardiyak disfonksiyon varlığında torsemidin yarı ömrü uzar ve daha fazla diüretik etki gösterir. Torsemid, furosemide göre daha hızlı etki gösterir. Torsemid, KY hastalarında oral alındığında tamamen absorbe edilir. Uzun etkili torsemid kullanımı ile rebound fenomeni engellenebilir. Loop diüretikleri karşılaştıran çalışmalar küçük çaplı ve kısa sürelidir. Bu hipotez temelli çalışmalarda torsemidin, furosemid ile karşılaştırıldığında nörohümorale aktivasyonu, sol ventrikül yeniden şekillenmesini, fibrotik değişiklikleri, hastaneye yatışı, semptomları ve mortaliteyi azaltabileceği öne sürülmüştür. [159]

Akut dekompanse kalp yetmezliğinde (ADKY) diüretikler doz artırımına rağmen su-tuz retansiyonu kontrolünde yetersiz olabilmektedir. Diüretik direnci denilen bu duruma sahip ADKY hastalarında morbidite ve mortalite daha fazladır. [160] Diüretik direnci gelişmesinde birçok mekanizma rol oynar. [161] Loop diüretikler eşik değeri olan ilaçlardır, terapötik etkiye ulaşması için uygun doz gerekmektedir. Yetersiz doz uygulaması veya diüretiklerin yetersiz emilimi diüretik direnci nedenlerindedir. 'Kırılma fenomeni' denilen ve direnç gelişiminde rol alan bir diğer durum, hücre dışı sıvının azalması sonucu proksimal tübüle ulaşan çözünen madde miktarının azalması ve distal nefronlarda geri emilimi artırmak için epitelyal hipertrofi gelişmesi sonrası görülür. [162]. Diüretik direncini yenmek için tiyazidlerin loop diüretiklerle birlikte kullanılması etkin

olabilir. [161] Tiyazidler loop diüretiklerden bir saat önce tek doz verilir. Serum elektrolitleri ve sıvı durumu yakın takip edilmelidir. Ciddi volüm azlığı veya hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları aritmi riskini artırabilir. Aldosteron antagonistlerinin kullanılması diüretik direncini yenmede bir diğer yöntemdir. Spironolaktonun çok yüksek dozları siroz hastalarında kullanılmaktadır. Bazı küçük çalışmalar yüksek dozda kullanılan spironolaktonun loop diüretiklerle birlikte kullanımının natriüresi artırdığını göstermiştir. Nedeni ise spironolaktonun RAAS aktivasyonu sonrası oluşan sekonder hiperaldosteronizmi bloke etmesi olarak düşünülmektedir. [163]

Gözlemsel çalışmalar loop diüretiklerinin yüksek doz kullanımını yan etkilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. [14, 164] Bu çalışmalarda yüksek doz diüretik alan hastalar komorbiditeleri ve hastalık ciddiyeti fazla olan hastalardı, o yüzden bu yan etki artışının sadece yüksek doz ile ilişkili olduğunu söylemek zor olabilir. BEST (β -blocker Evaluation of Survival Trial) çalışmasında yüksek doz loop diüretik tedavisiyle ilişkili olan artmış mortalite kan üre nitrojeni (BUN) yüksek olan grupla ilişkiliydi. [165] Domuz modeli kullanılarak yapılan KY çalışmasında furosemid ile sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesinde artış saptanmıştır. [166] ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) çalışmasında 395 hastada maksimum diüretik dozuyla kilo kaybı ve renal fonksiyonlarda bozulma arasındaki ilişki araştırılmıştır. [14] Maksimum diüretik kullanımıyla hedef kilo kaybı arasında küçük bir ilişki gözlenmiştir. Kreatinin düzeyleri artışında ve glomerüler filtrasyon düzeyinin azalmasında anlamlı bir fark

saptanmamışken, doz arttıkça böbrek fonksiyonlarında bozulmada artma eğilimi gözlenmiştir. ALARM-HF (The Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment) çalışmasının post-hoc analizinde yüksek doz diüretik tedavisiyle artmış mortalite arasındaki ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada akut kalp yetmezliği tanısıyla hastaneye başvuran hastalara ilk 24 saatte yüksek doz (>1 mg/kg) veya düşük doz (<1 mg/kg) i.v. furosemid verilmiştir. 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölümlerde her iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (düşük doz grubunda %13, yüksek doz grubunda %15). [15] Butler ve ark. akut kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan 382 hastada yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, kalsiyum kanal blokeri ve yüksek doz loop diüretik tedavisinin bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili olacağını göstermiştir. [167] Diüretik tedavisiyle kötüleşen böbrek fonksiyonları hakkında birçok mekanizma söz konusudur. Bazı çalışmalarda kötüleşen böbrek bozukluğunun sistemik hemodinamik değişimler (dolum basıncında aşırı düşüş ve düşük kardiyak indeks) ve intravasküler hacim kaybı oluşması sonrası hemokonsantrasyonla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. ESCAPE çalışmasının bir post-hoc analizinde diüretikle tedavi olan 336 akut kalp yetmezliği hastasında hemokonsantrasyon ile (hematokrit, albumin ve total protein düzeylerinin başvuru ve taburculuk sırasındaki değişimi) klinik etki ve güvenlik ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada intravenöz olarak uygulanan diüretik dozlarının miktarı belirtilmemiştir. Hemokonsantrasyonun varlığı ile daha fazla diürez gözlenmiştir. Hemokonsantrasyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma ile korele bulunmuş olup bunun yanında düşük mortalite riskiyle ilişkilidir. [168]

Sürekli infüzyon tedavisiyle ilgili ilk veriler kalp ameliyatı sonrası veya renal yetmezliği olan hastalarda verilen diüretik tedavisi ile ilgilidir. Olumlu etki ve güvenli bir profil gözlenmiştir. [169-171] Lawson ve ark. 10 ADKY hastasında sürekli infüzyon tedavisiyle (3,5 ml/dk) tatmin edici diürez sağlamış olup önemli yan etki olarak hipokalemi saptamıştır. [17] van Meyel ve ark. sınıf III-IV dekompanse kalp yetmezliği olan 10 hastaya 24 saatten fazla sürekli infüzyon tedavisi vermiştir. Sonrasında klinik cevaba göre infüzyon hızı hafifletilmiştir. Hastalarda anlamlı kilo kaybı ve semptomlarda belirgin gerileme gözlenmiştir. [172]

The Cochrane Collaboration'un yayınladığı KY'de loop diüretiklerinin sürekli infüzyonu ve bolus uygulamasını karşılaştıran sistematik eleştiri yazısında sadece randomize kontrollü karşılaştırmalı 8 çalışmanın içerdiği 254 hasta dahil edilmiştir.[173] Metaanaliz sonucunda sürekli infüzyonla 24 saat içinde daha fazla diürez sağlanmıştır. Hastanede yatış süresi kısalmıştır. Serum kreatinin değerinde daha az bozulma ve tüm nedenlere bağlı mortalitede daha az gözlenmiştir. Sürekli infüzyon grubunda kulak çınlaması ve işitme kaybı anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Ancak elektrolit bozukluğu açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Yükleme dozu ile tedaviye başlanınca, daha hızlı bir diürez ve konjesyona bağlı semptomlarda daha hızlı rahatlama (furosemid ile 2 saat içinde, torsemid ile 4-6 saat içinde) gözlenmiştir. Çoklu bolus uygulamasıyla diüretik plazma seviyelerinde önemli ölçüde farklılıklar gözlenmiştir. Oysa sürekli infüzyonla fazla miktarda diürez ve daha az idrarla ilaç atılımı gözlenmektedir. Bu görüşlere karşıt olarak Aaser ve ark. günlük idrar atım hacmine bakıldığında bolus

uygulamasını sürekli infüzyon tedavisine daha üstün bulunmuştur. Başlangıçta yüksek doz diüretik yükleme dozu verilmemesinin bu sonucu açıklayabileceğini vurgulamıştır. [174] Salvador ve ark. bu çalışmayla ilgili eleştiri yazısında verilerin düşük kalitede olduğu ve daha geniş sayıda hasta içeren kontrollü çalışmaların gerektiğini vurgulamıştır.

Allen ve ark. akut kalp yetmezliği olan 41 hastadan 21'ine 48 saatten uzun sürecek şekilde günde iki kere bolus loop diüretik uygulanmışken geri kalan 20 hastaya eşit dozda sürekli infüzyon uygulanmıştır. Her iki grup arasında hastane kalış süresinde ve kreatinin düzeylerinde farklılık gözlenmemiştir. [19] Thomson ve ark. akut kalp yetmezliği olan 56 hastadan 30'una bolus furosemid uygulamışken, 26 hastaya sürekli infüzyon tedavisi vermiştir. Sürekli infüzyon grubunda kreatinin seviyelerinde daha az artış gözlenmiştir ($p = 0,03$), hastanede kalış süresi daha kısa izlenmiştir (6,9 gün vs. 10,9 gün, $p = 0,006$). [175]

DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) çalışmasında randomize olan 308 hastada günde iki kez bolus uygulaması ile düşük doz sürekli infüzyon (i.v. doz, hastanın almakta olduğu oral doza sayısal olarak eşit) veya yüksek doz sürekli infüzyon (i.v. doz, hastanın almakta olduğu oral dozun 2,5 katı) tedavisini karşılaştırmıştır. 72 saatten daha uzun süre boyunca verilen diüretik tedavi stratejileri arasında semptomların genel değerlendirilmesinde birincil birleşik sonlanım noktasında veya kreatinin değişikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak yüksek doz diüretik verilen hastalarda nefes darlığı, kilo kaybı ve net sıvı kaybında daha iyi sonuçlar gözlenmiştir, buna rağmen bu sonuçlar böbrek fonksiyonlarında daha fazla bozulmayla

dengelenmiştir. [20] Böbrek fonksiyonlarında bu değişikliklere rağmen, 60 gün sonunda yüksek doz diüretik grubunda daha az yan etki izlenmiştir ve kötüleşmeye dair bir kanıt bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda loop diüretik ile birlikte hipertonic salin solüsyonu (HSS) kullanılmış ve olumlu sonuçlar gözlenmiştir. [21, 176-177] Bunlardan en geniş olanı Paterna ve ark. tarafından ADKY ve diüretik direnci olan 1.771 hasta üzerinde yapılmıştır. Orta derece sodyum kısıtlaması (120 mmol) beraberinde HSS (150 ml %3 Na) artı günde iki kez yüksek doz i.v. furosemid (250 mg) tedavisi ile az sodyum diyeti (80 mmol) beraberinde HSS içermeyen aynı diüretik tedavi rejimi karşılaştırılmıştır. HSS alan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede diürez artmış olup hastanede yatış süresi kısalmıştır (3,5 vs. 5,5 gün; $p < 0,0001$) ve kreatinin klerensinde olumlu etki gözlenmiştir. Düşük hacimli HSS'nin yararlı etkilerinin mekanizmaları ard yükün azalmasının yanında efektif arteriyel hacmin düzelmesi, nörohormonal inhibisyon, renal hemodinamik iyileşme ve kardiyak kasılmayı iyileştirmesi olarak düşünülmektedir. [21] Küçük çalışmalarla da sodyum diyetini serbestleştirmenin kompanse KY hastalarında nöroendokrin ve hemodinamik hasarı azalttığı gösterilmiştir. [178]

Yukarıda belirtilen gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak kalp yetmezliği tedavisinde loop diüretiklerinin nasıl kullanılması gerektiği hala belirsizliğini korumaktadır. Çalışmaların çoğunda sürekli loop diüretik infüzyon tedavisiyle bolus uygulaması veya hipertonic salin solüsyonu ile beraber loop diüretik tedavi rejimi karşılaştırılmıştır. Ancak bu üç farklı tedavi rejimi karşılıklı olarak kıyaslanmamıştır. Biz bu çalışmada dekompanse kalp yetmezliği olan

hastalarda ilk defa sürekli loop diüretik infüzyonu, bolus loop diüretik infüzyonu ve hipertonic salin solüsyonu ile birlikte loop diüretik verilmesinin hastaların yatış süresine, kilo kaybına ve böbrek fonksiyonlarına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Mart 2011-Kasım 2012 tarihleri arasında 18 yaşından büyük 43 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından ilaç uygulamalı çalışmalara onay verilemediğinden Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Çalışmanın yapılmasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin 11.12.2012 tarihli, 81 no'lu kararına göre etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmamıştır.

NYHA sınıf III-IV dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kalp yetmezliği tanısını kuvvetlendirmek amacıyla başvuru sırasında kanda proBNP düzeyi bakılmış ve ayırıcı tanıda eşik değeri 300 pg/ml olarak belirlenmiştir. Kreatinin değerleri >2mg/dl olan, hastaneye başvurmadan önceki 24 saat içinde intravenöz diüretik tedavisi almış olan, sistolik kan basıncı <90 mmHg olan, inotrop tedavi desteği almakta olan, aktif malignansi hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Çalışma Protokolü

Prospektif, tek merkezli, randomize olarak planlanan çalışmada dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda furosemid tedavisinin sürekli infüzyonu, bolus uygulaması ve hipertonic salin solüsyonu birlikteliğinde furosemid infüzyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastaneye başvurup henüz intravenöz diüretik tedavisi başlanmamış hastalar şu üç tedavi rejiminden birine rastgele randomize edilmiştir; 1)80 mg furosemid i.v. günde iki kez 12 saat ara ile bolus şeklinde, 2)160 mg furosemid/16 saat i.v. infüzyon, 3)150 cc hipertonic salin solüsyonu (75 cc %0,9 NaCl ile 75 cc %3 NaCl karışımı) ile birlikte 160 mg furosemid i.v./30 dk infüzyon. Tedavi protokolüne 48 saat boyunca devam edilmiştir. Bu süre sonrasında hastalar kompanse hale gelene kadar, diüretik tedavi dozu ve rejimi hastanın muayene bulgularına ve klinik cevabına göre takip eden klinisyenlerin kararına bırakılmıştır.

Hastaların hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, kalp yetmezliği nedeninin iskemik veya iskemik olmayan etiyojije bağlı olması gibi özellikleri kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kabul esnasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında tam kan sayımı, BUN, kreatinin, proBNP, ürik asit ve sodyum düzeyleri çalışılmıştır. BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, sodyum düzeyi iyon selektif elektrot yöntemiyle Beckman Coulter AU 2700 Plus otoanalizörü kullanılarak ölçülmüştür. proBNP düzeyi immünoassay yöntemle Cobas h 232 cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Böbrek fonksiyon testleri ve kilo ölçümü, hasta kompanse hale gelene kadar günlük olarak tekrarlanmıştır. Kilo ölçümü hasta açken sabah kahvaltısından önce yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmiştir. Tüm hastalara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında iki boyutlu (VIVID 7, Vingmed-General Electric, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazıyla tek bir hekim tarafından renkli doppler ekokardiyografi yapılmıştır. Ekokardiyografik görüntülerinin optimizasyonu için hastalar sol lateral dekübit pozisyonda incelenmiştir. Modifiye Simpson yöntemi kullanılarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmıştır.

3.3 Değerlendirilen Parametreler

Çalışmada, hastaların bazal kreatinin değerleri ile çalışmaya dahil edildikten 48 saat sonra bakılan kreatinin değerleri arasındaki değişim ve hasta kompanse hale geldikten sonra bakılan kreatinin değerleri arasındaki değişim değerlendirilmiştir. Diğer bakılan parametreler, hastaların kabul anındaki kilosuna göre kompanse hale geldikten sonra ölçülen kilo arasındaki farkı ve kompanse hale gelinceye kadar hastanede yatış süresi olarak belirlenmiştir.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) for Windows version 17.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma ve kategorik veriler sayı ve yüzdeler olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren sürekli sayısal parametrelerde gruplar arası fark sınaması için One-Way ANOVA testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasındaki farkın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek için Tukey testi kullanıldı. Sayısal olmayan kategorik değişkenler için Ki-kare testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen verilere sahip iki'den fazla grubun ölçümlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümüne başvuran dekompanse kalp yetmezliği tanısı almış, dahil edilme kriterlerini karşılayan 43 hasta alınmıştır. Hastalardan 15 (%34,8)'i sürekli infüzyon grubuna, 14 (%32,6) 'ü bolus uygulanan gruba, 14 (%32,6)'ü hipertonic salin solüsyonu + furosemid uygulanan gruba dahil edilmiştir.

Hastaların %56'sını erkekler oluşturmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 69 ± 10 bulunmuştur. Ortalama ejeksiyon fraksiyon değeri %42 olarak saptanmıştır. Bazal kreatinin değerlerine bakıldığında infüzyon grubundaki hastalarda hafif bir yükseklik gözlenmiştir (infüzyon grubu $1,10 \pm 0,26$ mg/dl, bolus grubu $0,93 \pm 0,32$ mg/dl, HSS grubu $0,96 \pm 0,29$ mg/dl; $p=0,27$). proBNP değerlerinde infüzyon grubundaki hastalarda ortalama değer, diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlam ifade etmese de hafif yüksek bulunmuştur (infüzyon grubu 4765 pg/ml, bolus grubu 3973 pg/ml, HSS grubu 3979 pg/ml; $p=0,51$). Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce ACEi/ARB kullanan hasta oranı HSS grubunda daha fazla gözlenmiştir (%71,4). İnfüzyon grubunda aldosteron blokeri kullanan hasta sayısı 5 iken, HSS grubunda sadece 2 hasta kullanılmaktadır. Oral furosemid kullanımı her üç grupta yaklaşık olarak benzerdir. Ancak bolus grubunda β -bloker kullanımı istatistiksel olarak daha az orandadır ($p=0,02$).

Tablo-29: Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri

	<i>İnfüzyon</i> (n=15)	<i>Bolus</i> (n=14)	<i>HSS</i> (n=14)	<i>p</i>
Yaş	65,4 ± 12,2	71,7 ± 10,7	70,6 ± 8,2	0,24
EF (%)	41,1 ± 15,7	44,8 ± 9,9	40,5 ± 16,9	0,72
Erkek cinsiyet	8	7	9	0,72
Kabul BUN (mg/dl)	24,1 ± 8,3	25,2 ± 16,5	22,1 ± 7,2	0,76
Kabul Kreatinin (mg/dl)	1,10 ± 0,26	0,93 ± 0,32	0,96 ± 0,29	0,27
Kabul Na (mmol/L)	136,2 ± 5,2	137,8 ± 4,3	138,3 ± 5,0	0,49
Kabul Ürik asit (mg/dl)	7,4 ± 1,7	7,8 ± 2,2	7,8 ± 2,2	0,88
proBNP (pg/ml)	4765 ± 2844	3973 ± 3080	3979 ± 2576	0,51
Hemoglobin (g/dl)	12,3 ± 2,5	12,4 ± 1,3	12,1 ± 1,5	0,88
Kilo (kg)	85,4 ± 17,3	78,5 ± 18,1	79 ± 17,2	0,57
Diabetes Mellitus	5 (%33,3)	7 (%50)	9 (%64,3)	0,24
Hipertansiyon	11 (%73,3)	11 (%78,6)	12 (%85,7)	0,71
İskemik etiyoloji olan hastalar	7 (%50)	4 (%30,8)	10 (%71,4)	0,24
Atrial fibrilasyonu olan hastalar	5 (%33,3)	7 (%53,8)	4 (%28,6)	0,29
ACEi/ARB kullanan hastalar	7 (%50)	9 (%64,3)	10 (%71,4)	0,37
Aldosteron blokleri kullanan hastalar	5 (%33,3)	4 (%30,8)	2 (%14,3)	0,47
β-bloker kullanan hastalar	9 (%60)	4 (%30,8)	11 (%78,5)	0,02
Oral furosemid kullanan hastalar	9 (%60)	9 (%64,3)	10 (%71,4)	0,80

Hastaların hepsi kompanse olana kadar günlük takip edilmiştir. İlk 48 saat içerisinde her üç gruba verilen toplam furosemid dozu eşit miktardadır. Tedavi protokolleri uygulandıktan 48 saat sonra kreatinin değerlerine bakıldığında bolus

uygulanan hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük değerler izlenmiştir. Tukey testi ile bu farkın sadece bolus grubuyla infüzyon tedavisi verilen hasta grubunda anlamlı olduğu gösterilmiştir (p=0,03). Ancak hastalar kompanse hale geldiğinde bakılan böbrek fonksiyon testlerinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo-30).

Tablo-30: Tedavi Sonrasında Böbrek Fonksiyon Değerleri

	<i>İnfüzyon</i>	<i>Bolus</i>	<i>HSS</i>	<i>p</i>
BUN (mg/dl) *	38,8 ± 15,3	34,1 ± 18,7	37,9 ± 16,8	0,72
48.saat sonu kreatinin (mg/dl)	1,27 ± 0,31	0,97 ± 0,27	1,17 ± 0,32	0,04
Kreatinin (mg/dl) *	1,46 ± 0,60	1,03 ± 0,40	1,27 ± 0,49	0,09
Na (mmol/L) *	134,0 ± 7,2	136,0 ± 3,8	136,7 ± 4,1	0,37
Ürik asit (mg/dl) *	8,61 ± 1,89	7,74 ± 2,87	9,51 ± 2,67	0,34

*Hastalar kompanse hale geldikten sonra değerlendirilmiştir.

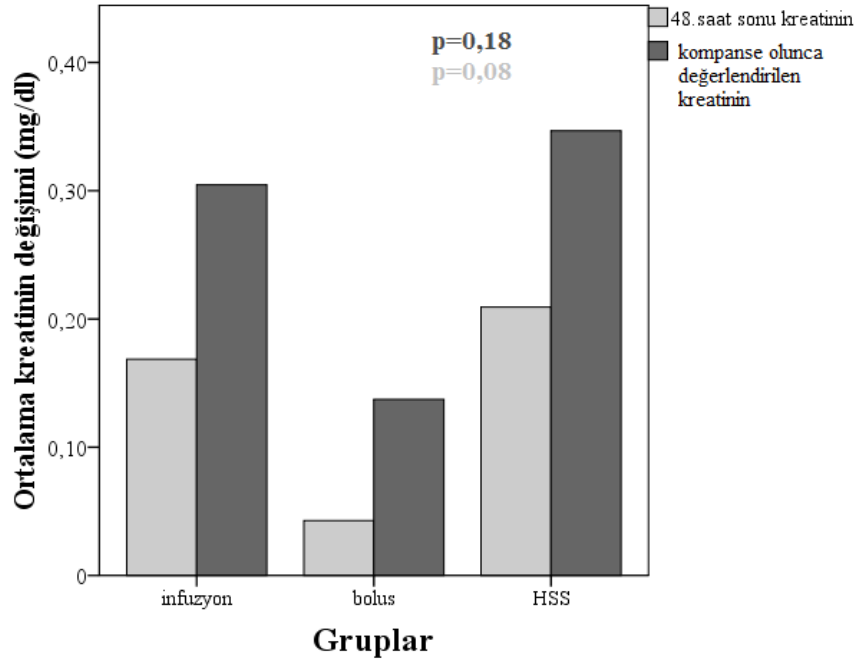
Sonuçlara bakıldığında 48.saat sonu kreatinin değerlerinde değişim miktarı bolus tedavisi alan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre daha az bozulmuştur (infüzyon grubunda 0,16 ± 0,21mg/dl, bolus grubunda 0,04 ± 0,15 mg/dl, HSS grubunda 0,20 ± 0,21 mg/dl; p=0,08). Hastalar kompanse hale geldikten sonra bakılan böbrek fonksiyon testleri baz alınarak değerlendirilen kreatinin değişim miktarı incelendiğinde yine bolus grubunda daha iyi sonuçlar bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir (infüzyon grubunda 0,36 ± 0,42 mg/dl, bolus grubunda 0,10 ± 0,28 mg/dl, HSS grubunda 0,30 ± 0,42 mg/dl; p=0,18) (Şekil-2). Diğer taraftan kilo kaybına

bakıldığında HSS grubunda daha olumlu sonuçlar bulunmuşken istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir (infüzyon grubunda $4,6 \pm 5,2$ kg, bolus grubunda $4,1 \pm 2,7$ kg, HSS grubunda $5,7 \pm 3,6$ kg; $p=0,66$) (Şekil-3). Bunun yanında HSS verilen grupta istatistiksel olarak farklı olacak şekilde hastanede yatış süresi daha kısa saptanmıştır (infüzyon grubunda $6,6 \pm 3,4$ gün, bolus grubunda $7,9 \pm 4,1$ gün, HSS grubunda $3,7 \pm 1,3$ gün; $p<0,01$) (Tablo-31, Şekil-4). Tukey testi ile yatış süresi açısından HSS grubu her iki grupla ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur (HSS vs. infüzyon; $p=0,04$, HSS vs. bolus; $p<0,01$, bolus vs. infüzyon; $p=0,54$).

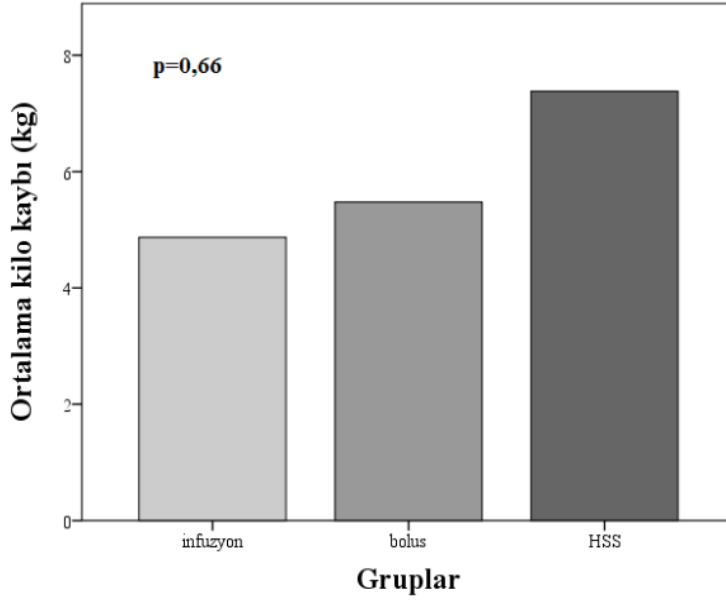
Tablo-31: Tedavi Sonrasında Değerlendirilen Parametreler

	<i>İnfüzyon</i>	<i>Bolus</i>	<i>HSS</i>	<i>p</i>
Yatış süresi (gün) *	$6,6 \pm 3,4$	$7,9 \pm 4,1$	$3,7 \pm 1,3$	<0,01
48.saat sonu kreatinin değişimi (mg/dl)	$0,16 \pm 0,21$	$0,04 \pm 0,15$	$0,20 \pm 0,21$	0,08
Toplam kreatinin değişimi (mg/dl) *	$0,36 \pm 0,42$	$0,10 \pm 0,28$	$0,30 \pm 0,42$	0,18
Kilo kaybı (kg) *	$4,6 \pm 5,2$	$4,1 \pm 2,7$	$5,7 \pm 3,6$	0,66

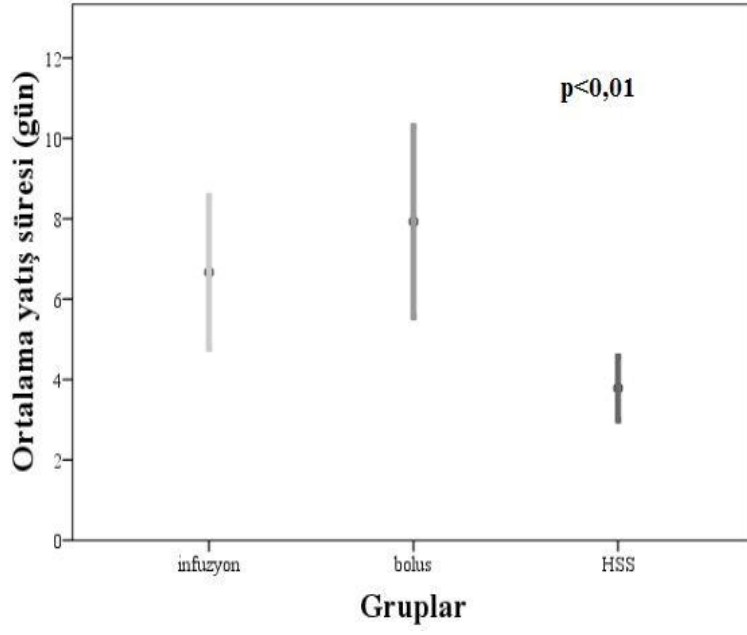
*Hastalar kompanse hale geldikten sonra değerlendirilmiştir.



Şekil-2: Kreatinin Değerlerinde Değişim Miktarının Gruplara Göre Dağılımı



Şekil-3: Ortalama Kilo Kaybının Gruplara Göre Dağılımı



Şekil-4: Ortalama Yatış Süresinin Gruplara Göre Dağılımı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek doz furosemid tedavisinin sürekli infüzyon, bolus uygulaması ve furosemid ile hipertonic salin solusyonunun birlikte uygulanmasının böbrek fonksiyonlarına, kilo kaybına ve hastanede yatış süresine etkisini inceledik. Sonuçlara baktığımızda, her üç tedavi rejimi arasında, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve kilo kaybı açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir. Ancak HSS ile furosemid uygulanan hastalarda hastanede yatış süresi istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur. Bunun yanında bolus uygulamasının böbrek fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlam ifade etmese de daha az bozulmaya neden olduğu görülmektedir. Çalışmamızın en önemli farkı üç tedavi rejimini aynı anda karşılaştıran ilk çalışma olmasıdır.

Dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde diüretiklerin özellikle konjesyonun ve semptomların giderilmesinde rolü büyüktür. Furosemid kalp yetmezliği tedavisinde en sık kullanılan diüretik ajandır. Furosemid tedavisinin kalp yetmezliği tedavisinde en etkin ve güvenilir dozu ve veriliş şekli halen belirsizliğini korumaktadır. Sürekli infüzyon tedavisinin idrar atım hacminde etkin olması, intravasküler hacimde kademeli azalma sağlaması, daha az nörohormonal aktivasyona neden olması, daha az vazokonstriksiyon yapması ve daha az yan etkiye neden olması fizyolojik olarak gösterilmiştir. Ancak halen daha insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre belirgin klinik üstünlüğü kesin olarak kanıtlanamamıştır. [19] Bolus uygulamasından sonra hızlı bir şekilde ilaç

konsantrasyonu eşik değerin altına düşmektedir. Eğer belli aralıklarla diüretik tedavisi uygulanmazsa, diüretik sonrası sodyum retansiyonu denilen durum gözlenebilmektedir. Bu yüzden distal tübülde daha fazla sodyum reabsorbsiyonu oluşmaktadır. Bunun aksine aralıklı olarak uygulanan diüretik tedavisi hastaların fiziksel özgürlüğünü artırmaktadır ve uygulamada daha basit ve pratiktir. Eğer sürekli infüzyon tedavisinin üstünlüğü yoksa hastalar için bolus uygulaması daha seçilebilir olmaktadır.

Literatürde her üç tedavi uygulamasını birlikte karşılaştıran çalışma yoktur. Bolus ve infüzyon furosemid tedavisini karşılaştıran çalışmalar sayıca fazladır. Bolus şeklinde uygulanan furosemid tedavisiyle hipertonic salin solüsyonu beraberinde furosemid tedavisini karşılaştıran çalışmalar son zamanlarda sık gözlenmektedir.

Aaser ve ark. dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda bolus uygulamasını ve sürekli infüzyon tedavisini karşılaştırmıştır. İdrar hacminde fark gözlenmemiştir. Nörohormonal cevapta da ek bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. [179]

Allen ve ark.'nın yaptığı, 41 dekompanse kalp yetmezliği hastasının dahil edildiği küçük çaplı çalışmada günde iki kez bolus uygulaması ile infüzyon tedavisi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak 3.günde ve taburculuk sırasında değerlendirilen kreatinin değerlerinde bolus uygulaması grubunda daha iyi sonuçlar gözlenmiştir. [19] Çalışmamızda benzer şekilde bolus veya infüzyon tedavisi uygulanan hasta gruplarında kreatinin değerleri ve yatış süresi arasında anlamlı fark

gözlenmemiştir. Yine benzer şekilde bolus uygulanan hasta grubunda hem 48 saat sonra bakılan kreatinin değerlerinde hem de kompanse hale geldikten sonra bakılan kreatinin değerlerinde daha az bozulma izlenmiştir.

Copeland ve ark. kalp cerrahisi sonrası 9 hastaya altı saat arayla 0,3 mg/kg dozunda bolus olarak furosemid tedavisi vermişken, 9 hastaya oniki saat boyunca 0,05 mg/kg/saat dozdan furosemid tedavisi uygulamıştır. Oniki saat sonrasında kreatinin klerensinde, toplam idrar hacminde, serum sodyum ve potasyum değişiminde fark gözlenmemiştir. Bu farklılığın olmaması, yetersiz çalışma süresi ve infüzyon tedavisi verilen hastalara öncesinde bolus diüretik tedavisi verilmemesine bağlanmıştır. [169]

Dormans ve ark. ciddi kalp yetmezliği olan 20 hastanın dahil edildiği çalışmada 8 saat boyunca verilen furosemid infüzyon tedavisiyle aynı dozda uygulanan bir defa verilen bolus uygulamasını (ortalama günlük doz 690 mg) karşılaştırmıştır. Ancak sürekli infüzyon tedavisi uygulanmadan önce toplam dozun %20'si kadar yükleme dozu verilmiştir. Sürekli infüzyon alan hasta grubunda günlük idrar atım hacmi belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu grupta idrarda furosemid atılımı daha az dolayısıyla etkin furosemid konstrasyonu daha kararlı bulunmuştur. [180] Çalışmamızda sürekli infüzyon tedavisi öncesinde bolus furosemid uygulanmamıştır. Bununla birlikte daha düşük dozlarda diüretik tedavisi uygulanması etkin ve kararlı plazma furosemid konsantrasyonuna ulaşmayı yetersiz kılmış olabilir. Sonuçta bu durum sürekli infüzyon tedavisinin üstünlüğünü diğer çalışmaların aksine gölgelemiş olabilir.

2005 yılında yayınlanan eleştirisel yazıda 254 hastayı içeren sekiz çalışmadan veriler alınmıştır. Bu çalışmada dekompanse kalp yetmezliğinde sürekli furosemid infüzyonuyla bolus uygulaması karşılaştırılmıştır. Sürekli infüzyon tedavisi alan hastalarda daha az yan etki ve daha etkin diürez gözlenmiştir. Ancak bu durumun sağlanmasında 107 hastanın dahil edildiği ve sürekli infüzyon grubuna dahil edilen ancak sadece 30 dk süresince ve günde iki kez uygulanan hipertonic salin solüsyonuyla birlikte furosemid tedavisi rol oynamaktadır. Bu çalışma dışlandığında diğer yedi çalışmanın metaanalizinde (en büyüğü 40 hasta içeren) etkin diürez sağlanmasında ve serum kreatinin değişiminde fark gözlenmemiştir. [173]

Felker ve ark. akut dekompanse kalp yetmezliği olan 308 hastanın dahil edildiği DOSE çalışmasında sürekli infüzyon tedavisiyle bolus uygulamasını ve düşük doz diüretik tedaviyle yüksek doz diüretik tedavisini karşılaştırmıştır. Hastalara tedavi uygulandıktan 72 saat sonra değerlendirilen serum kreatinin değerlerindeki değişime bakıldığında bolus uygulanan hastalarda $0,05 \pm 0,3$ mg/dl, infüzyon uygulanan hastalarda $0,07 \pm 0,3$ mg/dl artış gözlenmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Farklılığın olmamasının nedeni olarak bolus tedavi grubunda plasebo verilen hastalara sürekli infüzyon tedavisinin uygulandığı, hastaların bu şekilde daha fazla supin pozisyonda kaldığı ve bu durumun diürece yardımcı olabileceği düşünülmüştür. [20] Bu çalışmada ortalama hastanede yatış süresi 5 gün olarak bulunmuş olup her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Nitekim bizim çalışmamızda benzer şekilde infüzyon ve bolus grubunda yatış süresi arasında fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte

kreatinin değerlerinde anlamlı olmasa da bolus uygulanan hastalarda daha az bozulma gözlenmesi benzerlik gösteren diğer bir bulgudur.

Howard ve ark.'nın yaptığı 65 yaşı üzeri, ciddi kalp yetmezliği olan 70 hastanın alındığı çalışmada sürekli infüzyon tedavisi uygulanan hastalarda hastanede ortalama yatış süresi 5,7 günden 3,4 güne kadar kısalmıştır. Ekonomik yönden her 100 hastada 500.000 \$ civarında tasarruf sağlanmıştır. [181] Çalışmamızda benzer şekilde infüzyon tedavisinin aralıklı uygulanan bolus tedavisine göre yatış süresini azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Thomson ve ark.'nın yaptığı akut dekompanse kalp yetmezliği olan 56 hastanın dahil edildiği çalışmada, ortalama furosemid tedavisi sürekli infüzyon tedavisi alan hastalarda 86 saat, bolus uygulanan hastalarda 112 saat boyunca devam etmiştir. Yatış süresi infüzyon grubunda 6,9 gün, bolus grubunda 10,9 gün bulunmuştur. İnfüzyon grubunda ortalama kilo kaybı 6,8 kg, bolus grubunda ise 5,1 kg saptanmıştır. Yatış süresi hariç istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. [175] Bizim çalışmamızın sonuçlarında istatistiksel olarak anlam ifade etmese de bolus uygulanan hastaların yatış süresi infüzyon grubuna göre yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde daha uzun bulunmaktadır. Benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kilo kaybı, infüzyon grubunda bolus grubuna göre daha fazladır.

Llorens ve ark. çok merkezli bir çalışmaya 92 hasta dahil etmiş olup bu hastalara günde üç kez bolus şeklinde verilen 20 mg furosemid tedavisini, günde dört kez bolus uygulanan 20 mg furosemid tedavisini ve sürekli infüzyon

tedavisini (40-80 mg/gün) karşılaştırmıştır. Bu tedavi rejimleri uygulanmadan önce hastalara başlangıçta 40 mg furosemid i.v. bolus olarak uygulanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 82 bulunmuştur. Bolus uygulanan grupta daha fazla kreatinin bozukluğu gözlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. [182]

Allen ve ark.'nın yaptığı akut dekompanse kalp yetmezliği tanısı olan 41 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastalar en az 48 saat boyunca infüzyon veya bolus tedavisine randomize edilmiştir. [19] Birincil sonlanım noktası olarak 3.gün sonunda ve taburculuk sırasında kreatinin değerlerine bakılmıştır. İkincil sonlanım noktası olarak toplam idrar hacmi ve yatış süresi değerlendirilmiştir. Serum kreatinin değerlerinde değişimde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bolus uygulanan grupta olumlu bulgular gözlenmiştir. Hastaların aldığı ortalama furosemid dozu yaklaşık 162 mg/gün olup bizim çalışmamızdaki uygulanan furosemid dozu ile çok yakındır. Benzer şekilde kreatinin değerlerinde bolus uygulanan hasta grubunda infüzyon tedavisiyle karşılaştırıldığında daha olumlu sonuçlar gözlenmiştir.

Paterna ve ark. dekompanse kalp yetmezliği, EF<%40 olan NYHA sınıf IV hastalarda intravenöz hipertonic salin solüsyonu birlikteliğinde furosemid tedavisi ile günde iki kez uygulanan bolus furosemid tedavisini karşılaştırmıştır. HSS tedavisi uygulanan hasta grubunda hipertonic salin verilmesiyle plazma hacmi genişlemiş ve bu sayede nörohormonal aktivasyon inhibe olmuştur. Bu tedaviyi alan hastalarda daha az hastane yatışı, daha hızlı ve etkin diürez saptanmıştır. HSS ile Henle kulpunda furosemid konsantrasyonu artmaktadır. Bu

durum HSS'nin etkinliğini daha da artırmaktadır. HSS tedavisi alan grupta BNP seviyeleri daha hızlı düşüş göstermiştir. [183] Bu çalışmada başlangıçta verilen furosemid dozu, 250 mg olmak üzere günde iki defa uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda daha düşük doz furosemid kullanılmasına rağmen benzer şekilde kilo kaybı gözlenmiştir. Hasta yatış süresine bakıldığında diğer tedavi gruplarına göre daha olumlu sonuçlar bulunmuştur.

Parrinello ve ark. NYHA sınıf III-IV dekompanse kalp yetmezliği olan 248 hastadan bir gruba 30 dk içinde intravenöz 250 mg furosemid günde iki defa hipertonic salin solüsyonu eşliğinde verilmiştir. Diğer gruba sadece 250 mg furosemid günde iki defa uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda HSS ile tedavi alan grupta daha hızlı kompensasyon sağlanmış, daha fazla BNP düşüşü ve troponin I değerlerinde azalma izlenmiştir. [184]

Parrinello ve ark.'nın yaptığı sınıf IV dekompanse kalp yetmezliği olan 133 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada yalnız furosemid tedavisiyle HSS birlikteliğinde furosemid tedavisinin hastaların ekokardiyografik olarak PCWP basınçlarındaki değişime etkisi değerlendirilmiştir. Bu hastalara 250 mg furosemid verilmiştir. HSS tedavisi alan grupta serum kreatinin değerleri anlamlı olarak daha iyi gözlenmiştir. Bunun yanında yatış süresi HSS grubunda 6,3 gün, sadece furosemid tedavisi alan hasta grubunda 12 gün olarak bulunmuştur. Hipertonic salin solüsyonunun osmotik etkisi sayesinde ekstraselüler sıvı ani şekilde damar içine doğru hareket etmektedir ve furosemid ile birlikteliğinde hızlı ve etkin diürez gelişmektedir. Ayrıca HSS'nin prostosiklin ve nitrit oksit gibi vazodilatasyon yapan medyatörlerin salınımını uyardığı gösterilmiştir. [185-186]

HSS verilifinin yatif furesini azaltmadaki etkisi bulgularımız ile benzerdir ancak yeterli sayıda hasta sayımızın olmaması belki de b6brek fonksiyonlarındaki olumlu etkisini g6stermede yetersiz kalmif olabilir.

HSS ile furosemid tedavisinin birlikte uygulanması diğer tedavi rejimlerine g6re yatif furesinde ve kilo kaybında daha olumlu gibi g6r6nmektedir. Ancak b6brek fonksiyonlarında olumlu olan etkisi çalışmamızda g6zlenmemiştir. Bunu sebebi olarak da kalp yetmezliğinde diüretik tedavisinin etkinliğini değiştirebilen bilinmeyen birçok fakt6r6n rol oynaması g6sterilebilir. Gelecekte daha geniş çapta çalışmaların yapılması bu konunun netlik kazanmasına yardımcı olacaktır.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bulunan en önemli kısıtlama hasta sayısının yeterli sayıda olmayışıdır. Kalp yetmezliği sık görülen bir hastalık olmasına rağmen dekompanse kalp yetmezliği ile acil servise başvuran hastaların acil servis doktorları tarafından ilk defa görülmesi ve kendilerince intravenöz diüretik tedavisinin başlanması yeterli sayıda hasta bulmayı güçleştirmiştir. Hastaların takip süresi sonunda serum BNP seviyelerinin çalışılması ve aradaki değişim miktarının saptanması diüretik tedavi rejimlerinin etkinliği karşılaştırmada daha faydalı veri sağlayabilirdi. Tedavi rejiminin en az 48 saate kadar devam etmesi ve sonrasında seçilecek rejimin hastaları takip eden klinisyenin kendi inisiyatifine bırakılması çalışmanın gücünü azaltan bir faktör olarak düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda semptomlarının giderilmesinde loop diüretik tedavisi halen günümüzde en etkin yöntemdir. En sık kullanılan loop diüretik furosemiddir. Yakın dönemde yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak furosemid tedavisinin veriliş şekli ve dozuyla ilgili kesinlik kazanmış bir fikir birliği oluşmamıştır. Karşılaştırılmalı çalışmalarda sürekli infüzyon tedavisi uygulamasının bolus uygulamasına göre genelde daha üstün olduğu gösterilmişse de karşıt görüşler az değildir. Son zamanlarda hipertonic salin solüsyonuyla birlikte furosemid tedavisinin renal protektif özelliğinin yanında belirgin diürez etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu üç tedavi rejimini karşılaştıran çalışma yapılmamıştır. Yaptığımız çalışmada üç farklı tedavi rejiminin böbrek fonksiyonlarına, yatış süresine ve kilo kaybına etkisini araştırdık. HSS tedavisi verilen hastalarda daha az yatış süresi gözlenmiş olup hastaların semptomatik iyileşmesinin yanında maliyet açısından olumlu yanının olması göz ardı edilmemelidir. Bu tedavi rejimlerinin hangisinin daha etkin ve güvenilir olduğunu kanıtlamak için daha geniş çaplı, uzun süre takip süresi olan büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. McMurray, J.J., et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012. 33(14): p. 1787-847.
2. Lloyd-Jones, D., et al., Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2009. 119(3): p. e21-181.
3. Felker, G.M., et al., The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J*, 2003. 145(2 Suppl): p. S18-25.
4. Adams, K.F., Jr., et al., Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 2005. 149(2): p. 209-16.
5. Ross, J.S., et al., Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail*, 2010. 3(1): p. 97-103.
6. O'Connor, C.M., et al., Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(9): p. 872-8.
7. Gheorghiade, M., et al., Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and

endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2010. 12(5): p. 423-33.

8. Schrier, R.W., Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): p. 1-8.
9. Ellison, D.H., Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*, 2001. 96(3-4): p. 132-43.
10. Gheorghide, M., Filippatos G., Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry. *Eur Heart J Suppl*, 2005(7:B): p. 13-19.
11. Emerman, C.L., Marco T.D., Costanzo M.R., Peacock W.F., Impact of intravenous diuretics on the outcomes of patients hospitalized with the acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE(R) registry *J Card Fail*, 2004. 10:S: p. 116-117.
12. Howard, P.A. and M.I. Dunn, Severe heart failure in the elderly: potential benefits of high-dose and continuous infusion diuretics. *Drugs Aging*, 2002. 19(4): p. 249-56.
13. Brater, D.C., P. Chennavasin, and R. Seiwell, Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther*, 1980. 28(2): p. 182-6.
14. Hasselblad, V., et al., Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*, 2007. 9(10): p. 1064-9.
15. Yilmaz, M.B., et al., Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail*, 2011. 13(11): p. 1244-52.

16. Leto, L., N. Aspromonte, and M. Feola, Efficacy and safety of loop diuretic therapy in acute decompensated heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev*, 2012.
17. Lawson, D.H., et al., Continuous infusion of furosemide in refractory oedema. *Br Med J*, 1978. 2(6135): p. 476.
18. Lahav, M., et al., Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest*, 1992. 102(3): p. 725-31.
19. Allen, L.A., et al., Continuous versus bolus dosing of Furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol*, 2010. 105(12): p. 1794-7.
20. Felker, G.M., et al., Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2011. 364(9): p. 797-805.
21. Paterna, S., et al., Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*, 2011. 342(1): p. 27-37.
22. Davis RC, H.F., Lip GY,et al, ABC of heart failure. *BMJ*, 2000. 320(7226): p. 39-42.
23. Chatterjee K, M.B., Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail.*, 2007. 13(7): p. 569-76.
24. Lenzen MJ, S.o.R.W., Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F,Swedberg K,et al., Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*, 2004. 25(14): p. 1214-20.

25. J., M., Diseases of heart. 3 ed: Oxford Medical Publications. 1913: 26.
26. Çetin, E., ed. Klinik Kardiyoloji. ed. S.V. Kozan Ömer. 2004, Nobel Tıp Kitabevi. 275–333.
27. Kozan, Ö., ed. Temel Kardiyoloji. ed. E.E. Mehdi Zoghi, İstemihan Tengiz. 2011, Güneş Tıp Kitapevleri. 1537: 575-653.
28. Hunt, S.A., 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. 53(15): p. e1-e90.
29. Mosterd A, H.A., Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007. 93:1137-1146.
30. William T.Abraham, H.K., Epidemiology of Heart Failure Heart Failure A Practical Approach To Treatment. 2007: Mc Graw Hill. 1: 9-19.
31. Bleumink, G.S., et al., Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J, 2004. 25(18): p. 1614-9.
32. Levy, D., et al., Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med, 2002. 347(18): p. 1397-402.
33. Enar, R., Temel Kardiyoloji Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar. 2007, Nobel Tıp. p. 1128: 537-555.
34. Shah, A.M. and D.L. Mann, In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet, 2011. 378(9792): p. 704-12.

35. McMurray, J.J., Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2010. 362(3): p. 228-38.
36. Floras, J., Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003(177): p. 391-398.
37. Chidsey, C.A., E. Braunwald, and A.G. Morrow, Catecholamine Excretion and Cardiac Stores of Norepinephrine in Congestive Heart Failure. *Am J Med*, 1965. 39: p. 442-51.
38. Kaye, D.M., et al., Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(5): p. 1257-63.
39. Bisphoric, N.H., Simpson P.C., and Ordahl, C. P., Induction of the skeletal alphaactin gene in alpha1 adrenoreceptor-mediated hypertrophy of rat cardiac myocytes. *J.Clin. Invest.:* p. 80:1194,1987.
40. Amd Watson, S.H., CN May, Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2006(33): p. 1269-1274.
41. Lavoie, J.L. and C.D. Sigmund, Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*, 2003. 144(6): p. 2179-83.
42. Schmieder, R.E., et al., Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007. 369(9568): p. 1208-19.
43. Douglas L, M., Pathophysiology of heart failure. 8 ed. *Heart Disease*, ed. E. Braunwald. 2007, Philadelphia: Saunders. 541-560.

44. Unger, T. and J. Li, The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2004. 5 Suppl 1: p. S7-10.
45. Schrier RW, A.W., Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 1999(341): p. 577-585.
46. Goldsmith S.R, F.G.S., Cowley A.W. Jr, Levine T.B., Cohn J.N. , Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983(1): p. 1385-1390.
47. Abassi, Z., et al., Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther*, 2004. 102(3): p. 223-41.
48. Talwar, S., et al., Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart*, 2000. 83(3): p. 278-82.
49. DG Boland, W.A., Natriuretic peptides in heart failure *Congestive Heart Fail*, 1998(4): p. 23-33.
50. Carabello, B.A., Concentric versus eccentric remodeling. *J Card Fail*, 2002. 8(6 Suppl): p. S258-63.
51. McKee PA, C.W., McNamara PM, Kannel WB, et al 1971 The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1971 Dec 23. 285(26)(1441-6).
52. Remes J, M.H., Reunanen A, Pyorala K, Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*, 1991. 12(3): p. 315-21.
53. Marantz, P.R., et al., The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*, 1988. 77(3): p. 607-12.

54. Killip, T., 3rd and J.T. Kimball, Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 1967. 20(4): p. 457-64.
55. Forrester, J.S., G.A. Diamond, and H.J. Swan, Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1977. 39(2): p. 137-45.
56. Edmonds, P.M., et al., Patient descriptions of breathlessness in heart failure. *Int J Cardiol*, 2005. 98(1): p. 61-6.
57. Wilson, J.R., D.M. Mancini, and W.B. Dunkman, Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation*, 1993. 87(2): p. 470-5.
58. Poole-Wilson, P.A. and R. Ferrari, Role of skeletal muscle in the syndrome of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 1996. 28(11): p. 2275-85.
59. Drazner, M.H., et al., Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2001. 345(8): p. 574-81.
60. Kodama, M., et al., Mechanical alternans in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2001. 7(2): p. 138-45.
61. Kataoka, H., Pericardial and pleural effusions in decompensated chronic heart failure. *Am Heart J*, 2000. 139(5): p. 918-23.
62. Light, R.W., Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*, 2002. 346(25): p. 1971-7.
63. Ponikowski, P., et al., Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of

- augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation*, 1999. 100(24): p. 2418-24.
64. Quaranta, A.J., G.E. D'Alonzo, and S.L. Krachman, Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest*, 1997. 111(2): p. 467-73.
 65. Cleland, J.G., H.J. Dargie, and I. Ford, Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J*, 1987. 58(6): p. 572-82.
 66. Middlekauff, H.R., W.G. Stevenson, and L.W. Stevenson, Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*, 1991. 84(1): p. 40-8.
 67. Borlaug, B.A. and W.J. Paulus, Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*, 2011. 32(6): p. 670-9.
 68. Rudski, L.G., et al., Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. 23(7): p. 685-713; quiz 786-8.
 69. Sicari, R., et al., Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*, 2008. 9(4): p. 415-37.
 70. Schwitter, J., Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation*, 2008. 118(2): p. 109-12.
 71. Raman, S.V. and O.P. Simonetti, The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin*, 2009. 5(3): p. 283-300, v.

72. Hendel, R.C., et al., ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(7): p. 1475-97.
73. Beller, G.A. and R.C. Heede, SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011. 4(4): p. 416-24.
74. Arena, R., J. Myers, and M. Guazzi, Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail*, 2011. 17(3): p. 115-9.
75. Hilton, J.D., et al., The hemodynamic and metabolic response to pacing after aortocoronary bypass. *Circulation*, 1981. 64(2 Pt 2): p. II48-53.
76. Cooper, L.T., et al., The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007. 28(24): p. 3076-93.
77. Laragh, J.H. and J.E. Sealey, K(+) depletion and the progression of hypertensive disease or heart failure. The pathogenic role of diuretic-

- induced aldosterone secretion. *Hypertension*, 2001. 37(2 Part 2): p. 806-10.
78. Schepkens, H., et al., Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med*, 2001. 110(6): p. 438-41.
 79. Bozkurt, B., I. Agoston, and A.A. Knowlton, Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(2): p. 211-4.
 80. Ewald, B., et al., Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*, 2008. 38(2): p. 101-13.
 81. Maisel, A., et al., State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 2008. 10(9): p. 824-39.
 82. Fuat, A., et al., The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*, 2006. 56(526): p. 327-33.
 83. Rose, E.A., et al., Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 2001. 345(20): p. 1435-43.
 84. Minino, A.M., et al., Deaths: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep*, 2002. 50(15): p. 1-119.
 85. Jessup, M., et al., 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the

International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009. 119(14): p. 1977-2016.

86. Jaarsma, T., et al., Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail*, 2003. 5(3): p. 363-70.
87. Granger, B.B., et al., Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*, 2005. 366(9502): p. 2005-11.
88. van der Wal, M.H., T. Jaarsma, and D.J. van Veldhuisen, Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail*, 2005. 7(1): p. 5-17.
89. Ekman, I., et al., Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail*, 2005. 11(4): p. 288-92.
90. Dinicolantonio, J.J., et al., Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2013.
91. Griffin, B.P., *Manual of cardiovascular medicine*. 4th ed. Heart Failure and Transplant. 2013, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p.126-149.
92. Travers, B., et al., Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail*, 2007. 13(2): p. 128-32.
93. Kalantar-Zadeh, K., et al., Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(8): p. 1439-44.
94. Evans, W.J., et al., Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*, 2008. 27(6): p. 793-9.

95. Anker, S.D., et al., Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*, 2003. 361(9363): p. 1077-83.
96. Suskin, N., et al., Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(6): p. 1677-82.
97. Nichol, K.L., et al., Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*, 2003. 348(14): p. 1322-32.
98. Pina, I.L., et al., Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*, 2003. 107(8): p. 1210-25.
99. Joshi, S.B., Exercise training in the management of cardiac failure and ischaemic heart disease. *Heart Lung Circ*, 2007. 16 Suppl 3: p. S83-7.
100. DeBusk, R., et al., Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*, 2000. 86(2): p. 175-81.
101. Corra, U., et al., Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation*, 2006. 113(1): p. 44-50.
102. Naughton, M.T., The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Cardiol Rep*, 2005. 7(3): p. 211-5.
103. Faris, R., et al., Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2002. 4(4): p. 541-51.

104. Batsford, W.P., L.L. Mickleborough, and J.A. Elefteriades, Ventricular arrhythmias in heart failure. *Cardiol Clin*, 1995. 13(1): p. 87-91.
105. Oseroff, O., E. Retyk, and A. Bochoeyer, Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol*, 2004. 19(1): p. 26-30.
106. Bardy, G.H., et al., Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005. 352(3): p. 225-37.
107. Moss, A.J., 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): p. 1933-40.
108. Grines, C.L., et al., Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 1989. 79(4): p. 845-53.
109. Farwell, D., et al., How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*, 2000. 21(15): p. 1246-50.
110. Bristow, M.R., A.M. Feldman, and L.A. Saxon, Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*, 2000. 6(3): p. 276-85.
111. Cleland, J.G., et al., The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*, 2001. 3(4): p. 481-9.

112. Moss, A.J., et al., Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005. 10(4 Suppl): p. 34-43.
113. Burkhoff, D., S. Klotz, and D.M. Mancini, LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail*, 2006. 12(3): p. 227-39.
114. McCarthy, P.M., HeartMate implantable left ventricular assist device: bridge to transplantation and future applications. *Ann Thorac Surg*, 1995. 59(2 Suppl): p. S46-51.
115. Bart, B.A., et al., Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012. 367(24): p. 2296-304.
116. 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. 316(23): p. 1429-35.
117. 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(5): p. 293-302.
118. Packer, M., 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): p. 2312-8.
119. Pfeffer, M.A., 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): p. 669-77.

120. 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(8875): p. 821-8.
121. Kober, L., 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): p. 1670-6.
122. Dickstein, K., et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008. 29(19): p. 2388-442.
123. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999. 353(9146): p. 9-13.
124. Packer, M., et al., Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001. 344(22): p. 1651-8.
125. Kukin, M.L., et al., Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(1): p. 45-50.
126. Flather, M.D., 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(3): p. 215-25.
127. Poole-Wilson, P.A., 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(9377): p. 7-13.

128. Struthers, A.D., The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2004. 6(5): p. 539-45.
129. Pitt, B., Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEBUS studies. *Mol Cell Endocrinol*, 2004. 217(1-2): p. 53-8.
130. Pitt, B., et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999. 341(10): p. 709-17.
131. Pitt, B., et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003. 348(14): p. 1309-21.
132. Zannad, F., et al., Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011. 364(1): p. 11-21.
133. Maggioni, A.P., et al., Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(8): p. 1414-21.
134. McMurray, J.J., et al., 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): p. 767-71.
135. Cohn, J.N. and G. Tognoni, A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001. 345(23): p. 1667-75.

136. Granger, C.B., et al., 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): p. 772-6.
137. Pitt, B., et al., Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000. 355(9215): p. 1582-7.
138. Konstam, M.A., et al., Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009. 374(9704): p. 1840-8.
139. Dickstein, K. and J. Kjekshus, Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*, 2002. 360(9335): p. 752-60.
140. Pfeffer, M.A., et al., Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003. 349(20): p. 1893-906.
141. Swedberg, K., et al., Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010. 376(9744): p. 875-85.
142. Fox, K., et al., Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9641): p. 807-16.
143. Young, J.B., Do digitalis glycosides still have a role in congestive heart failure? *Cardiol Clin*, 1994. 12(1): p. 51-61.

144. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*, 1997. 336(8): p. 525-33.
145. Whitbeck, M.G., et al., Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*, 2012.
146. Taylor, A.L., et al., Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*, 2004. 351(20): p. 2049-57.
147. Cohn, J.N., 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(24): p. 1547-52.
148. Cohn, J.N., et al., A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991. 325(5): p. 303-10.
149. Cotter, G., et al., Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*, 1998. 351(9100): p. 389-93.
150. Cohn, J.N., et al., Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*, 1982. 306(19): p. 1129-35.
151. O'Connor, C.M., et al., Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2011. 365(1): p. 32-43.
152. Felker, G.M., Diuretic Management in Heart Failure. *Congest Heart Fail*, 2010. 16(4): p. 68-72.

153. Pasquale, P.D., F.M. Sarullo, and S. Paterna, Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure--Part I. *Congest Heart Fail*, 2007. 13(2): p. 93-8.
154. Felker, G.M., Loop diuretics in heart failure. *Heart Fail Rev*, 2012. 17(2): p. 305-11.
155. Bourland, W.A., D.K. Day, and H.E. Williamson, The role of the kidney in the early nondiuretic action of furosemide to reduce elevated left atrial pressure in the hypervolemic dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1977. 202(1): p. 221-9.
156. Francis, G.S., et al., Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med*, 1985. 103(1): p. 1-6.
157. Gottlieb, S.S., et al., BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, 2002. 105(11): p. 1348-53.
158. Vasko, M.R., et al., Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1985. 102(3): p. 314-8.
159. Wargo, K.A. and W.M. Banta, A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother*, 2009. 43(11): p. 1836-47.
160. Neuberg, G.W., et al., Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*, 2002. 144(1): p. 31-8.
161. Jentzer, J.C., T.A. DeWald, and A.F. Hernandez, Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(19): p. 1527-34.

162. Kaissling, B., S. Bachmann, and W. Kriz, Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol*, 1985. 248(3 Pt 2): p. F374-81.
163. Bansal, S., J. Lindenfeld, and R.W. Schrier, Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ Heart Fail*, 2009. 2(4): p. 370-6.
164. Domanski, M., et al., Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(4): p. 705-8.
165. Testani, J.M., et al., Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(4): p. 375-82.
166. McCurley, J.M., et al., Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(6): p. 1301-7.
167. Butler, J., et al., Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*, 2004. 147(2): p. 331-8.
168. Testani, J.M., et al., Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*, 2010. 122(3): p. 265-72.
169. Copeland, J.G., et al., Diuresis with continuous infusion of furosemide after cardiac surgery. *Am J Surg*, 1983. 146(6): p. 796-9.
170. Magovern, J.A. and G.J. Magovern, Jr., Diuresis in hemodynamically compromised patients: continuous furosemide infusion. *Ann Thorac Surg*, 1990. 50(3): p. 482-4.

171. Rudy, D.W., et al., Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med*, 1991. 115(5): p. 360-6.
172. van Meyel, J.J., et al., Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. *J Intern Med*, 1994. 235(4): p. 329-34.
173. Salvador, D.R., et al., Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003178.
174. Aaser, E., et al., Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest*, 1997. 57(4): p. 361-7.
175. Thomson, M.R., et al., Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*, 2010. 16(3): p. 188-93.
176. Paterna, S., et al., Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2000. 2(3): p. 305-13.
177. Licata, G., et al., Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*, 2003. 145(3): p. 459-66.
178. Liszkowski, M. and A. Nohria, Rubbing salt into wounds: hypertonic saline to assist with volume removal in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2010. 7(3): p. 134-9.

179. Heringlake, M., et al., Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-pro-ANP, and NT-pro-BNP in male volunteers. *J Appl Physiol*, 2004. 97(1): p. 173-9.
180. Dormans, T.P., et al., Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28(2): p. 376-82.
181. Howard, P.A. and M.I. Dunn, Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest*, 2001. 119(3): p. 807-10.
182. Llorens, P., P. Herrero, and O. Miro, Diuretic strategies in patients with acute heart failure. *N Engl J Med*, 2011. 364(21): p. 2068-9; author reply 2069.
183. Paterna, S., et al., Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(12): p. 1997-2003.
184. Parrinello, G., et al., Troponin I release after intravenous treatment with high furosemide doses plus hypertonic saline solution in decompensated heart failure trial (Tra-HSS-Fur). *Am Heart J*, 2012. 164(3): p. 351-7.
185. Vacca, G., et al., The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anaesthetized pigs. *J Physiol*, 1996. 491 (Pt 3): p. 843-51.
186. Arbabi, S., et al., Hypertonic saline solution induces prostacyclin production by increasing cyclooxygenase-2 expression. *Surgery*, 2000. 128(2): p. 198-205.

8. ÖZET

Furosemid, akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda tedavinin temel ögesidir. Ancak nasıl kullanılması gerektiği ile ilgili az sayıda veri bulunmaktadır.

Akut dekompanse kalp yetmezliği tanısıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına başvuran 43 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Onbeş hastaya 160 mg furosemid tedavisi 16 saat infüzyon şeklinde, ondört hastaya 80 mg furosemid günde iki kez bolus şeklinde, ondört hastaya 160 mg furosemid 150 cc hipertonic salin solüsyonu (75 cc %0,9 NaCl ile 75 cc %3 NaCl karışımı) ile birlikte 30 dk infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bu tedavi rejimlerine 48 saat devam edilmiştir. Sonrasında doz ayarlamasına izin verilmiştir.

Hastaların bazal değerlerine göre 48.saat sonundaki kreatinin değişimi, kompanse hale geldikten sonraki kreatinin değişimi, hastanede yatış süresi ve kilo kaybı değerlendirildi. Kırksekiz saat sonundaki kreatinin değişiminde üç grup arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir (infüzyon grubu $0,16 \pm 0,21$ mg/dl, bolus grubu $0,04 \pm 0,15$ mg/dl, HSS grubu $0,20 \pm 0,21$ mg/dl; $p= 0,08$). Hastalar kompanse olduktan sonra bazale göre kreatinin değişimi incelendiğinde bolus grubunda daha az bozulma izlenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (infüzyon grubu $0,36 \pm 0,42$ mg/dl, bolus grubu $0,10 \pm 0,28$ mg/dl, HSS grubu $0,30 \pm 0,42$ mg/dl; $p= 0,18$). Kilo kaybı her üç grupta benzer şekilde sonuçlanmıştır (infüzyon grubu $4,6 \pm 5,2$ kg, bolus grubu $4,1 \pm 2,7$ kg, HSS grubu $5,7 \pm 3,6$ kg; $p= 0,66$). Bunların yanında HSS grubunda anlamlı olarak

hastanede yatış süresi daha kısa saptanmıştır (infüzyon grubu $6,6 \pm 3,4$ gün, bolus grubu $7,9 \pm 4,1$ gün, HSS grubu $3,7 \pm 1,3$ kg; $p<0,01$).

Kalp yetmezliği hastalarında hipertonic salin solüsyonu ile furosemid tedavisinin beraber uygulanması hastanede yatış süresini kısaltmıştır. Bu tedavi protokolünün uygulanması tedavi maliyetini azaltmak için etkin bir yöntem olabilir.

9. SUMMARY

Furosemide is an essential component of therapy for patients with acute decompensated heart failure. But there are few data to guide their use.

We assigned 43 patients with acute decompensated heart failure who referred to Cardiology Department of Gazi University Medical Faculty. Fifteen patients received 160 mg furosemide administered intravenously continuous infusion through 16 hours. Fourteen patients received 80 mg furosemide administered twice a day as a bolus intravenous treatment with twelve-hour intervals. Fourteen patients treated with 160 mg furosemide plus HSS (150 cc %1,95 NaCl) for 30 minutes. All of these treatment regimes were continued for 48 hours. At the end of this period the protocol allowed specified dose adjustments.

We evaluated the changing in the serum creatinine level from baseline to 48 hours, changing in the serum creatinine level from baseline to patients after becoming compensated, length of hospitalization and loss of body weight. After treatment, there were no significant differences in patients' serum creatinine level at the end of 48 hours (infusion group $0,16 \pm 0,21$ mg/dl, bolus group $0,04 \pm 0,15$ mg/dl, HSS group $0,20 \pm 0,21$ mg/dl; $p= 0,08$). Patients after becoming compensated, we observed a nonsignificant lower renal impairment with bolus treatment (infusion group $0,36 \pm 0,42$ mg/dl, bolus group $0,10 \pm 0,28$ mg/dl, HSS group $0,30 \pm 0,42$ mg/dl; $p= 0,18$). There were no differences among the body weight loss of the three groups (infusion group $4,6 \pm 5,2$ kg, bolus group $4,1 \pm 2,7$ kg, HSS group $5,7 \pm 3,6$ kg; $p= 0,66$). As well as a significantly shorter length of

hospitalization was observed in patients treated with HSS (infusion group $6,6 \pm 3,4$ days, bolus group $7,9 \pm 4,1$ days, HSS group $3,7 \pm 1,3$ days; $p < 0,01$).

Treatment of furosemide plus HSS shortened the length of hospital stay in patients with heart failure. This treatment modality can be an effective method to reduce the cost of treatment.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Çağrı Yayla

Doğum Yeri ve Tarihi: Giresun, 13.12.1983

Eğitimi:

- İlkokul: Çanakçı İlköğretim Okulu (1989-1994)
- Ortaokul: Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi (1994-1998)
- Lise: Trabzon Yomra Fen Lisesi (1998-2001)
- Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2001-2007)
- Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D. (2008-2013)

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Kardiyoloji Derneği

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

- 1) VIII. Gazi İç Hastalıkları Kongresi/ Swiss Hotel/ Ankara (4-5 Mart 2011)
- 2) Cardiologist-2 Academia/ Yeditepe Üniversitesi/ İstanbul (28 Mayıs 2011)
- 3) 27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi/ Haliç Kongre Merkezi/ İstanbul (27-30 Ekim 2011)
- 4) Kardiyoloji-Kalp Damar Cerrahisi Zirvesi 2.Eğitim Akademisi/ JW Marriott Hotel/ Ankara (6-8 Nisan 2012)
- 5) 15.Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyak Görüntüleme Çalışma Grubu Toplantısı/ Hilton Hotel/ Şanlıurfa (17-20 Mayıs 2012)

- 6) 28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi/ Maxx Royal Hotel / Antalya (11-14 Ekim 2012)
- 7) Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon-Lipit-Koroner Kalp Hastalığı Çalışma Grubu Ortak Toplantısı/ Kaya Artemis Hotel/ KKTC (21-24 Şubat 2013)
- 8) Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi I.Endovasküler Girişimler Kursu/ Sakarya Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Koroner Anjiyografi Ünitesi (4 Mayıs 2013)

Yayınlar:

- 1) Acute inferior myocardial infarction with low atrial rhythm due to propyphenazone: Kounis syndrome.
Akyel A, Alsancak Y, Yayla Ç, Sahinarslan A, Özdemir M.
Int J Cardiol. 2011 May 5;148(3):352-3
- 2) Idioventricular rhythm in a patient with acute cholecystitis.
Akyel A, Yayla C, Kunak T, Yaman B, Tavil Y, Boyaci B.
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Nov;35(11):774-6
- 3) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia.
Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, Akboga MK, Yayla C, Topal S, Bukan N, Ozdemir M.
Can J Cardiol. 2011 Nov-Dec;27(6):773-8
- 4) Relationship between plasma asymmetric dimethylarginine level and autonomic dysfunction in diabetic patients.

Akyel A, Çengel A, Tavil Y, Şahinarslan A, Topal S, Yayla Ç, Elbeğ Ş, Boyaci B, Arslan M.

Turk Kardiyol Dern Ars. 2012 Mar;40(2):148-54

- 5) Atrial electromechanical delay and diastolic dysfunction in primary Sjögren syndrome.

Akyel A, Tavil Y, Tufan A, Yayla C, Kaya A, Tezcan ME, Ozturk MA, Boyaci B.

Clin Invest Med. 2012 Oct 6;35(5):E303

- 6) Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease.

Turfan M, Duran M, Poyraz F, Yayla C, Akboga MK, Sahinarslan A, Tavil Y, Pasaoglu H, Boyaci B.

Coron Artery Dis. 2013 Jan;24(1):29-32

- 7) Biventricular thrombus and associated myocardial infarction in a rheumatoid arthritis patient: a case report and literature review.

Açıkgöz E, Yayla C, Açıkgöz SK, Sahinarslan A.

Clin Rheumatol. 2013 Apr 11

Bildiriler :

- 1) İzole Koroner Arter Ektazisinde Nötrofil Jelatinaz-İlişkili Lipokalin Düzeyleri

Akyel A, Şahinarslan A, Kızıltunç E, Yıldız Ü, Alsancak Y, Akboğa MK, Yayla Ç, Topal S, Bukan N, Özdemir M.

(27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 2) Diyabetik hastalarda asimetrik dimetilarjinin ile otonomik disfonksiyon arasındaki ilişki

Akyel A, Topal S, Yayla Ç, Akboğa MK, Şahinarslan A, Tavil Y, Elbeğ Ş, Arslan M, Çengel A.

(27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 3) Endotel Fonksiyonu Sjögren Sendromunda Bozulmuştur

Akyel A, Tavil Y, Yayla Ç, Tezcan ME, Kaya A, Tufan A, Öztürk MA, Boyacı B.

(27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 4) Sağ Ventrikül Myokard Enfarktüsü Komplikasyonu: Eustachian Valv Kaynaklı Pulmoner Thromboembolizm

Özkan S, Çengel A, Yayla Ç, Kızıltunç E.

(27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 5) Sjögren Sendromunda Miyokardiyal ve Atrial Elektromekanik Özellikler

Akyel A, Tavil Y, Tufan A, Kaya A, Tezcan ME, Yayla Ç, Topal S, Öztürk MA, Boyacı B.

(27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 6) Statin tedavisinin 12 derivasyonlu EKG'de P dalga parametreleri ve total atriyal iletim zamanı üzerine etkisi

Taçoy GA, Yayla Ç, Akboğa MK, Özdemir M, Yalçın R, Boyacı B, Çengel A.

(27. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 7) Periton Diyalizi Hastalarında Biyoimpedans Analizi Parametreleri ile Sol Ventrikül Hipertrofisi Arasındaki İlişki

Erten Y, İnal S, Öneç K, Ataş N, Okyay G, Yayla Ç, Şahin G, Tavil Y, Güz G, Sindel Ş

(14. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi)

- 8) Romatoid artritli bir hastada sağ ve sol ventrikül içerisinde trombus ve koroner artere embolizasyonu sonucu gelişen miyokard enfarktüsü

Açıkgöz E, Yayla Ç, Şahinarslan A, Candemir M, Yazıcı E, Akboğa MK

(28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 9) Akut miyokard enfarktüsü ve çoklu arteriyopati: Segmental mediolitik arteriyopati

Ünlü S, Yayla Ç, Olgun H, Kaya Ü, Yazıcı E, Tavil Y

(28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 10) Kadına şiddet sonrası Tako-Tsubo Kardiyomyopatisi

Yayla Ç, Eyiol A, Akyel A, Özdemir M

(28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 11) Ateşle başvuran tip 1 akut aort diseksiyonu

Yayla Ç, Yazıcı E, Eyiol A, Açıkgöz E, Şimşek EÇ, Şahinarslan A

(28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

- 12) İnférieur miyokard enfarktüsü ile gelen hastada sirkumfleks ve sağ koroner arterde spontan diseksiyon

Küçük HO, Yayla Ç, Küçük U, Gayretli K, Tavil Y, Boyacı B

(28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)

13) Homogreft aort kapağında rekürren enfektif endokardit gelişimi ve sarkoidoz

Şimşek EÇ, Yayla Ç, Taçoy G, Şahinarslan A, Yalçın R, Çengel A

(28. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kardiyoloji Kongresi)