

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARDİYORENAL SENDROMLU HASTALARDA PERİTONEAL
ULTRAFİLTRASYONUN KLİNİK, EKO PARAMETRELERİ, HASTANE
YATIŞLARI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ELİF ŞAHİN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ, 2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARDİYORENAL SENDROMLU HASTALARDA PERİTONEAL
ULTRAFİLTRASYONUN KLİNİK, EKOKARDİYOGRFİK BULGULAR,
HASTANE YATIŞLARI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ELİF ŞAHİN

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BETÜL KALENDER GÖNÜLLÜ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D. BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN HÜLAGÜ

13.12.2017 / 361

KOCAELİ, 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini esirgemeyen, yönlendirmeleri ile çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendirmemi sağlayan danışman hocam sayın Prof. Dr. Betül KALENDER GÖNÜLLÜ'ye,

Çalışmamın planlanması ve yürütülmesi aşamalarında yol gösteren, nefroloji kliniğinin değerli hocaları Prof. Dr. Erkan DERVİŞOĞLU , Dr. Öğretim Üyesi Necmi EREN ve nefroloji yandal uzmanlığı yapmakta olan Uzm. Dr. Metin ERGÜL'e,

İhtiyaç duyduğum her an yardımına koşan, periton diyaliz hemşirelerimiz Şengül GENÇOĞLU, Suna KAYA KALENDER ve Aysel ÜNSAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi artırmamda yardımcı olan, Rektörümüz ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ başta olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Çalışmam, asistanlık dönemim ve tüm öğrenim hayatımda bilgimi, tecrübemi veya motivasyonumu artırarak yaşamıma katkı sağlamış olan, ismini saymadığım tüm arkadaşlarım, öğretmenlerim, hastalarım ve meslektaşlarıma,

Beni yetiştiren kıymetli aileme, özellikle de şefkatini ve sevgisini her zaman hissettiğim, zorlu zamanlarımda bilgeliği, anlayışı ve sabrı ile yanımda olan canım anneme içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Elif ŞAHİN

Kocaeli, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KISALTMALAR.....	5
ŞEKİL DİZİNİ.....	8
TABLO DİZİNİ.....	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.Kardiyorenal Sendrom.....	12
2.1.1. Tanım.....	12
2.1.2. Tarihçe.....	12
2.1.3. Epidemiyoloji.....	12
2.1.4. Sınıflandırma.....	13
2.1.4.1. Tip 1 KRS (Akut KRS).....	13
2.1.4.2. Tip 2 KRS (Kronik KRS).....	14
2.1.4.3. Tip 3 KRS (Akut Renokardiyak Sendrom).....	14
2.1.4.4. Tip 4 KRS (Kronik Renokardiyak Sendrom).....	14
2.1.4.5. Tip 5 KRS (Sekonder KRS).....	15
2.1.5. Patofizyoloji.....	15
2.1.6. KRS Oluşumunu Kolaylaştıran ve KRS yi Progrese Eden Faktörler.....	20
2.1.7. KRS ye Tanısal Yaklaşım.....	22
2.1.8. KRS Yönetiminde Önemli Noktalar.....	27
2.1.9. KRS de Medikal Tedavi Seçenekleri.....	28
2.1.9.1. RAAS Blokajı Yapan İlaçlar.....	28
2.1.9.2. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA).....	29
2.1.9.3. Beta Blokerler.....	30
2.1.9.4. Renin İnhibitörleri (Aliskiren).....	31
2.1.9.5. Vazodilatatörler.....	31

2.1.9.6. İnotropik Ajanlar	32
2.1.9.7. Digoksin	33
2.1.9.8. Vazopresin V2 Reseptör Agonistleri (Tolvaptan).....	33
2.1.9.9. İvabradin.....	34
2.1.9.10. Adenozin A1 Reseptör Antagonistleri (Rolofilin)	34
2.1.9.11. Serelaksin	34
2.1.9.12. Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitorü (ARNI) (Sakubitril)	35
2.1.9.13. Diüretikler ve Diüretik Direnci.....	35
2.1.10. KRS’de Ultrafiltrasyon Tedavisi.....	38
2.1.10.1.Ekstrakorporeal Ultrafiltrasyon	39
2.1.10.2. Peritoneal Ultrafiltrasyon	41
2.2.Periton Diyalizi (PD)	42
2.2.1. PD Fizyolojisi.....	42
2.2.2. PD Türleri.....	44
2.2.3. PD Solüsyonları.....	45
2.2.4. KRS Hastalarında PD’nin Avantaj ve Dezavantajları.....	48
3.GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Hasta Seçimi Ve Verilerin Toplanması	50
3.2. Periton Kateterinin Takılması.....	52
3.3. Sağlıkım Değerlendirilmesi	52
3.4. Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi	52
3.5. Etik Kurul Onayı.....	53
3.6. İstatistiksel Analiz.....	54
4.BULGULAR	55
4.1. Hastalar ve Çalışma İle İlgili Genel Bulgular.....	55
4.2. Fonksiyonel Kapasite, Vücut Ağırlığı ve Konjesyonun Diğer Klinik Parametreleri.....	57
4.3. EKO Bulguları	58
4.4. eGFR, Üre, Cr, Hemoglobin, Sodyum, Potasyum ve NT-proBNP Bulguları	59
4.5. İdrar Volümü, Peritoneal UF Miktarı ve Diüretik Dozu.....	62
4.6. Peritoneal UF Şeması.....	63

4.7. KKY Nedenli Hastane Yatışları	64
4.8. Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları	65
4.9. Kümülatif Sağkalım Analizi	66
4.10. PD İlişkili Komplikasyonlar	66
5.TARTIŞMA.....	67
5.1. Hastalar ve Çalışma İle İlgili Genel Bulguların Değerlendirmesi	67
5.2. Fonksiyonel Kapasite, Vücut Ağırlığı ve Konjesyonun Diğer Klinik Parametreleri İle İlgili Bulguların Değerlendirmesi	70
5.3. EKO Bulgularının Değerlendirmesi	72
5.4. eGFR, Üre, Cr, Hemoglobin, Sodyum, Potasyum ve NT-proBNP Bulgularının Değerlendirmesi	74
5.5. İdrar Volümü ve Peritoneal UF Miktarına Dair Bulguların Değerlendirmesi	77
5.6. Peritoneal UF Şemasının Değerlendirilmesi	78
5.7. KKY Nedenli Hastane Yatışlarının Değerlendirmesi ve Maliyet Yorumu	80
5.8. Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçlarının Değerlendirmesi	81
5.9. Kümülatif Sağkalım Analizinin Değerlendirmesi	82
5.10. PD İlişkili Komplikasyonların Değerlendirmesi	83
5.11. Çalışmanın Kısıtlılıkları	85
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	87
7.ÖZET	89
8.ABSTRACT	90
9.EKLER	91
9.1. EK-1: Gönüllü Bilgilendirme Ve Onam Formları	91
9.2. EK-2: Short Form-36 (SF-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği	95
10.KAYNAKÇA.....	100

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ACCF/AHA: Amerika Kardiyoloji Koleji Vakfı / Amerika Kalp Birliği (*American College of Cardiology Foundation / American Heart Association*)

ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*)

ADH: Antidiüretik Hormon

ADHERE: Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Ulusal Veritabanı (*The Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)

ADKY: Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği

ADQI: Akut Diyaliz Kalite Girişimi (*Acute Dialysis Quality Initiative*)

AF: Atriyal Fibrilasyon

AKIN: *Akut Kidney Injury Network*

ANP: Atrial Natriüretik Peptid

APD: Aletli Periton Diyalizi

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

AT II: Anjiotensin 2

Bknz: Bakınız

BNP: B-tipi Natriüretik Peptid

BY: Böbrek Yetmezliği

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat (*Cyclic guanosine monophosphate*)

CO: Kardiyak Output (*Cardiac Output*)

Cr: Kreatinin

CVP: Santral venöz Basınç (*Central Venous Pressure*)

Da: Dalton

dl : Desilitre

dk : Dakika

DM: Diyabetes Mellitus

DOSE: Diüretik Optimizasyonu Stratejileri Değerlendirmesi (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*)

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği (*European Society of Cardiology*)

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR: Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı (*Estimated Glomeruler Filtration Rate*)
EKO: Ekokardiyografi
EPO: Eritropoietin
GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı (*Glomeruler Filtration Rate*)
HD: Hemodiyaliz
HAPPY: Kalp Yetmezliği Prevelansı ve Öngördürücüleri Çalışması (*Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey*)
HT: Hipertansiyon
IBM: *International Business Machines*
ICD: *Implantable Cardioverter Defibrillator*
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
iv: İntravenöz
K: Potasyum
KAH: Koroner Arter Hastalığı
kDa: Kilodalton
KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
kg: Kilogram
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOA: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KRS: Kardiyorenal Sendrom
KY: Kalp Yetmezliği
l : Litre
m² : Metrekare
maks: Maksimum
MDRD: *Modification of Diet in Renal Diseases*
mg: Miligram
MI: Myokard İnfarktüsü
min: Minimum
ml : Mililitre
mmol : Minimol

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
Na: Sodyum
NGAL: Nötrofil-Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NO: Nitrit Oksit
NSAİİ: Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (*Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar*)
NT-proBNP: N-terminal Öncü B-tipi Natriüretik Peptid
NYHA: New York Kalp Birliği (*New York Heart Association*)
PAB: Pulmoner Arter Basıncı
PD: Periton Diyalizi
pg: Pikogram
PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı
PTÖ: Pretibial Ödem
RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RALES: Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (*Randomized Aldactone Evaluation Study*)
RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*
ROM: Reaktif Oksijen Mediatorleri
SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SF-36: Kısa Form-36 (*Short Form-36*)
SPSS: *Statistical Practice for Social Science*
SVO: Serebrovasküler Olay
TAKTİK: Türkiye Akut Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Anketi
tb: Tablet
TGF-beta: Transforme Edici Büyüme Faktörü (*Transforming Growth Factor*) Beta
TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
UF: Ultrafiltrasyon
UNLOAD: *Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure*

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Şekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1:	Kardiyorenal sendrom patofizyolojisinde etkili temel mekanizmalar.....	20
Şekil 2:	Amerikan Kalp Birliği (ESC) klavuzuna göre KY tanı algoritması.....	22
Şekil 3:	Periton diyalizinin şematik gösterimi.....	41
Şekil 4:	Peritoneal transportta 3 por modeli.....	43
Şekil 5:	Hastaların eGFR ortalamalarının aylara göre değişimi.....	60
Şekil 6:	Hastaların BNP ortalamalarının aylara göre değişimi.....	61
Şekil 7:	Sol Ventrikül EF ve PAB ortalamalarının aylara göre değişimi	59
Şekil 8:	İdrar volümü, UF miktarı ve furosemid dozunun aylara göre değişimi.....	63
Şekil 9:	KKY nedenli hastane yatışlarının PD sonrası değişimi.....	64
Şekil 10:	PD tedavisi sonrası KRS hastalarında SF-36 alt ölçeklerinin değişimi.....	65
Şekil 11:	PD başlanan KRS hastalarının tedavi süresince sağkalım grafiği.....	66

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1:	Kardiyorenal Sendrom sınıflandırması.....	15
Tablo 2:	Kalp yetersizliği (KY) tanısı için Framingham Kriterleri.....	23
Tablo 3:	Sol ventrikül EF'ye göre KY tanı ve sınıflaması.....	23
Tablo 4:	Akut böbrek hasarı tanı ve evrelemesinde AKIN ve RIFLE kriterleri.....	25
Tablo 5:	Akut böbrek hasarı tanı ve evrelemesi için KDIGO kriterleri.....	25
Tablo 6:	Standart periton diyaliz solüsyonları.....	46
Tablo 7:	Hastaların başlangıç verileri.....	56
Tablo 8:	NYHA evresine göre hasta sayılarının çalışma süresince değişimi	57
Tablo 9:	eGRF düzeyine göre hasta sayılarının çalışma süresince değişimi	60
Tablo 10:	Günlük PD değişim sayısının çalışma süresince değişimi.....	64

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyorenal sendrom (KRS) kardiyak disfonksiyon ile renal disfonksiyonunun birlikte bulunması durumudur.¹ Kronik böbrek hastalığı kardiyovasküler olaylar ve sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür.² Aynı şekilde kardiyak hastalıklar da böbrek fonksiyonlarında azalma ve böbrek hastalıklarında progresyonla ilişkilidir.³ Kalp ve böbrekten birindeki disfonksiyon diğer organda disfonksiyon gelişimine yol açabilir. Çünkü bu iki organ, vücuttaki su ve sodyum dengesi, kan basıncı, vasküler tonus, periferel doku perfüzyonu ve oksijenizasyonunun sağlanması gibi çok önemli işlerde işbirliği içerisinde hareket etmektedir. Bununla birlikte kardiyorenal sendromun patofizyolojisi net olarak aydınlatılabilmiş değildir.

KRS beş tipte incelenmektedir. Tip 1 KRS, akut kardiyak bozulmayla gelişen böbrek fonksiyonlarındaki azalma iken Tip 2 KRS kronik kalp hastalığına bağlı gelişen böbrek fonksiyonlarındaki azalmadır. Tip 3 KRS, böbrek fonksiyonlarındaki akut bozulmanın kardiyak disfonksiyona yol açması, Tip 4 KRS ise kronik böbrek hastalığı(KBH)na bağlı kardiyak disfonksiyon gelişmesidir. Kalp ve böbrekte eş zamanlı disfonksiyon meydana gelmesi ise Tip 5 KRS olarak adlandırılmaktadır.⁴

KRS hastalarında, konjestif kalp yetmezliği (KKY) tedavisinde kullanılan renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokajı yapan ilaçlar, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, beta blokerler, diüretikler, digoksin gibi pek çok ilaç kullanılmaktadır. KRS hastalarında tedavinin en önemli basamağı ise sıvı dengesinin sağlanmasıdır. Diüretikler konjesyonu azaltmak için kullanılan köşetaşı tedavilerden biridir. Ancak çeşitli sebeplerle kalp yetersizliğinin ilerleyen dönemlerinde diüretik direnci gelişir ve hastalarda konjesyonu kontrol etmek güçleşir.⁵ Bunun yanında akut dekompanse kalp yetmezliğinde (ADKY) diüretik tedavisi, hızlı düzelmeyin sağlanması için yüksek dozda kullanılmakta, buna bağlı hastaların prerenal nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonları bozulmakta, metabolik alkaloz, hipopotasemi ve hiponatremi gelişebilmektedir.⁶

Diüretik tedavisine dirençli ya da elektrolit dengesizliği gelişen konjestif hastalarda övoleminin sağlanması için bir tedavi seçeneği, suyun ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin yarı geçirgen bir membran aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan ultrafiltrasyon (UF) tedavisidir. UF tedavisi diüretiklerden daha fazla sodyum

uzaklaştırılmasını sağlarken, diüretiklere göre daha az nörohumoral aktivasyona yol açmaktadır. Diüretik cevabında düzelme sağlayabilmektedir. Bunun yanında UF, proinflamatuvar ve vazokonstrüktör bazı ajanların da uzaklaştırılmasını sağlayarak kardiyak ve renal fonksiyonları iyileştirebilmektedir.^{7,8}

Ekstrakorporeal UF ve peritoneal UF olmak üzere iki çeşit UF vardır. Ekstrakorporeal UF tedavisinde hidrostatik basınç farkından yararlanılırken, peritoneal UF’de osmotik basınç farkı oluşturularak ultrafiltrasyon sağlanır. Ekstrakorporeal UF, vücuttan hızlı bir şekilde sıvı uzaklaştırılmasını sağlar, bu nedenle hemodinamide dengesizliklere yol açarak nörohumoral aktivasyonu tekrar artırabilir. Hasta bu tedaviyi hastanede alır. Peritoneal UF ise günlük olarak evde uygulanır. Düzenli ve sürekli bir solüt klirensi sağlayarak daha stabil bir elektrolit tablosu oluşturur. Yavaş ve sürekli sıvı uzaklaştırıldığından hemodinami bozulmaz ve nörohumoral denge korunur. Rezidüel renal fonksiyonları korur. Periton diyaliz (PD) solüsyonlarında potasyum bulunmadığından daha iyi potasyum kontrolü sağlanır. Bunun yanında, PD ile doğrudan asit boşaltılarak karın içi basıncın azalmasıyla, kalbin ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi ve diüretik yanıtının artması sağlanabilir.^{9,10}

Son yıllarda peritoneal UF’nin KRS hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu tedavinin hastaların kardiyak fonksiyonel kapasitesinde iyileşmeye yol açtığı ve KKY nedenli hastaneye yatış sıklığını azalttığı görülmüştür. Peritoneal UF’nin diğer etkileri ile ilgili olarak ise literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bunun yanında KRS hastalarıyla ilgili çalışmaların çoğu sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır, gözlemseldir ve kontrol grubu içermemektedir. Takip süresi genellikle kısadır. Bu nedenle KRS hastalarında peritoneal UF tedavisinin yeri halen net değildir.

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği Periton Diyalizi Ünitesinde takip edilen kardiyorenal sendromlu hastalarda, peritoneal ultrafiltrasyon tedavisinin, hastaların klinik ve ekokardiyografik bulguları, kan parametreleri, hastane yatışları ve yaşam kaliteleri üzerine etkisini incelemeyi, böylelikle bu tedavinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kardiyorenal Sendrom

2.1.1. Tanım

KRS, kalp ve böbrekte karmaşık patofizyolojik bozukluklar nedeniyle bir organda ortaya çıkan akut veya kronik fonksiyon bozukluğunun, diğer organda akut veya kronik fonksiyon bozukluğuna neden olmasıdır.¹¹

2.1.2. Tarihçe

Kalp ve böbreğin birbiri ile etkileşim içinde olan organlar olduğu uzun zamandır bilinmekle birlikte bu etkileşime bir isim verilmesi ve bu etkileşim için resmi bir sınıflandırma ortaya konması yakın dönemde olmuştur. Kardiyorenal Sendrom (KRS) terimi ilk kez 1951 yılında Ledoux¹² tarafından kullanılmıştır. 1997 de Martin ve Schrier¹³ KRS patogenezinde tuz ve su tutmanın yanında nörohormonal etkinin de olduğundan bahsetmiş ve ilerleyen yıllarda bu yöndeki görüşler artmıştır. 2000'li yıllara kadar KRS ile ilgili daha az sayıda çalışma varken, sonrasında bu alandaki çalışmalar artış göstermiştir.

Şu an kullanımda olan KRS tanım ve sınıflandırması italyan nefrolog Claudio Ronco önderliğindeki Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) uzlaşma grubu tarafından 2008 yılında yapılmıştır.¹¹

2.1.3. Epidemiyoloji

KKY nin gelişmiş ülkelerdeki sıklığı yaklaşık %1-2'dir. Bu oran 70 yaş üzerindeki hastalarda %10'un üzerine çıkmaktadır.^{14,15,16} Türkiye'de, rastgele seçilen 35 yaş üzeri 4650 erişkin ile yapılan KY Prevelansı ve Öngördürücüleri (HAPPY)¹⁷ çalışmasına göre ise; KY mutlak prevelansı %2.9, tahmini prevelansı %6.9'dur. Aynı çalışmaya göre asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu mutlak prevelansı % 4.8, tahmini prevelansı ise %7.9'dur. Bu oranın Avrupa ülkeleri¹⁸ ve Amerikaya¹⁹ göre yüksekliği dikkat çekicidir. 558 hastanın istatistiklerinin Avrupa ve Amerikan datalarıyla kıyaslanması ile yapılan Türkiye Akut Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Anketi (TAKTIK)²⁰ çalışmasına göre, Türkiye'deki akut kalp yetmezliği hastaları Amerikan ve Avrupalı hastalara göre yaklaşık 10 yaş daha gençtir ve etyolojideki temel faktör koroner arter hastalığıdır. Aynı çalışmada,

dekompanzasyonu tetikleyen en önemli faktörlerin kalp kapak hastalığı ve tedavi uyumsuzluğu olduğu saptanmıştır.

Genel popülasyonun yaklaşık %4.5'inde glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altındadır. Akut ve kronik KY hastalarının ise %50'den fazlası eGFR'de benzer bir düşüşe sahiptir.²¹ Kardiyak hastalıklar renal disfonksiyon ve böbrek hastalıklarında progresyonla ilişkilidir.³ 57 çalışma ile yapılan bir metaanalizde renal disfonksiyon ile tüm nedenli mortalite arasında ilişki gösterilmiştir.²¹ Başka bir çalışmada ise KY hastalarında kreatin klirensinde her 1 ml/dk azalmanın mortaliteyi %1 artırdığı bulunmuştur. Renal disfonksiyon, KY hastalarındaki mortalite üzerinde kardiyak fonksiyonlardan daha büyük bir etkiye sahiptir.^{22,23}

KBH'da kardiyovasküler hastalık sık görülür ve KBH kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalardaki tüm ölümlerin %43.6'sı kardiyak nedenli ölümlerdir. KBH olan hastalarda kardiyak nedenlerle ölüm riski 10-20 kat artmaktadır.^{2,24}

2.1.4. Sınıflandırma

KRS, 2008 yılında ADQI konsensusunda alınan ortak karar ile 5 alt tipe ayrılmıştır.¹¹ (Tablo 1). Bu tiplendirme, disfonksiyonu daha erken gelişen organa ve akut veya kronik başlangıca göre yapılmaktadır. Bununla beraber, organlarda ortaya çıkan hasar ile belirti ve bulguların ortaya çıkma zamanı farklılık gösterebilmekte, ortaya çıkan hasarın nedeni çoğu zaman ortaya konamamaktadır. Bu nedenle KRS tipini belirlemek bazen güç olabilmektedir. En doğru tanımlama için, yalnızca zamanlamaya değil hangi organa ait problemlerin baskın olduğuna da bakmak, doğru bir yaklaşım olacaktır.²⁵ Tüm KRS tipleri artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu alt tipleri ve patofizyolojilerini anlamak, risk faktörlerini modifiye etme, hastalığı yönetme, tedavi stratejileri geliştirme ve gelecekteki klinik çalışmaları yönlendirme açısından önemlidir.²⁶ Ancak hastalığın seyri sırasında hastaların KRS'nin alt tipleri arasında geçiş gösterebileceği de bilinmelidir.^{11,27}

2.1.4.1. Tip 1 KRS (Akut KRS)

Akut dekompanze kalp yetmezliğine bağlı akut böbrek hasarı gelişmesidir. ADKY ile hastaneye yatan hastaların %27-40'ında Tip 1 KRS görülmektedir.²⁷ Akut koroner sendromlu hastada koroner anjiyografi sırasında verilen kontrast maddeye bağlı böbreklerde vazokonstriksiyon ve tübüllerde hasar gelişerek Tip 1 KRS oluşabilir ya da bypass

cerrahisi esnasında, ekstrakorporeal dolaşımın kullanılması ile renal kanlanmanın azalması Tip 1 KRS'ye yol açabilir.²⁸ ADKY olan hastalarda serum kreatinin de 0,3 mg/dl'den fazla artış, mortalite, hospitalizasyon ve hastane başvurularında artış ile ilişkili bulunmuştur.²⁹

2.1.4.2. Tip 2 KRS (Kronik KRS)

Kalpdeki kronik disfonksiyonun yol açtığı ilerleyici renal disfonksiyon durumudur. Kronik KY olan hastaların %45-63 ünde KBH vardır.^{23,30,31} Bu hastalarda tip 2 KRS prevalansı ise %25 tir.³² Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda buna bağlı gelişen nefropati tip 2 KRS ye örnektir. Myokard infarktüsü gibi kronik sol ventrikül disfonksiyonu yapan bir olay sonrasında, var olan KBH'ın ilerlemesi de tip 2 KRS ye örnek olarak verilebilir.³³ KKY ile KBH oldukça sık olarak birlikte görülür, bu hastalarda hangi patolojinin daha erken geliştiğini söylemek, dolayısıyla tip 2 KRS yi tip 4 KRS den ayırt etmek mümkün olmayabilir. Böyle durumların 'tip 2/4 KRS' olarak adlandırılması önerilmektedir.³⁴

2.1.4.3. Tip 3 KRS (Akut Renokardiyak Sendrom)

Renal fonksiyonlardaki akut ve primer bir bozulmanın, kardiyak fonksiyonlarda akut bir bozulmaya sebep olmasıdır. Akut böbrek yetmezliği, akut glomerulonefrit veya akut tübüler nekroz nedeniyle hospitalize edilen hastalarda gelişen akut koroner sendrom, aritmi veya akut kalp yetmezliği tip 3 KRS'ye örnektir. Tip 3 KRS'nin prevalans ve insidansı net olarak bilinmemekle birlikte Tip 1 KRS'den daha nadir gibi görünmektedir. Ancak bu, Tip 3 KRS ile ilgili sistematik çalışmaların az olmasına bağlı olabilir.²⁵

2.1.4.4. Tip 4 KRS (Kronik Renokardiyak Sendrom)

Primer kronik böbrek hastalığına bağlı kardiyak disfonksiyon meydana gelmesidir. Primer böbrek hastalığı; kronik glomeruler hastalık veya otozomal dominant böbrek hastalığı olabilir. Bu hastalarda zamanla ventriküler hipertrofi, diyastolik disfonksiyon, strok veya myokard enfarktüsü gibi durumlar sonucu kardiyak fonksiyonlarda bozulma meydana gelebilir. KBH'ın kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Renal fonksiyonun azalma derecesi ile orantılı olarak kardiyovasküler risk artmaktadır.³⁵ Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda ise ölümlerin yaklaşık %50'sinden kardiyak nedenler sorumludur.³⁶

2.1.4.5. Tip 5 KRS (Sekonder KRS)

Sistemik bir hastalığa bağlı hem kalp hem de böbrek fonksiyonlarının eşzamanlı bozulmasıdır. En sık neden sepsistir. İnfeksiyon, bağ dokusu hastalıkları, ilaçlar, toksinler ve elektrik şoku, akut tip 5 KRS yaparken; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik karaciğer hastalığı, multipl myelom ve sistemik amiloidoz, kronik tip 5 KRS yapar. Sistemik lupus eritematozus ise hem akut, hem de kronik tip 5 KRS yapabilir.³⁷

Tablo 1: Kardiyorenal Sendrom sınıflandırması.¹¹

KRS TİPİ	TANIMLAMA
KRS Tip 1	Akut dekompanze kalp yetmezliğine bağlı akut böbrek hasarı gelişmesidir
KRS Tip 2	Kalpdeki kronik disfonksiyonun yol açtığı ilerleyici renal disfonksiyon durumudur.
KRS Tip 3	Renal fonksiyonlardaki akut ve primer bir bozulmanın, kardiyak fonksiyonlarda akut bir bozulmaya sebep olmasıdır.
KRS Tip 4	Primer kronik böbrek hastalığına bağlı kardiyak disfonksiyon meydana gelmesidir.
KRS Tip 5	Sistemik bir hastalığa bağlı hem kalp hem de böbrek fonksiyonlarının eşzamanlı bozulmasıdır.

2.1.5. Patofizyoloji

Kalp ve böbrek arasındaki etkileşim karmaşık olduğundan, KRS nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiyak hastalıkta renal disfonksiyon gelişmesinde temelde etkili olan mekanizmanın hipotansiyon, azalmış kardiyak output (CO) ve buna bağlı RAAS ve sempatik sistemin hiperaktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Ancak son dönemde renal venöz basınç artışı, intraabdominal basınç artışı ve renal venöz konjesyonun da en az ilk senaryo kadar hatta daha fazla etkili olduğuna dair görüşler artmaktadır. Özellikle de ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal hastalarda bu mekanizma baskın görünmektedir.^{38,39}

Renal hastalıkta kardiyak disfonksiyon gelişmesinde ise nörohormonal aktivitenin yanında sitokin aktivasyonu ve böbrek yetmezliğine bağlı değişikliklerin (elektrolit imbalansı, üremi, asidemi, oligüri gibi) ön planda etkili olduğu düşünülmektedir.^{1,27}

KRS oluşumunda etkili olduğu düşünülen faktörler ve mekanizmalar şöyledir:

RAAS Aktivasyonu: KY hastasında kardiyak output ve ortalama arterial basınç azalır. Buna bağlı renal perfüzyon basıncı ve makula densaya ulaşan sodyum miktarı düşer. Tübüloglomeruler feedback mekanizmasının etkisiyle jukstaglomeruler aparatın renin salınır ve afferent arteriolde vazodilatasyon meydana gelir. Renin salınımı ile başlayan RAAS aktivasyonu sonucu anjiotensin 2 (AT II) oluşur.⁴⁰ AT II birçok mekanizma ile KRS patogenezinde rol oynamaktadır. AT II sistemik vazokonstriktör etkilidir ve sistemik vasküler direnci artırır. Myokard hücreleri üzerindeki doğrudan etkisiyle myokard hipertrofisine katkıda bulunabilir veya apoptozisi uyarabilir. Reaktif oksijen radikalleri oluşumunu artırır. Ayrıca oksidatif stress, inflamasyon ve ekstrasellüler sıvı düzenlenmesinde rol oynayan bir dizi hücre sinyali yolağının da uyarıcısıdır.^{41,42} Bunun yanında AT II, aldosteron salınımını uyarır ve distal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonunu artırarak su retansiyonuna yol açar. Aldosteron ayrıca TGF-beta upregülasyonuna ve fibronektin salınımında artışa yol açarak glomerüler fibrozise neden olur.^{28,43}

Endotelin: AT II tarafından salınımı uyarılan endotelin, güçlü bir proinflamatuvar ve profibrotik vazokonstriktör peptiddir. Kardiyak myozitleri indükleyip hipertrofi oluşumuna katkı sağlar ve sistemik vazokonstriksiyon yapar. Ayrıca AT II, aldosteron ve noradrenalinin etkilerini potansiyelize ve stimüle eder.⁴⁴

Antidiüretik Hormon (ADH): Etkif sistemik arterial basıncın azalmasına yanıt olarak arka hipofizden ADH salınımı artar. ADH V2 reseptörü üzerinden toplayıcı kanallarda serbest su reabsorbsiyonunu artırır. V1a reseptörü üzerinden ise arterial ve venöz vazokonstriksiyona yol açarak kardiyak preload ve afterloadu artırır.^{40,45}

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu: Kardiyak outputun azalmasının sonucu olarak aorta ve aortik arkta bulunan baroreseptörler uyarılır ve sempatik sinir sistemi uyarılarak sistemik vazokonstriksiyon meydana gelir. Ayrıca myokard üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etki oluşur. Bunlar, başlangıçta kardiyak outputun sürdürülüp hayati organların korunmasını sağlar. Ancak aktivasyonun devamlı hale gelmesi ile kardiyomyozit apoptozu, hipertrofisi, fokal myokard nekrozu ve immun sistemde inhibisyon gelişerek KRS oluşumuyla sonuçlanacak bir süreç tetiklenir.⁴⁶

İnflamasyonun tetiklenmesi ve sitokin aktivasyonu: Bazı miyokardiyal depresan aktivitesi gösteren sitokinler KY'nin gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlar. KKY ve KBH inflamatuvar süreçlerdir. Atrial natriüretik peptid (ANP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6)'nın kardiyak miyositlerin apoptozunu indüklediği ve / veya negatif inotropik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Bu sitokinler, aynı zamanda renal hücrelerde toksik hasar meydana getirir ve zamanla apoptozisi tetikler. Sonuç etki ile böbrek fonksiyon kaybı ve kronik böbrek hasarı gelişir.¹ Bu mediatörlerin salındığı diğer bir durum, akut böbrek yetmezliğindeki iskemi reperfüzyon hasarı sonrasındır. Bu dönemde salınarak kalpte nötrofil infiltrasyonuna ve kardiyomyozit apoptozuna bağlı hücre ölümüne yol açarlar. Sitokinler, direk veya indirekt yollarla myokardial hücrelerin kontraktilesini baskılayabilir, negatif inotropik etki meydana getirebilir ve EF'nun azalmasına sebep olabilirler.^{48,49}

Kalp yetmezliğinde devam eden RAAS ve sempatik sistem aktivasyonu, artmış ADH seviyeleri ve sistemik inflamasyon, bilinen ve bilinmeyen mekanizmalarla, renal parankimde tubulointerstisyel fibrozis ile lokal veya segmental glomeruloskleroz yapar.⁵⁰

Adenozin: KY hastalarında adenozin konsantrasyonlarının arttığı saptanmıştır.⁵¹ Adenozin A1 reseptörleri üzerinden volüm durumunun düzenlenmesinde etkilidir. Renin salınımını uyarır. Tek bir nefrondaki tuz yükünün artması sonrası tübüler adenozin seviyesi artar ve proximal tüpten reabsorpsiyonu uyarır. Eş zamanlı olarak makula densa da artan tuz yükünü algılar ve adenozine bunu iletir. Adenozin, afferent glomeruler vazokonstrüksiyona yol açacak olan tübüloglomeruler feedbackin mediatörüdür. Tübüler reabsorpsiyon ve afferent glomeruler vazokonstrüksiyonun toplam etkisi, artmış hacim ve azalmış GFR'dir. Adenozin ayrıca yüksek miktarda salındığında nitrik oksit (NO) gibi lokal vazodilatatörlerin üretimini de inhibe eder.⁵² Adenosinin KY'de renal fonksiyonlarda kötüleşme ve diüretik direncinin önemli bir aracı olduğu düşünülmektedir.⁵³

Anormal Endotel Aktivasyonu: Kardiyak ve renal disfonksiyona sekonder gelişen venöz konjesyon, endotel hücrelerinin çevresel gerilmesine neden olur. Bu biyomekanik stres hücreleri harekete geçirerek, endotelde prooksidan ve proinflamatuvar durum ile vazokonstriksiyonun hakim olmasına yol açarak KRS nin progresyonunu hızlandırır.⁵⁴

Sağ Ventrikül Dilatasyonu-Disfonksiyonu, Renal Venöz Basınç Artışı ve Triküspit Yetersizliği: Sağ ventriküler dolumu kısıtlayan 2 mekanizma vardır. Bunlardan birincisi,

renal venöz basıncın artması diğeri ise sağ ventrikül basıncının artmasıdır.⁵⁵ Sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı artmış sistemik konjesyon, sol ventriküler EF'den bağımsız olarak böbrek üzerinde negatif etkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda artmış sağ atrium basıncı ve santral venöz basıncı, renal fonksiyon kaybıyla ilişkili bulunmuştur. Mekanizması tam olarak açıklanamasa da gerilen damarlarda endotel hasarına bağlı salınan sitokinlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Sistemik konjesyonun azaltılması ile renal fonksiyonlarda düzelme meydana geldiği gösterilmiştir.

Renal venöz basınç, sistemik ve intrarenal AT II artışı, damarların ekstrinsik kompresyonu ya da artan santral venöz basıncın (CVP) geriye doğru iletilmesi yoluyla artabilir. Renal venöz basınç artışı, hipotansiyondan daha fazla renal kan akımını ve üre atılımını geciktirir.^{10,56,57} Böbrek venöz basıncındaki artış, triküspit yetersizliği gelişimini de destekleyebilir. Triküspit yetersizliği kalp hastalarında renal disfonksiyon gelişimine katkı sağlar. Triküspit yetersizliğinin şiddeti ile GFR'deki bozulmanın şiddeti arasında da korelasyon vardır.⁵⁸

İntraabdominal Basınç Artışı: Asit, visseral ödem, interstisyel ödem ve herhangi bir nedenle gelişen abdominal kompartman sendromu bu artışa yol açabilir. Artan intraabdominal basınç, CVP'yi artırarak ve direk etkiyle renal damarlara bası yaparak renal perfüzyonu bozabilir İntraabdominal basınç azaltıldığında renal fonksiyonlarda iyileşme meydana gelir.^{10,59}

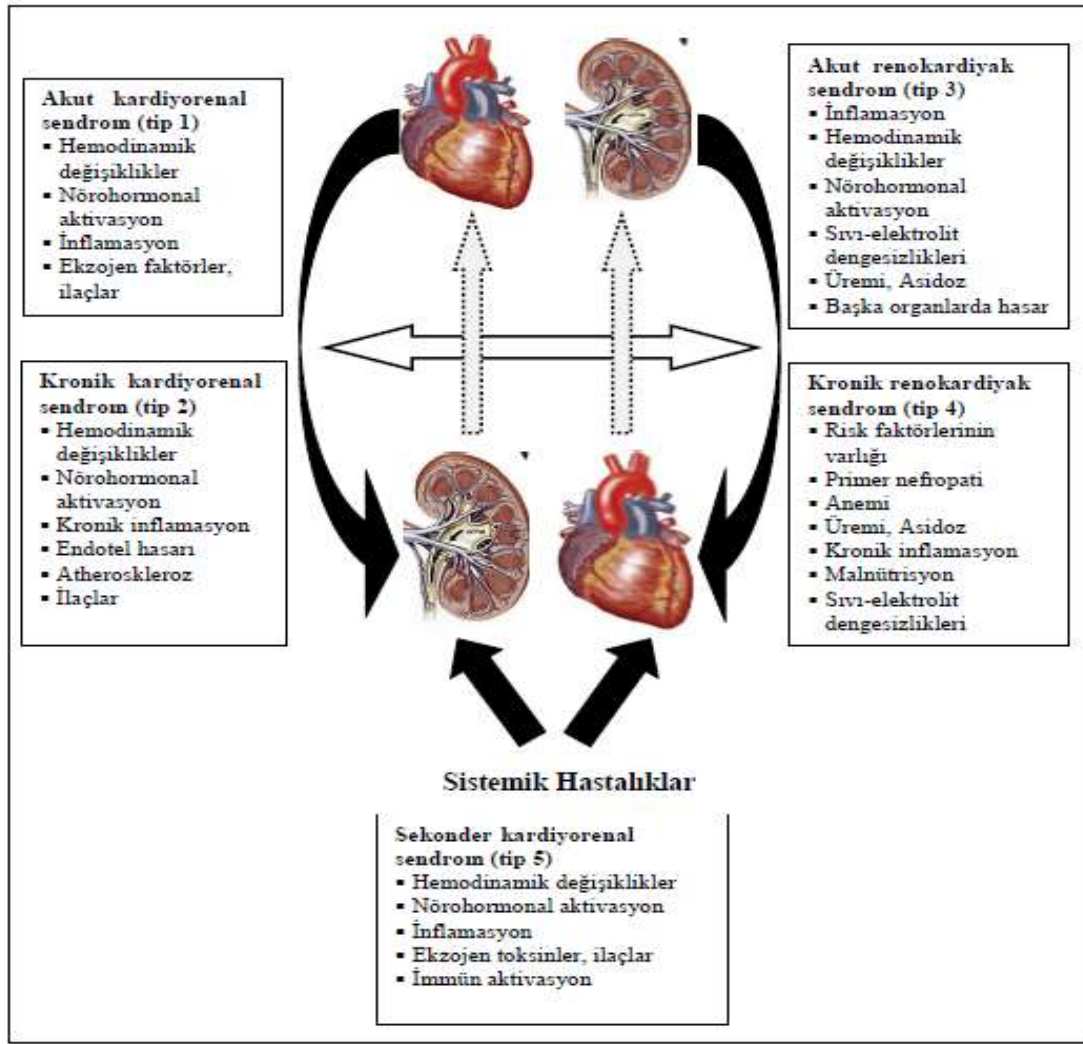
KBH a Bağlı Faktörler ve Üremi: KBH da meydana gelen anemi, anormal kalsiyum fosfor mekanizması, nutrisyonel faktörler, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri, kronik inflamasyon, kronik overhidrasyon, insülin direnci, hiperhomosisteinemi, oksidatif stres ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler; sol ventrikül hipertrofisine ve koroner ateroskleroz gelişimine sebep olarak kardiyovasküler riski artırır.^{60,61} Ayrıca üreminin kardiyak fibrozisi artırdığı, sodyum-potasyum ATPazı (Na-K ATPaz) inhibe ettiği, kardiyak kontraktiliteyi artırıp, relaksasyonu bozduğu gösterilmiştir. Üremik toksinlerin, KRS hastalarında meydana gelen diyastolik disfonksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun yanında KBH'da görülen elektrolit bozuklukları fatal aritmi riskini artırarak; oligüri sodyum ve su tutulumunu artıracak mekanizmaları provoke ederek, metabolik asidoz ise pulmoner vasokonstriksiyon yapıp sağ ventrikül afterloadunu artırarak ve kalpte negatif inotropik etki göstererek KRS oluşumuna katkıda bulunabilir.^{1,27,62}

Oksidatif Stres: Fizyolojik olarak NO – ROM (Reaktif oksijen Mediatörleri) arasında bir denge mevcuttur. KRS de ROM üretiminin artması ile bu denge bozulur. Bunun sonucunda antioksidan etki azalır ve oksidatif stres meydana gelir. Bu oksidatif stres, proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve aktivasyonunu tetikleyerek inflamatuvar sürece katkıda bulunur. Ateroskleroz gelişimini hızlandırır, negatif inotropik etki meydana getirir ve trombotik komplikasyonların gelişimine sebep olabilir.⁴⁶ Oksidatif stres ve inflamasyonun; hücrel disfonksiyon, doku hasarı ve organ yetmezliği ile sonuçlanan yolların kesişim noktası olduğu düşünülmektedir.²⁵

Hipotalamik Pituiter Stres Reaksiyonu: Hem kardiyak hem de renal hastalıklarda, özellikle akut kötüleşme dönemlerinde, hemodinamik dengenin bozulmasıyla hipotalamopituiter aks devreye girer. Sonuçta stres hormonları olan kortizol ve ADH düzeylerinin artışı, sitokin salınımına ve sodyum ve su dengesinin bozulmasına yol açar.²⁵

Epigenetik Modifikasyonlar: Epigenetik kalıtım, çok hücreli organizmalarda hücre tipleri arasındaki fenotipik farklılıklardan sorumludur. Böbrek ve kalp hastalığının fizyopatolojisi bağlamında, özellikle histon modifiye edici enzimler düzeyinde epigenetik modifikasyonlar meydana gelir. Bu modifikasyonların inflamasyonda ve KRS progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir.⁶³

Kontrregulatuvar Mekanizmaların Yetersizliği: Duvar gerilimi artışına bağlı kardiyomyozitler yüksek miktarda natriüretik peptidler üretir. Natriürez, diürez ve vazodilatasyon meydana getiren bu peptidler duvar gerilimini azaltır. İskeminin kendisi de natriüretik peptid üretimi için bir uyarıcıdır. Natriüretik peptidler glomerul ve tubullerdeki reseptörlerine bağlanıp siklik guanozin monofosfatı (CGMP'yi) aktive ederek sodyum geri emilimini azaltırlar. Ancak bu kontrregulatuvar mekanizma tip 1 KRS'de yetersiz kalmaktadır. B tipi natriüretik peptid (BNP) seviyeleri yükselmesine rağmen hastalar klinik olarak kötüleşmeye devam etmekte ve oligüri meydana gelmektedir Böbrekler de hücrel hasarı azaltmak için Nötrofil-Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) veya siderokalin gibi kontrregulatuvar proteinler üretirler. Ancak bu mekanizmalar da yetersiz kalmaktadır.¹



Şekil 1: Kardiyorenal sendrom patofizyolojisinde etkili temel mekanizmalar⁶⁴

2.1.6. KRS Oluşumunu Kolaylaştıran ve KRS yi Progrese Eden Faktörler

Hipertansiyon: Yüksek tansiyon, doğrudan kardiyak ve renal hasar yapmasının yanında sempatik nörohumoral aktivasyonu da artırır ve dekompanse KY olan hastalarda artmış böbrek yetmezliği insidansı ile ilişkilidir.⁶⁵

Diyabetes Mellitus: Diyabet, birçok mekanizma ile glomerüler disfonksiyon ve hasara katkıda bulunur. Fonksiyonel filtrasyon ünitelerinin nihai kaybına yol açar. KBH'ın ilerlemesine katkıda bulunur.⁶⁶ Ayrıca DM, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür.

Obezite ve Metabolik Sendrom: Diyabetin yokluğunda kardiyometabolik sendrom, çeşitli klinik ortamlarda 3-7 kat artmış tip 1 KRS riski ile ilişkili bulunmuştur.⁶⁷ Nondiyabetik

obez bireylerde, obezite ile ilişkili glomerulopatinin, KBH ve KRS'ye (özellikle de tip 2 ve tip 4 KRS'ye) yol açtığı bilinmektedir. Adipositler, hem kardiyak hem de böbrek hastalığının ilerlemesinde rol oynayan IL -6 ve TNF alfa gibi sitokinleri salgırlarlar.⁶⁸

Kaşeksi ve Beslenme yetersizliği: Kaşeksi ve beslenme yetersizlikleri, TNF alfa ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin artışı ile sonuçlanır ve böbrek ve kalpteki hasarın ve fibrozisin artışına katkıda bulunabilir.⁶⁹

Eritropoietin (EPO) ve Anemi: KBH ve KY olan kişilerde anemi yaygındır ve bu durum proinflamatuar sitokin artışı ile anormal renal oksidatif duruma katkıda bulunabilir. Hemoglobinin bir antioksidandır. Anemi, EPO artışını indüklemesine rağmen, KRS'li hastalarda azalmış konsantrasyonların, renal anormallikleri doğrudan alevlendirebileceğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, anemi ve azalmış EPO kombinasyonu, KRS'ye neden olan altta yatan faktörleri şiddetlendirebilir.⁷⁰

Radyolojik ve Cerrahi Prosedürler: KKY hastalarında radyolojik prosedürler sonrası gelişebilecek kontrast nefropatisi ve cerrahi işlemlere bağlı hemodinamik stres akut böbrek hasarını gelişimini tetikleyebilir.¹

İlaçlar: Bazı ilaçlar, KRS patogeneğinde rol alan yollar üzerinde etkili olarak KRS gelişimine katkıda bulunabilir. Örneğin inotropik ilaçlar nörohormonal aktivasyonu artırabilir. Yüksek doz diüretik kullanımı hipovolemiye, intravenöz (iv) dilatatörler de hipotansiyona sebep olarak renal perfüzyonu azaltabilirler.⁷¹ Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) veya siklosporin gibi nefrotoksik ilaçlar ABH gelişimini kolaylaştırabilir.

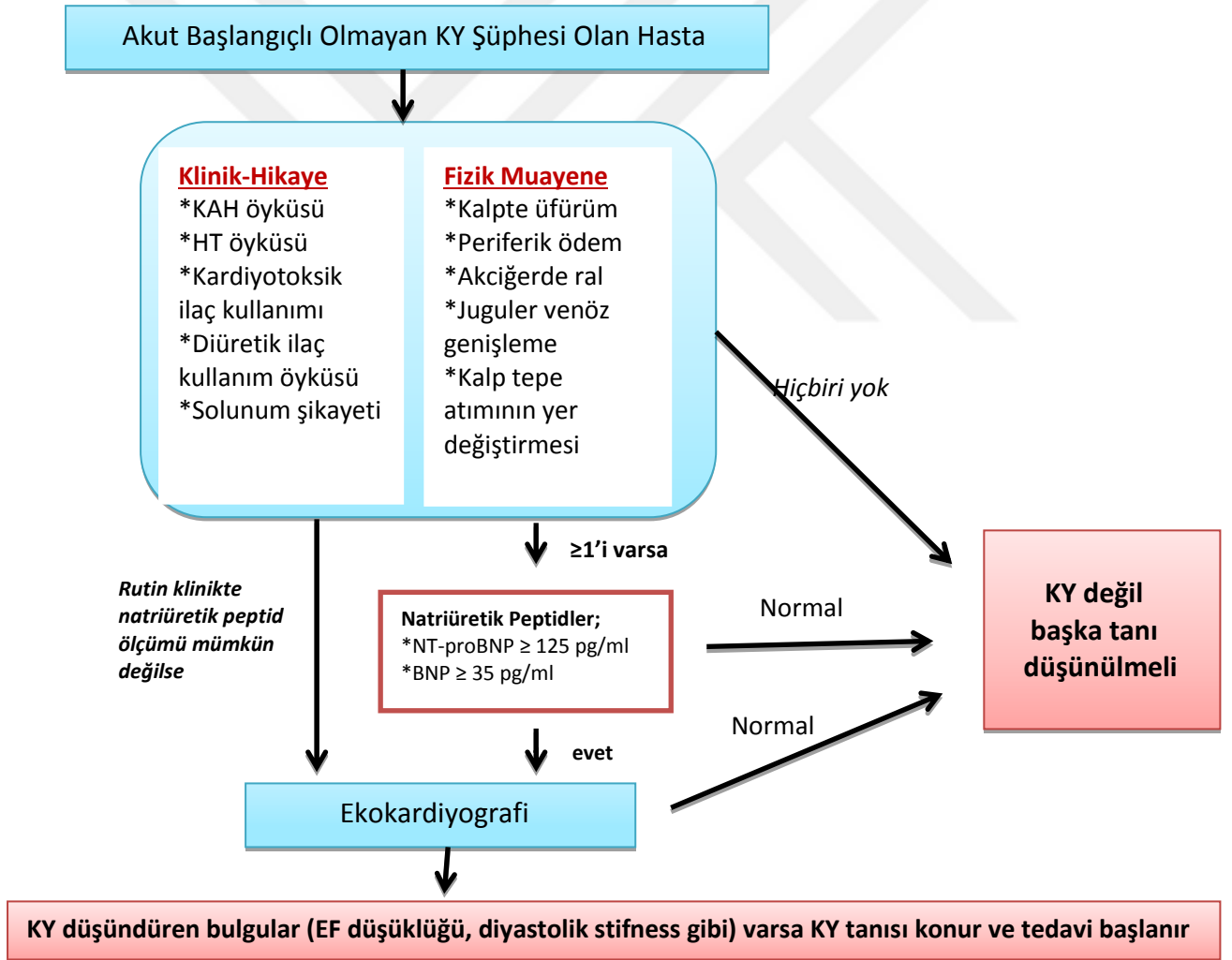
Barsaklar ve Endotoksemi: Kalp yetmezlikli ve KRS li hastalarda, barsak perfüzyonunun azalmasına ve venöz konjesyona bağlı barsak duvarı geçirgenliği artar. Bakteriyel endotoksinlerin sistemik dolaşıma translokasyonu gelişebilir. Bu olay hem sitokin aktivasyonuna hem de myosit disfonksiyonuna yol açarak kalp yetmezliğinin progresyonuna sebep olabilir.^{72,73}

Süperempoze Enfeksiyonlar: Pnömoni ve sepsis, dokularda geçirgenliği artırarak interstisyel ödem, lökostatiz, mikrotromboz oluşumuna sebep olabilir ve KRS oluşumunu kolaylaştırabilir.⁷⁴

2.1.7. KRS ye Tanısal Yaklaşım

KRS tanısı için hastada, eş zamanlı ve birbiri ile ilişkili KY tanısı ile akut veya kronik böbrek hasarı tanısı olması gerekmektedir. KRS tanı ve sınıflandırmasını doğru yapabilmek için her iki organdaki hastalığın tanısı, alanında uzman doktorlarca; anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntülemelerin detaylı değerlendirilmesi ile konulmalıdır.

KY tanısı: KY tanısı için tipik belirti ve bulgular gereklidir. KY tanısı için kullanılan belirti ve bulgular Framingham Kriterleri ile belirlenmiştir.⁷⁵ (Tablo 2) Bunun yanında B tipi natriüretik peptid düzeyleri ve ekokardiyografik bulgular tanı için önemlidir. Amerikan Kalp Birliği (ESC) klavuzuna⁷⁶ göre KY tanı algoritması Şekil 2'deki gibidir.



Şekil 2: Amerikan Kalp Birliği (ESC) klavuzuna göre Kalp Yetmezliği tanı algoritması⁷⁶

Tablo 2: Kalp yetersizliği tanısı için Framingham Kriterleri⁷⁵ *

MAJOR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1. Aralıklı (paroksizmal) gece dispnesi veya ortopne 2. Boyun venöz dolgunluğu 3. Akciğerde raller 4. Kardiyomegali 5. Akut pulmoner ödem 6. S3 galo 7. Venöz basınçta artma (16cmHO) 8. Hepatojuguler reflü 9. Tedavi ile 5 günde >4,5kg kaybetme	1. Ayak bileği ödemi 2. Gece öksürüğü 3. Rutinde dispne 4. Hepatomegali 5. Plevral effüzyon 6. Vital kapasite azalması 7. Taşikardi (>120 atım/dk)

*Kriterlerden 2 major veya 1 major ve 2 minor kriter varsa KY düşünülür.

KY tanısı doğrulandıktan sonra sol ventrikül EF ölçümüne göre; düşük EF'li KY, orta dereceli EF'li KY ve korunmuş EF'li KY diye sınıflandırma yapılmaktadır.⁷⁶ (Tablo 3).

Tablo 3: Sol ventrikül EF'ye göre KY tanı ve sınıflaması (KY belirti ve bulgularına ek olarak)⁷⁶

DÜŞÜK EF'Lİ KY (Sol Ventrikül EF) < %40	ORTA DERECE EF'Lİ KY (Sol Ventrikül EF) : %40-49	KORUNMUŞ EF'Lİ KY Sol Ventrikül EF ≥ %50
	1. Natriüretik peptid yüksekliği * 2. En az bir ek kriter a. Yapısal kalp hastalığı b. Diyastolik disfonksiyon	1. Natriüretik peptid yüksekliği * 2. En az bir ek kriter a. Yapısal kalp hastalığı b. Diyastolik disfonksiyon

*(Natriüretik peptid yüksekliği; BNP>35 pg/mL veya NT-proBNP>125 pg/mL)

KY tanısı konulan hastalarda hastalığın şiddetini belirlemek için kardiyak fonksiyonel kapasite değerlendirmesi yapılmakta, bunun için New York Kalp Cemiyeti (NYHA)'nin evrelemesi kullanılmaktadır. Buna göre hastalar 4 evreye ayrılır ;

NYHA Evre 1: Nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı olmadan normal günlük aktivitelerini yerine getirebilir. Olağan fiziksel aktivitede kısıtlanma yoktur.

NYHA Evre 2: Orta düzeyde fiziksel aktivite (örneğin birkaç basamak merdiven veya yokuş çıkmak) ile nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntı olur.

NYHA Evre 3: Hafif düzeyde fiziksel aktiviteler (örneğin düz yolda yürümek) nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya sebep olur. Dinlenme sırasında rahattır.

NYHA Evre 4: Yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı olmadan hiçbir fiziksel aktiviteyi sürdüremez. İstirahatte bile nefes darlığı görülür.

Böbrek Hasarı Tanısı: KY olan hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyonunu saptamanın yolu GFR azalmasını görmektir. GFR'yi hesaplamak için kullanılan en yaygın parametre serum kreatinin (Cr) konsantrasyonudur. Ancak yaşlı ve ileri KY olan hastalar genellikle kas kütlelerinde ve dolayısıyla kreatinin üretiminde bir azalmaya sahiptir. Bu hastalarda serum Cr normal veya hafif yüksek olmasına rağmen GFR önemli ölçüde azalabilir. Bu nedenle böbrek fonksiyonu değerlendirilirken kreatinin yerine Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) veya Cockcroft Gault yöntemi gibi yöntemlerle hesaplanmış 'tahmini GFR (eGFR)' ölçümünün kullanılması daha doğru olacaktır.⁷⁷ Ancak bu denklemlerin kullanılabilmesi için serum kreatinin konsantrasyonunun sabit olması gerekmektedir. Bu nedenle akut değişim düşünülen durumlarda kreatinine bakmak, kronik değişim düşünülen hastalarda MDRD'ye bakmak daha uygundur.

Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı için AKIN⁷⁸ (*Akut Kidney Injury Network*) ve RIFLE⁷⁹ (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*) kriterleri kullanılmaktadır. (Tablo 4) 2012 yılında KDIGO⁸⁰ (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) klavuzunda bu kriterler uyarlanarak pratiğe yönelik yeni bir evreleme yapılmıştır. (Tablo 5)

Tablo 4: Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı ve evrelemesinde kullanılan kriterler.^{78,79}

AKIN KRİTERLERİ		İdrar Çıkışı (Ortak)	RIFLE KRİTERLERİ	
Evre	Serum Cr		Sınıf	Serum Cr veya GFR
1	Başlangıca göre ≥ 0.3 mg/dl veya %0.5-1 kat artış	>6 saat boyunca <0.5 ml/kg/saat	Risk	Serum Cr x1.5 artış veya > %25 GFR azalması
2	Başlangıca göre 1-2 kat artış	>12 sa boyunca <0.5 ml/kg/saat	İnjury (Hasar)	Serum Cr x2 artış veya > %50 GFR azalması
3	Başlangıca göre >2 kat artış veya saatte en az 0.5 mg/dl'lik akut artış ile ≥ 4.0 mg/dl'ye yükselme veya renal replasman tedavisi	24 saat boyunca <0.3 ml/kg/saat veya 12 saat boyunca anüri	Failure (Yetersizlik)	Serum Cr x3 artış veya 0.5 mg/dl akut artışın görüldüğü >4 mg/dl'ye yükselme veya > %75 GFR azalması
			Loss (Kayıp)	>4 hafta persistan akut yetersizlik
			End stage renal disease (SDBY)	>3 ay böbrek yetersizliği

Tablo 5: Akut böbrek hasarı (ABH) tanı ve evrelemesi için KDIGO kriterleri.⁸⁰

KDIGO KLAVUZUNA GÖRE ABH EVRELEMESİ		
EVRE	Serum Cr	İdrar Çıkışı
Evre 1	Bazale göre 1,5-1,9 kat veya $\geq 0,3$ mg/dl artış	<0,5 ml/kg/6-12 saat
Evre 2	Bazale göre 2-2,9 kat artış	<0,5 ml/kg/ ≥ 12 saat
Evre 3	Bazale göre 3 kat artış veya Cr ≥ 4 mg/dl artış veya Renal replasman tedavisinin başlanması	<0,3 ml/kg/ ≥ 24 saat veya anüri ≥ 12 saat

Kronik böbrek hasarı (KBH) tanısı için ise; ≥ 3 ay süresince GFR'nin $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'den düşük olması ve / veya ≥ 3 ay süresince patolojik, radyolojik veya kan ve idrar kompozisyonunda bozukluklar ile gösterilen yapısal veya fonksiyonel renal bozukluk olması gerekir.⁸¹ K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) çalışma grubu KBH'nı, GFR'ye göre beş evreye ayırmıştır⁸²;

Evre 1 KBH : Normal veya artmış GFR ile böbrek hasarı; $\text{GFR} > 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 2 KBH: Hafif GFR azalması ile birlikte böbrek hasarı; $\text{GFR}: 60\text{-}89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 3 KBH: Orta derecede böbrek yetmezliği; $\text{GFR}: 30\text{-}59 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 4 KBH: Şiddetli böbrek yetmezliği; $\text{GFR}: 15\text{-}29 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Evre 5 KBH: Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY); $\text{GFR} < 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

Serum Cr artmış ve / veya eGFR azalmış olan KKY hastalarında, KY'nin indüklediği renal hasarı, altta yatan kronik böbrek hastalığından (intrinsik renal parankimal hasardan) ayırt etmek zordur ve bu konuda bir altın standart test yoktur. Bazı hastalarda hem altta yatan kronik böbrek hastalığı hem de KRS bulunur. Altta yatan böbrek hastalığını düşündüren bulgular arasında, önemli düzeyde proteinüri (genellikle 1000 mg / gün 'den fazla), hematüri ile birlikte aktif idrar sedimenti, radyolojik değerlendirmede küçük böbrekler olması yer alır. Bununla birlikte idrar tahlilinin normal olması altta yatan böbrek hastalığı olmadığını göstermez. Normal bir idrar tahlili, altta yatan böbrek hastalığı olmaksızın tipik olarak KRS'de bulunabildiği gibi, nefroskleroz ve obstrüktif nefropati gibi çeşitli böbrek hastalıklarında da görülebilir. Serum kan üre azotu / kreatinin oranı yüksekliği prerenal etyolojiyi düşündürür ve KKY nedenli böbrek hasarını destekleyebilir. İdrar sodyum konsantrasyonunun ölçülmesi de yararlı olabilir. RAAS ve sempatik overaktivasyonun ortak sonucu olarak böbrek perfuzyonu azalır ve sodyum retansiyonu gelişir. Bunun sonucunda KKY nde, 25 meq/l ' nin altında bir idrar sodyum konsantrasyonu beklenir. Ventrikül gerilimi ile salınan N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin yüksekliği de KKY'ne bağlı konjesyonu destekler. Son dönemde hem KY hem de böbrek hasarı için diagnostik ve prognostik özelliği olan biobelirteçler ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup, ilerleyen yıllarda bu biobelirteçlerle KRS tanısını koymak ve tipini belirlemek daha kolay olabilir.

2.1.8. KRS Yönetiminde Önemli Noktalar

KRS hastaları yönetimi zor hastalar olup Nefroloji ve Kardiyoloji kliniklerinin ortak takibinde olmalı, özellikle refrakter hastalardaki tedavi kararı her iki kliniğin görüşü ile şekillenmelidir.

KRS hastalarını kırılğan hastalar olarak kabul etmek gerekir. Bu da her prosedürün, ilaçtaki değişimin, yeni gelişen başka bir hastalığın ve sıvı durumundaki değişimin mevcut dengede bir tehdit oluşturabileceği ve dolayısıyla dekompanse KY ve/veya renal hasarda progresyona neden olabileceği anlamına gelir. Böbrek fonksiyonlarını korumaya yönelik yapılan tedavilerin pulmoner ve sistemik konjesyona yol açarak KY'ni kötüleştirme riski, sistemik konjesyonu azaltmak için yapılacak diüretik tedavinin de böbrek fonksiyonlarını kötüleştirme ve elektrolit bozukluğu riski vardır. Bunun için tedavi dikkatli planlanmalı, kalp ve böbrek fonksiyonları sık izlenmelidir. Ayrıca KRS hastalarında verilen renal yolla atılan tüm ilaçlar uygun renal dozda kullanılmalıdır.

Henüz SDBY gelişmemiş KRS hastalarında, doğrudan renal hasara neden olan NSAİİ ve kontrast ajanlar gibi nefrotoksik maddelerin kullanımından kaçınılmalıdır. Tüm KRS hastalarında hipotansiyon, hipertansiyon, uzun süreli elektrolit bozukluğu, asit baz bozukluğu gibi durumlardan kaçınılmalı, varsa tedavi edilmelidir. Konjesyonu olan hastalarda sodyum ve sıvı kısıtlamasına dikkat edilmesi elzemdir. Diyet uyumu olmayan hastalar için diyetisyen ve psikiyatrist/psikolog desteği alınması faydalı olabilir. Bunun yanında hastaların hidrasyon ve renal fonksiyon durumunu gösteren bir parametre olarak ödem ve vücut ağırlığı takibi yapılması KRS yönetiminde oldukça önemlidir.

Başta ACEi/ARB grubu ilaçlar olmak üzere, KKY hastalarında mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış olan ilaçların kullanımını ile hasta sağkalımı uzatılabilir. Koroner hastalığı olan hiperlipidemik hastalarda statin tedavisinin önemi bilinmektedir. Bunun yanında anemisi olan KBH hastalarında aneminin tedavisi ve endikasyonu varsa eritropoietin (EPO) kullanımı kardiyak fonksiyonları koruyup fonksiyonel kapasiteyi artıracaktır.

2.1.9. KRS de Medikal Tedavi Seçenekleri

Herhangi bir KRS tipini doğrudan tedavi etmek için kesin öneriler mevcut değildir. Tedavi hastanın bireysel özelliklerine göre planlanmalı, ilaç yan etkilerine dikkat edilmeli, gereğinde kombine tedaviler kullanılmalıdır. Hastanın volüm durumu, kliniği ve tedaviye verdiği klinik yanıt yakından takip edilerek tedavisi düzenlenmelidir.

2.1.9.1. RAAS Blokajı Yapan İlaçlar

RAAS blokerleri olarak bilinen ACEi/ARB grubu ilaçlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılır. Bu ilaçların renoprotektif etkilerinin yanında sol ventrikül remodellinginin stabilizasyonu, KY'ne bağlı semptomlarda düzelme, hastane yatışları ve mortaliteyi azaltma yönünde olumlu etkileri vardır.⁸³ KBH hastalarında kan basıncı etkisinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozisi azalttıkları kanıtlanmıştır.⁸⁴

ACEi ve ARB'nin böbreklerde başlangıçtaki hemodinamik etkisi, efferent arteriolü dilate ederek glomerüler filtrasyon basıncını azaltmaktır. Glomerüler filtrasyon basıncı yüksekliği, proteinüri ve glomerüler hasarı artırdığından bu basıncın azalması birçok hastada istenen bir etkidir. Bununla birlikte, filtrasyon basıncının azaltılması, GFR'de azalmaya neden olabilir ve böbrek perfüzyon bozukluğu olan hastalarda ciddi böbrek yetmezliği gelişmesine sebep olabilir. Bu nedenle, RAAS blokajı yapılan hastalarda böbrek fonksiyonunun dikkatli takibi gerekmektedir. Azalan glomerüler filtrasyon basıncı ve artmış renal perfüzyon kombinasyonu, KBH hastalarında RAAS bloke edici ilaçların renoprotektif etkisinin hemodinamik açıklamasıdır.⁸⁵ Renal kan akımının iyileşmesi, KRS hastalarında hipoksinin sebep olduğu tübüler hasarı azaltır. ACEi alanlarda kreatinin seviyesinde, 2 ay içinde stabilize olan, % 30'a kadarki bir artış, böbrek fonksiyonunun uzun süreli korunması ile ilişkilidir.⁸⁶ Kreatinin düzeylerinin %30'dan fazla artması durumunda, dehidratasyon, hipotansiyon veya renal vasküler hastalık nedeniyle düşük renal perfüzyon olabileceğinden şüphelenilmelidir ve böbrek kan akışını optimize etmek için çaba gösterilmelidir.⁸⁷

RAAS blokerleri KRS patogenezindeki nörohormonal aktivasyonu inhibe ederler. Böbrek hastalarını, bu ilaçlarla tedavi ederken, hastanın otoregülasyon mekanizmalarına müdahale etmenin, onları akut kötüleşen böbrek fonksiyonlarına karşı savunmasız hale getirdiği unutulmamalıdır. Renal kan akımı dehidratasyon, hipotansiyon ve nörohormonal

aktivasyondan etkilenir. Hastaların, dehidratasyon veya başka ciddi hastalıklar yaşadıklarında tedaviyi azaltmaları veya kesmeleri konusunda bilgilendirilmeleri, sonrasında hekim tarafından böbrek fonksiyonları takip edilip, düzeldiği görüldükten sonra tedavinin tekrar başlatılması önerilmektedir.⁸⁸

ACEi esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. Evre 4 ve 5 KBH'lı hastalarda ACEi dozunun yarıya indirilmesi veya diyaliz hastalarında iki günde bir verilmesi önerilir.⁸⁹ Ancak, ARB temel olarak karaciğerde metabolize edilir ve doz ayarına gerek yoktur. Bunun yanında, bu iki ilaç rejiminin böbrek hastalarındaki hemodinamik etkileri benzerdir.⁹⁰ RAAS sisteminin çift blokajının etkileri hem böbrek hastalarında hem de kardiyovasküler hastalarda araştırılmış olup belirli bir fayda bulunamamıştır. Aksine advers olaylarda, yani hiperkalemi ve GFR'deki düşüş riskinde artış saptanmıştır.⁹¹

KY hastalarında renal disfonksiyon sebebiyle ACEi kesilen hastaların mortalitesi, ilacın kesilmediği hastalara göre belirgin olarak yüksektir.⁹² Bu nedenle dirençli hiperkalemi ve uzamış renal disfonksiyon olmadığı müddetçe ilaç kesilmemelidir. Bunun yanında ACEi'ne karşı beklenmedik intoleransı olan hastalarda renal arter stenozunun dışlanması gerekir. İlacın kesilmesine neden olabilecek renal disfonksiyon gelişmemesi için ise ACE inhibitörleri düşük dozda başlanılmalı, dehidratasyondan ve NSAİİ gibi ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.⁹³

2.1.9.2. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Spirolakton ve eplerenon, tedavi rehberlerinin semptomatik KY tedavisinde önerdiği steroidal mineralokortikoid reseptör antagonistleridir (MRA). Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (RALES)⁹⁴ ile, ileri evre KY hastalarında (EF<0%35) düşük doz spironolaktonun tüm nedenlere bağlı mortalite ve hospitalizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Daha sonra eplerenonun, KY ile komplike olan miyokard infarktüsü sonrasında sağkalımı artırdığı bulunmuştur.⁹⁵ Ancak renal disfonksiyonlu hastaların çalışmalara alınmamış olması ve tedaviye bağlı advers etkilerin (hiperkalemi ve GFR de azalma) klinik çalışmalarda bildirilenlerden daha yaygın görülmesi, ilacın özellikle ileri evre böbrek hastalarında kullanımının güvenilirliği ile ilgili endişeler meydana getirmiştir.^{96,97} Hiperaldosteronizm sadece kalpte değil böbreklerde de inflamasyon ve fibrozise katkıda bulunduğundan MRA'nın renal fonksiyonları da koruma potansiyeli vardır. KBH hastaları tedaviyi tolere ederse, spironolaktonun mutlak yararının, GFR'si azalmış olan hastalarda

daha fazla olabileceği, bu nedenle, spironolakton ile tedavi edilen ileri KY hastalarında başlangıçtaki GFR düşüşünün bir dereceye kadar tolere edilmesi gerektiği, çünkü ilacın olumlu etkisi ortaya çıktıkça, kötüleşen böbrek fonksiyonlarının düzelebileceği şeklinde yorumlar mevcuttur.⁹⁸ Temkinli yaklaşılarak EGFR <30 ml / dak / 1.73 m2 olan hastalarda eplerenon verilmemesi, Evre 4 ve 5 KBH'lı hastalarda ise MKA dozunun yarıya indirilmesi veya diyaliz hastalarında iki günde bir verilerek tedaviye başlanması önerilir.⁸⁹

Finerenon, mineralokortikoid reseptörleri için spironolaktona göre daha yüksek seçiciliğe ve eplerenona göre daha güçlü bağlanma afinitesine sahip yeni bir nonsteroidal MRA'dır ve kalp ve böbrek dokusu arasında daha dengeli bir dağılım gösterir. Ratlarda yapılan bir çalışmada finerenonun, kardiyak ve renal hipertrofiyi, proteinüriyi ve BNP'yi azaltma etkisi eplerenondan daha üstün bulunmuştur. İnsanlardaki faz 2a çalışmasında; spironolakton ile karşılaştırılmış; finerenonda hiperkalemi ve GFR deki düşüş gibi advers olayların spironolaktondan daha az olduğu belirtilmiştir. Faz 2b çalışmasında ise eplerenon ile karşılaştırılmış; BNP de düşüş saptanmış ancak bu düşüş eplerenon ile benzer bulunmuştur. Bu ilacın etkisinin ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.⁹⁹

Sonuç olarak MRA, KRS tedavisinde faydalı ancak advers etki riski yüksek ve GFR çok düşük hastalarda etkisi tam bilinmeyen ilaçlardır. Bu nedenle özellikle ACEi ile birlikte kullanılan hastalarda, diyabetiklerde ve ileri KBH lı hastalarda, advers etkiler açısından yakından takip edilmesi gerekmektedir.

2.1.9.3. Beta Blokerler

Beta bloker tedavisi, konjestif kalp yetmezliği ve/veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda sempatik sinir sistemini bloke etmede önemli bir role sahiptir. KY'inde ve MI sonrası mortaliteyi azaltan bu ilaçlar genel olarak böbrek fonksiyonuna nötr etkili olarak kabul edilir. Bir çalışmada KBH'da beta bloker kullanımının kardiyak riski azalttığı bulunmuştur.¹⁰⁰ Diyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda beta bloker kullanımının kardiyovasküler ölümleri ve tüm nedenli ölümleri azalttığı saptanmıştır.^{101,102}

Bu ilaçların Tip 1 KRS de hemodinamik stabilizasyon sağlanıncaya kadar kullanılmamaları daha uygundur. Atenolol, satolol ve nadolol böbreklerden atıldığı için, renal fonksiyonları önemli oranda azalmış Tip 2 KRS hastalarında kullanımından kaçınmak gerekir. Bununla birlikte stabil hastalarda düşük dozla başlayıp dikkatle titre edilerek ve yakın takiple kullanılabilir. Ayrıca, KY olan hastalarda iskemik kalp hastalığını

tedavi etmek ve hızlı atriyal fibrilasyon(AF)da kalp atım hızını azaltmak için de beta blokerler kullanılabilir. Böyle durumlarda metoprolol KBH'lı hastalarda kullanılabilir güvenli bir farmakokinetik profile sahiptir.¹⁰³

2.1.9.4. Renin İnhibitörleri (Aliskiren)

Uzun süre ACEi/ARB tedavisi alan hastalarda böbreklerde renini baskılayan negatif feedback ortadan kalkar. Bu, AT II reaktivasyonuna veya RAAS/aldosteron kaçışına yol açar. Genel olarak RAAS kaçışı, AT II ve aldosteron düzeylerinin artmasına neden olabilir, böylece RAAS blokajının klinik yararını azaltır ve hayvan modellerinde hedef organ hasarı ile sonuçlanır. Renin inhibisyonu ile bu kaçış ortadan kaldırılır. Aliskiren, bir renin inhibitörü olup, ACEi veya ARB tedavisi sırasında AT II reaktivasyonu ve RAAS / aldosteron kaçışını azaltmıştır ve güvenlidir. Aynı zamanda diüretikler, ACEi/ARB'ler ve onların kombinasyonlarından daha fazla kan basıncı düşürücü etki göstermiştir. Bununla birlikte mortaliteyi azaltmaz. Bir çalışmada, Aliskiren tedavisi kardiyorenal birleşik sonlanım noktasını iyileştirmemiş, hiperkalemi ve hipotansiyon insidansında artışa neden olmuştur. Bu nedenle HT ve DM veya en azından orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aliskiren ve ACEi/ARB tedavisi kombine edilmemelidir.¹⁰⁴

2.1.9.5. Vazodilatatörler

Vazoaktif ilaçlar, akut KKY temelinde mevcut olan hemodinamik preload-afterload uyumsuzluğunu iyileştirmek için en önemli tedavi alternatifleridir (ural at all) Bu ilaçlar, ventriküler dolum basınçlarını ve CVP'yi hızla azaltabilir ve myokardiyal oksijen tüketimini düşürebilirler. Nitrogliserin ve nitroprussid gibi nitrovazodilatörlerin ya da nesiritid gibi natriüretik vazodilatatörlerin, özellikle kan basıncını düşürmeyen düşük dozlarda kullanıldığında, böbrek fonksiyonuna daha az zararlı oldukları gösterilmiştir.¹⁰⁵ Böbrek yetmezliği, vazodilatör ilaçların kullanımı için kontrendikasyon değildir.⁹³

Nitrogliserin: Bir NO donörüdür ve ADKY de pulmoner konjesyona bağlı semptomların geriletilmesi ve hemodinaminin düzeltilmesinde kullanılan iv bir vazodilatördür. Düşük dozlarda venülleri dilate edip kardiyak dolum basıncı ve myokardın oksijen ihtiyacını azaltırken; yüksek dozlarda afterloadu azaltıp CO'u artırır. Hipotansiyon ve nitrat toleransı, ilacın uygulanmasında sınırlayıcı faktörlerdir. Bu nedenle sistemik kan basıncına göre sık doz titrasyonu yapmak gereklidir. Venöz basıncın azalması, transrenal perfüzyon basıncının azaltılmasında yararlı olabilir. Klinik tecrübeler kullanımını destekler

nitelikte olsa da iv nitrogliserinin, böbrek fonksiyonu veya sağkalımı üzerinde uzun süreli yararları olup olmadığına dair randomize kontrollü çalışmalar yoktur.^{105,106}

Sodyum Nitroprussid: CGMP üzerinden etki ederek vasküler düz kasları gevşetir. Hem arteriel hem de venöz vazodilatasyon yapar. ADKY'de geniş çapta araştırılmamıştır ancak nitrogliserin gibi hipotansif olmayan preload ve afterloadu artmış, venöz ve pulmoner konjesyonlu hastalarda kullanılabilir. Nitrovazodilatör tedavisinin süresi 24-48 saattir. Bu sürenin ötesinde, nitrogliserine karşı taşifilaksi veya tolerans ya da nitroprusside bağlı tiyosiyanat toksisitesi meydana gelebilir.¹⁰⁷ Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda, tiyosiyanat toksisitesi nedeniyle sodyum nitroprussid kullanımını riskli olarak görülmekteydi. Ancak içerisinde renal yetmezlikli hastaların da olduğu bir grup ADKY hastasında yapılan bir çalışmada bu ilacın kullanımını ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir.¹⁰⁸

Natriüretik Peptidler (Nesiritid) : Rekombinant insan B tipi natriüretik peptid olan nesiritid; venöz, arteriyel ve koroner vazodilatasyon yapar. Kan basıncını, preload-afterloadu, sistemik ve pulmoner vasküler direnci azaltır. İnotropik etki olmaksızın kalp debisini artırır. Bu hemodinamik etkilere natriürez ve diürez eşlik eder.¹⁰⁹ Klinik çalışmalar nesiritid in hemodinamik ve semptomatik iyileşme sağladığını kanıtlamıştır. Kardiyorenal disfonksiyonlu hastalarda nesiritidin renal etkilerini inceleyen bir çalışmada ise nesiritidin glomerüler filtrasyon hızı, renal plazma akışı, idrar çıkışı ve sodyum atılımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Nesiritid, kötüleşen böbrek fonksiyonu olan kalp yetmezliği hastalarında semptom iyileşmesine yol açabilir, ancak böbrek fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur.^{109,110}

2.1.9.6. İnotropik Ajanlar

KRS da pozitif inotropik ajanların (dopamin, dobutamin, milrinon ve levosimendan) kullanımını tartışmalıdır. Bu ilaçlar, kardiyak outputu ve renal kan akımını artırır, sağ ventrikül outputunu iyileştirir ve böylece sistemik konjesyonu azaltırlar. Bu hemodinamik etkiler, renal perfüzyonu ve diüretiklere yanıtı iyileştirebilir. Ancak ilaçların güvenliğiyle ilgili kaygılardan dolayı, ADKY'li hastalarda rutin kullanımları önerilmez. Yalnızca kısa süreli ve yakın takip altında verilmelidirler.¹¹¹ Bu ajanlar, yalnızca ciddi CO düşüklüğü olan ve ciddi hipotansiyondan dolayı vazodilatör tedavinin verilemediği kardiyojenik şok tedavisinde, özellikle diüretik direncinin üstesinden gelinemediğinde organ perfüzyonunu sağlamak için verilebilirler.¹¹²

Akut ve kronik KY hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, inotropik ilaçların plasebo ve vazodilatörler ile karşılaştırıldığında mortalite riski ve kardiyak yan etkilerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak milrinon ile ilgili randomize bir klinik çalışma, milrinonun sağkalımı veya hastaneye yatış oranını artırmadığını, ancak hipotansiyon ve aritmiyi artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte bu çalışmada, ilacın renal fonksiyonlar üzerine etkisi belirtilmemiştir.¹¹³

Levosimendan, 10 yıldan fazladır ADKY tedavisinde kullanılan vazodilatör etkiye sahip bir inotropdur. Diğer inotropların aksine, beta adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak etki eder. Proinflamatuvar sitokinleri ve BNP yi azalttığı ve renal perfüzyonda düzelmeye sağlayabildiği gösterilmiştir. Levosimendan'ın KY indeki renal etkisine dair çoğu çalışmada, böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür. Bir çalışmada ise renal fonksiyonlarda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak KRS'nin tedavisinde bu ilacın kullanımını ile ilgili yeterli veri yoktur.^{53,103}

2.1.9.7. Digoksin

Digoksin, Na-K ATPaz pompasını inhibe ederek dolaylı olarak hücre içi kalsiyumu artırır. Myosit kontraksiyonunu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırırken pulmoner arter kama basıncını düşürür. Ayrıca düşük dozda nörohormonal düzenleyici rolü vardır. Optimal konvansiyonel tedaviye rağmen semptomatik olan düşük EF'lu KY hastalarında endikedir. Pozitif inotropik etkinin yanında bradikardik etkisi de bulunmasından dolayı özellikle KY'ne eşlik eden AF varlığında tercih edilmektedir. Digital Müdahale Grubunun yaptığı çalışmaya göre digoksin, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonu azaltmakla beraber mortalite üzerine etkisizdir. Çoğunluğu böbrekten değişmeden atıldığından ve terapötik aralığı dar olduğundan renal fonksiyonları bozuk hastalarda intoksikasyon riskine karşı çok dikkatli kullanılmalıdır.^{109, 114}

2.1.9.8. Vazopresin V2 Reseptör Agonistleri (Tolvaptan)

Tolvaptan, distal nefron üzerine etki eden ve elektrolitsiz su kaybına neden olan seçici bir vazopressin V2-reseptör antagonistidir. Bir çalışmada, standart tedaviye ek olarak ADKY'li hastalara tolvaptan veya plasebo verildi. Serum kreatinin düzeyi > 3.5 mg/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmanın sonucunda Tolvaptanın, KY ve renal fonksiyon üzerinde önemli yan etkiler göstermeksizin, KY'nin ve hiponatreminin pek çok semptomunu azalttığı görüldü. Ancak mortalite ya da hastaneye yatış oranı açısından

önemli bir faydası görülmedi. Tolvaptan, ADKY, volüm aşırı yüklenmesi ve şiddetli hiponatreminin kısa süreli tedavisi için kullanılabilir.^{111,115}

2.1.9.9. İvabradin

Selektif sinüs düğümü inhibitörü olan İvabradin, kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış riskini ve düşük EF'lu KY olan hastalarda KY'den ölüm riskini azaltır.¹¹⁶ Ancak ilgili çalışmalarda bir renal alt grup analizi yayınlanmamıştır. İvabradin farmakolojik etkisi göz önüne alındığında, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olması muhtemel değildir. Yalnızca %20 si böbrekten atıldığından, böbrek hasarı olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Ancak kreatinin klirensi <15 ml/dak olan hastalarda kullanımına dair veri yoktur.⁸⁹

2.1.9.10. Adenozin A1 Reseptör Antagonistleri (Rolofilin)

Rolofilin, KKY hastalarında GFR'yi koruyup, sodyum atılımını artırabilir ve diüretik yanıtı iyileştirmeye yardımcı olur. Adenozinin olumsuz etkilerini bloke ederek, GFR'yi artırır ve aynı zamanda glomerüler afferent vazokonstriksiyon ve tübüler reabsorpsiyonu bloke ederek diüreti destekler. En önemlisi, tübüloglomeruler feedbacki bloke ederek, glomerüler ve tübüler sistem arasındaki iletişimi koparır. Böylece, diüretik tedavisinde olanın aksine, glomerüler sistem tübüler sistemi kompanse edemez. Böbrek fonksiyonu ve hacim durumunun iyileştirilmesi ile birlikte, diüretik yanıtta bir iyileşme olur. Ayrıca, seçici A1 reseptörü blokajı yaptığından A2 aktivitesi korunur ve vazodilatasyon yoluyla renal kan akımı desteklenebilir, ABH'na katkıda bulunabilen renal iskemi önlenir.¹¹⁷

2.1.9.11. Serelaksin

Serelaksin, insan relaksin-2'nin rekombinant bir formudur. Hamilelik sırasında artar ve annenin fizyolojik durumuna ve böbrek adaptasyonlarına aracılık eder. Organ hasarına karşı potansiyel koruyucu etkilere sahip olan, doğal olarak ortaya çıkan bir peptid hormonudur. Diğer taraftan serelaksin, fonksiyonel bir endotelin-1 antagonistidir. Bu biyolojik etkiler, serelaksin, ADKY'de kullanılabilecek ideal bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, bu tedavi ile kısa süreli dispne skorlarında ve 180 günlük mortalitede iyileşme saptandı ancak, mortalitede iyileşme saptanmadı. Serelaksin umut vadeci bir tedavi olmakla birlikte, KRS'de kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.^{53,118}

2.1.9.12. Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitorü (ARNI) (Sakubitril)

Neprilisin, atrial natriüretik peptid (ANP), BNP, bradikinin, P maddesi ve adrenomedulin dahil olmak üzere bir dizi vazodilatator peptidin yıkımını katalize eden nötr bir endopeptidazdır ve AT II'nin yıkımına katkıda bulunur. Vazokonstrüksiyon, sodyum retansiyonu ve maladaptif remodellinge yol açan nörohormonal aktivasyonu engelleyen bir enzimdir. Neprilisin inhibisyonu, KRS tedavisinde kullanılabilir, KY ve böbrek hastalığının gelişimini veya ilerlemesini geciktirmek için umut vadeden potansiyel bir terapötik stratejidir. Bununla birlikte, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve neprilisin bir arada inhibisyonu ile ilgili bir çalışma, ciddi anjiyoödem insidansından dolayı sonlandırılmıştır. Bu olumsuz etki riskini en aza indirmek için, bir neprilisin inhibitörü ön ilacı (kesübitat) bir ARB ilaç (valsartan) ile birleştirerek LCZ696 geliştirilmiştir. LCZ696 ile enalaprilin karşılaştırıldığı bir çalışma 27 aylık takipten sonra KY için hastaneye yatış, kardiyovasküler nedenlerden ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalitede LCZ696'nın ciddi azalma sağlayarak enalaprilinle eşit üstünlük sağladığının görülmesiyle sonlandırıldı. LCZ696, enalapril ile karşılaştırıldığında, semptomatik hipotansiyon insidansını ve ciddi olmayan anjiyoödem artırdığı, ancak serum kreatininin ≥ 2.5 mg/dl olarak tanımlanan böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı görüldü.¹¹⁹

2.1.9.13. Diüretikler ve Diüretik Direnci

Diüretik ajanlar, KRS yönetiminde uzun zamandır kullanılan, köşetaşı tedavilerdir. Bununla birlikte, bu ilaçların yararlı rolünü ortaya koyan sınırlı sayıda klinik çalışma vardır. Diüretik alan hastalarda tedavi yönetimi, sınırlı kötüleştiren böbrek fonksiyonları ve direnç gelişimi nedeniyle komplike bir hal almaktadır. Loop, tiazid ve potasyum tutucu diüretik ajanlar, uygulamadan yaklaşık 20 dakika sonra diürez ve natriürezise neden olur ve bu nedenle hızlı ve etkili semptomatik rahatlama sağlarlar. Bunun yanında, uzun süreli zararlı kardiyovasküler etkilere neden olma gibi dezavantajları yoktur. Ancak, kullanımları bazı istenmeyen sonuçlara yol açar. Elektrolit imbalanslarını kötüleştirir, efektif dolaşan volümde azalmaya yol açar, nörohormonal sistemi aktive eder ve sol ventrikülün işlevini dolaylı olarak bozarlar. Sistemik vasküler direnci, plazma renin düzeyini, aldosteron aktivitesini ve norepinefrin, arjinin vazopressin gibi nörohormonların plazma seviyelerini yükseltirler. Tüm bu mekanizmalar aracılığıyla, böbrek fonksiyon bozukluğunu tetikleyerek mortalite riskini artırır.^{103,120}

Diüretik kullanımının hedefi interstisyumdan intravasküler kompartmana yeniden doluşa izin verecek bir hızda ekstrasellüler sıvı volümünü azaltmak olmalıdır. Bu amaçla loop diüretikleri (furosemid) tiazidlere tercih edilen ajanlardır, çünkü tiazidlerin böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda etkinlikleri sınırlıdır.¹⁰³

Bir refrakter KY olgusunda optimum diüretik dozuna karar verirken, bazı faktörleri göz önünde bulundurmak gereklidir. İlk olarak, bir tek etkin doz belirlenmelidir. Diüretiklerin düzgün bir doz yanıtı eğrisine sahip olmadığını hatırlamak önemlidir. İlaç atılımının bir eşik oranı elde edilinceye kadar natriürez oluşmaz. Yani, aynı terapötik etkiyi sağlamak için daha yüksek bir doz gerekebilir.¹²¹ Bu nedenle, 20 mg furosemide yanıt vermeyen bir hasta bu eşiği geçemiyorsa, günde iki kez aynı dozu vermek yerine doz 40 mg'a çıkarılmalıdır. Ayrıca “kuru ağırlık” elde etmek için gerekli olan minimum doz kullanılmalıdır. İkincisi, hasta günlük sodyum alımını azaltmaya teşvik edilmelidir, çünkü yüksek sodyum, yeterli diürece ulaşılsa bile, net sıvı kaybını önleyebilir. Üçüncüsü, bağırsak perfüzyonunun azalması, bağırsak hareketliliğinin azalması ve bağırsak mukozası ödemeine bağlı olarak zayıf oral biyoyararlanımı önlemek için başlangıçta iv diüretik tedaviye ihtiyaç duyulabileceği akılda tutulmalıdır. Dördüncüsü, özellikle vazodilatör ilaç kullanan, sistolik disfonksiyonu olan ve kardiyak preloadu azalmış hastalarda hipotansiyon riskinin artacağından, renal perfüzyonu bozabilecek olan hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Beşincisi, agresif diüretik tedavinin diüretiğin indüklediği hipovolemiye yol açarak renal hasarı artırabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple agresif diürezdense, progresif ve kademeli diürez yapılmalıdır. Son olarak, ototoksiteden korunulmalı, bu amaçla yüksek doz iv furosemid verilirken yavaş olarak (30-60 dk) verilmelidir.^{122,123}

Diüretik Direnci: Diüretik direnci, maksimum dozda diüretik verilmesine rağmen konjesyonda istenen azalmanın gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. KRS hastalarında diüretik direnci oldukça sıktır ve bu sorunun üstesinden gelmek KRS yönetiminin önemli bir parçasıdır. Diyet uyumsuzluğu (aşırı tuz tüketimi) ya da tedavinin uygun dozda verilmemesi diüretik direnciyle karışacak bir klinik tablo oluşturabileceğinden, bu durumların dışlanması önemlidir. Birçok mekanizma, KRS hastalarında diüretik direnci gelişimine katkı sağlayabilir.

İntestinal ödeme yada barsak perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak diüretiklerin oral biyoyararlanımı azalabilir. Beraberinde NSAİİ kullanımı, vazodilatörlerin ve natriüretik

prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek direnç gelişimine sebep olabilir. KRS’de renal perfüzyonun azalması ve diüretiklerin idrara ekskresyonunun azalması dirençten sorumlu olabilir.^{120,122}

Bazı hastalarda, tübüler sıvıda diüretik konsantrasyonu belli bir terapötik seviyenin altına düştüğünde, bir sonraki diüretik dozunu alana kadar süren, rebound bir etki oluşur ve postdiüretik sodyum retansiyonu meydana gelir. Bu doz ve frekansı artırmaya sebep olabilir.

Diüretik farmakokinetikleri KRS’de belirgin şekilde sınırlandırılmıştır. MRA dışındaki tüm diüretikler renal tübüllerin luminal tarafındaki hedefler üzerinde etkilidirler, fakat proteinlere yüksek oranda bağlanırlar ve dolayısıyla glomerullerde filtre olmazlar. Diüretikler, organik anyon ve katyon taşıyıcıları aracılığıyla proksimal tübül içine sekrete olurlar. Renal disfonksiyonda, çeşitli üremik toksinler vücutta birikir ve bu taşıyıcılar aracılığıyla proksimal tübül içine sekrete olmak için, diüretiklerle yarışırırlar.

Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, tübüler sodyum ve su tutulumunun artmasına ve böylece diüretik cevabın körleştirilmesine yol açar.^{112,124}

Bir diğer mekanizma, uzun süreli diüretik uygulamasının azalmış natriüretik yanıt ile sonuçlandığı “frenleme fenomeni” dir. Loop diüretikler, henlenin kalın çıkan kolunda sodyum Emilimini engeller. Bu, karşı akım değişim mekanizmasını bozar ve renal meduler interstisyel ozmolariteyi azaltarak su Emilimini önler. Bununla birlikte, özellikle oral sodyum alımı kısıtlanmadığında, rezorbe olmamış sodyum, sodyum-klorid kotransporterleri ve distal nefrondaki epitelyal sodyum kanalı tarafından reabsorbe edilir, böylece diüretik etki küntleşebilir. Distal tübüler epitelyal hipertrofi ve hiperfonksiyon gelişiminin bunda etkisi olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid), proksimal tüpten sodyum Emilimini azaltır, ancak bu sodyumun çoğu daha sonra distal olarak emilir. Dolayısıyla diüretik etkisinde bir azalma meydana gelir. Sayılan tüm bu mekanizmalar, diüretik direncinde etkili olabilir.¹¹²

Diretik direnci gelişen hastalarda; diüretiğin infüzyonla verilmesi, diüretiklerin kombine edilmesi, oral loop diüretiğin değiştirilmesi, diüretiğin albümin, hipertonic salin veya düşük doz dopamin ile birlikte verilmesi gibi yöntemler kullanılarak diüretik direncinin

üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemlerle de çözüm sağlanamadığında ultrafiltrasyon tedavileri düşünülmektedir.^{120,125}

2.1.10. KRS’de Ultrafiltrasyon Tedavisi

KKY ve KRS hastalarında hastane başvurularının en sık sebebi, pulmoner ve sistemik konjesyona bağlı gelişen nefes darlığıdır.¹²⁶ Bu nedenle KRS hastalarında sıvı dengesinin sağlanması tedavinin en önemli basamağıdır. Diüretikler uzun yıllardır bu amaçla kullanılmakta olup kardiyak ve renal disfonksiyonun ilerlemesi, advers etkiler ve direnç gelişimi nedeniyle bu tedavinin yetersiz kaldığı pek çok hasta olmaktadır. Bu hastalarda, vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılarak övoleminin sağlanması için alternatif tedavilere ihtiyaç duyulur. Ekstrakorporeal ve peritoneal ultrafiltrasyon (UF), bu hastalarda uygulanabilecek yöntemdir.

UF, yarı-geçirgen bir zar boyunca, transmembran basınç gradiyentine yanıt olarak, dolaşım sisteminden sıvı ve molekül ağırlığı 20 kDa’dan az olan küçük solütleri uzaklaştırmayı sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, vücut sıvısını azalttığı gibi, pulmoner arter kama basıncını ve sağ atrium basıncını azaltır. Kardiyak output ve atım volümü genelde ya değişmez ya da hafifçe artabilir.¹²⁷ UF aynı zamanda miyokardı deprese eden faktörlerin uzaklaştırılması yoluyla da olumlu etkiler gösterebilir.

UF’nin, diüretiklere göre bazı avantajları bulunmaktadır. Birincisi, ultrafiltrat izotoniktir ve izonatriktir, oysa loop diüretiği ile idrar çıkışı hipotoniktir ve bu nedenle UF, eşdeğer hacim kaybında diüretikten daha fazla sodyum uzaklaştırılmasını sağlar.¹²⁸ İkincisi, ultrafiltrasyon sırasında proinflamatuvar sitokinlerin veya sodyum tutucu vazokonstriktif ajanların ortadan kaldırılması, teorik olarak idrar çıkışı veya diüretik yanıtında iyileşmeye yol açar.^{129,130} Üçüncüsü, daha hızlı sıvı uzaklaştırılmasını sağlar. Son olarak, diüretiklere yanıt olarak oluşan idrar miktarı öngörülemezken, UF ile vücuttan çıkan sıvı kontrol edilebilir. Bu nedenle, aşırı sıvı kaybı ve sonrasında gelişen nörohumoral aktivasyon önlenir. Çıkan sıvı miktarı, yaklaşık 15 ml/dk’lık interstisyel sıvı mobilizasyon miktarını geçmezse, intravasküler hacim UF ile korunabilir. Bu, nörohormonal aktivasyonun kısır döngüsünü kırabilir ve loop diüretikler ile ortaya çıkabilecek böbrek yetmezliği önlenir. Bu hipotez, UF alan hastaların diüretik alanlara göre tedaviden 90 gün sonra plazma renin, norepinefrin ve aldosteron düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren verilerle desteklenmiştir.¹²⁵ Ayrıca diüretik tedavide makula densada sodyum

klorid geri Emilimi inhibisyonu, renal renin sekresyonunu artırır ve bu, nörohumoral aktivasyon ile diüretiklere cevabın azalmasına sebep olur.¹³¹ Diüretiklerle kıyaslandığında ultrafiltrasyon ile daha efektif sodyum uzaklaştırılmasına rağmen nörohumoral aktivasyon daha azdır.¹²⁷

Tüm bunlar, UF'nin diüretiklerden daha üstün olduğunu düşündürebilir, ancak UF'nin dezavantajları da vardır. Örneğin; UF invaziv bir prosedürdür; kateter ilişkili enfeksiyonlar ve mekanik komplikasyonlar gelişebilir. Arteriovenöz fistülü olan hastalarda, fistüldeki yüksek kan akımı kardiyak fonksiyonlara olumsuz etki edebilir. Bunun yanında bir uzman ve deneyimli bir ekip gerektirir. Maliyetlidir. Hızlı UF yapılırsa hemodinami bozularak hipotansiyon meydana gelebilir, sonuçta renal hasar artabilir ve nörohumoral yanıt oluşabilir.^{9,132} Bununla birlikte, UF kronik KRS vakalarına uzun vadede bir çözüm sağlamamaktadır. Bu hastalar genellikle sıvı tutmaya devam ederler. Böyle bir durumda diüretik dozu artarsa, böbrek disfonksiyonu daha da artabilir. Olumlu etkilerini kanıtlayan yeterince çalışma olmaması ve olumsuz yönleri göz önünde bulundurularak UF, günümüzde halen klavuzların kesin önerileri arasında yerini alamamaktadır.

2.1.10.1. Ekstrakorporeal Ultrafiltrasyon

Yapay bir böbrek ve filtreler ile yapılan ekstrakorporeal UF, kanı vücut dışına alarak plazmadan suyu uzaklaştırır ve tekrar vasküler yatağa verir. UF prosedüründe, tek kullanımlık bir ekstrakorporeal kan devresi ile birlikte taşınabilir bir UF konsolu vardır. İzole ultrafiltrasyon, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon şeklinde üç çeşit ekstrakorporeal UF yöntemi vardır.

KRS hastalarında primer hedef sıvı uzaklaştırmak olup genellikle solüt uzaklaştırmak önplanda bir hedef değildir. Bu nedenle, diyalizat kullanmadan yapılan ve çoğunlukla yavaş sürekli bir şekilde uygulanan 'izole ultrafiltrasyon' en çok tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem ile dakikada 2-4 ml sıvı uzaklaştırılır ve replasman sıvısı gerekmez. Genellikle 24 saat sürer ve ortalama bir seansta 3-4 litre sıvı uzaklaştırılır.¹³³

Hastada solüt uzaklaştırılmasına da ihtiyaç varsa o zaman hemofiltrasyon ya da hemodiyafiltrasyon işlemlerinden birini seçmek daha doğru olacaktır. Bu yöntemlerde hemodiyaliz ve ultrafiltrasyon birlikte gerçekleştirilir. Hemofiltrasyon işleminde diyalizat kullanılmaz. Kullanılan membran, izole ultrafiltrasyonda kullanılanlardan daha geçirgendir ve hem küçük hem de büyük solütler, pozitif hidrostatik basınç etkisiyle

membran boyunca sürüklenir. Daha yüksek kan akımında daha yüksek oranda sıvının vücuttan uzaklaştırılması sağlanır. İstenenden daha fazla sıvı çekimi olma ihtimali nedeniyle replasman sıvısı kullanılır. Bu işlemle sağlanan solüt klirensi, hemodiyalizden azdır. Bu nedenle eğer primer amaç sıvı uzaklaştırılmasından ziyade solütlerin uzaklaştırılması ise, bu durumda hemodiyafiltrasyon işlemi tercih etmek gerekir. Bu işlemde konvansiyonel hemodiyaliz(HD)dekine benzer bir diyalizat akış hızı ve yüksek akımlı bir membran kullanılarak difüzyon ve konvektif solüt transportu yapılır. Yarı geçirgen membranın diğer tarafında, kan akımına ters yönde bir diyalizat akımı kullanılır böylece konsantrasyon gradientine göre elektrolit ve solüt transportu sağlanır. Daha yüksek kan akımı ile, daha fazla ultrafiltrasyon ve daha yüksek solüt klirensi sağlar. Bu yöntemde de fazla sıvı uzaklaştırılması olacağından replasman sıvısı verilmesi gerekir.^{134,135}

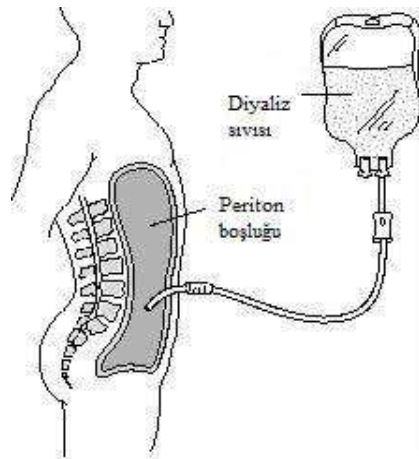
Extrakorporeal UF ile ilgili yapılan ilk çalışmalar, daha küçük örneklem, daha seçilmiş bir hasta popülasyonu içeriyordu ve kısa izlem süresi vardı.^{136,137} Son dönemde ise, diüretikler ile ultrafiltrasyonun etkinliğini karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında en büyük ölçekli çalışma 200 hasta ile yapılan UNLOAD (*Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure*) çalışmasıdır.¹³⁸ Bu çalışmanın sonucuna göre tedavinin 48. saatinde net sıvı uzaklaştırılması, net kilo kaybı ve taburculuk sonrası 90 günlük takibindeki tekrar hastaneye yatış ve başvuru oranları açısından UF, diüretiklere üstün bulunmuştur. Dispne skorlarındaki düzelme ile üre ve kreatinin değerleri ve elektrolit dengesi açısından ise iki grup benzer bulunmuştur. 188 hasta üzerinde yapılan bir diğer büyük ölçekli çalışmada¹³⁹ direkt kol ile UF kolunda tedavinin 96. saatinde anlamlı kilo azalması olduğu ancak gruplar arası anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. İki grup dispne skorları, konjesyonda gerileme ve 60 günlük mortalite açısından da benzer bulunmuştur. Buna karşılık, tedavi sonrasında kreatinin değerleri ve ciddi komplikasyonlar UF grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgularla, UF'nin bir avantajı olmadığı sonucuna varılmıştır. Diğer randomize kontrollü çalışmalardan bazıları UF ve diüretiğin etkilerini benzer bulurken, bazıları UF'yi sıvı uzaklaştırılması, kilo kaybı, hastane yatışlarını azaltma veya BNP üzerine etkilerde avantajlı bulmuştur. Bazı çalışmalarda ise yan etki ve kreatinin artışının UF'de daha fazla olduğu saptanmıştır. 8 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde¹⁴⁰ UF'nin etkili ve güvenli bir tedavi stratejisi olduğu, böbrek fonksiyonunu, mortaliteyi ve hastane yatışlarını etkilemeden,

diüretikten daha fazla kilo kaybı ve sıvı uzaklaştırılmasını sağladığı sonucu çıkarılmıştır. Bu konuda yapılan diğer iki metaanalizde de benzer bulgular elde edilmiştir.^{141,142} Bu çalışmalara dayanılarak Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2016¹⁴³ ve Amerika Kardiyoloji Koleji Vakfı /Amerika Kalp Birliği (ACCF/AHA) 2013¹¹¹ klavuzlarında KKY hastalarında UF tedavisinin uygulanabilir olduğu belirtilmiş, ancak tüm diüretik stratejileri tükendiği zaman düşünülmesi gereken bir yöntem olarak sunulmuştur.

2.1.10.2. Peritoneal Ultrafiltrasyon

Medikal tedaviye yanıt vermeyen KKY hastalarında uygulanabilecek bir diğer UF yöntemi peritoneal UF'dir. PD, 1949'da Samuel J. Schneierson tarafından şiddetli KY olan bir hastada başarılı bir tedavi olarak, vaka sunumu şeklinde bildirilmiş ve KRS hastalarının tedavisi için bir umut doğmuştur.¹⁴⁴ Takip eden dönemde de KY'inde PD'nin etkisi göstermek için, çoğu küçük hasta gruplarında olmak üzere, bir çok çalışma yapılmıştır.

Hastanın kendisi tarafından, evde uygulanan bu yöntemde diyaliz membranı olarak periton kullanılır (Şekil 3). Hemodiyaliz tedavisinde hidrostatik basınç farkından yararlanılırken, periton diyalizinde osmotik basınç farkı oluşturularak ultrafiltrasyon sağlanır. Peritoneal diyaliz sırasında glukoz, aminoasit veya ikodextrin gibi osmotik yükü fazla olan maddelerin periton içerisine verilmesiyle peritonun osmotik yükü artar. Oluşan osmotik basınç farkı sayesinde, hastanın peritoneal kapiller kanından peritona doğru küçük ve orta molekül ağırlıklı maddeler ve su geçişi meydana gelir. Böylelikle KRS hastalarının konjesyonu azaltılır.



Şekil 3: Periton diyalizinin şematik gösterimi

2.2.Periton Diyalizi (PD)

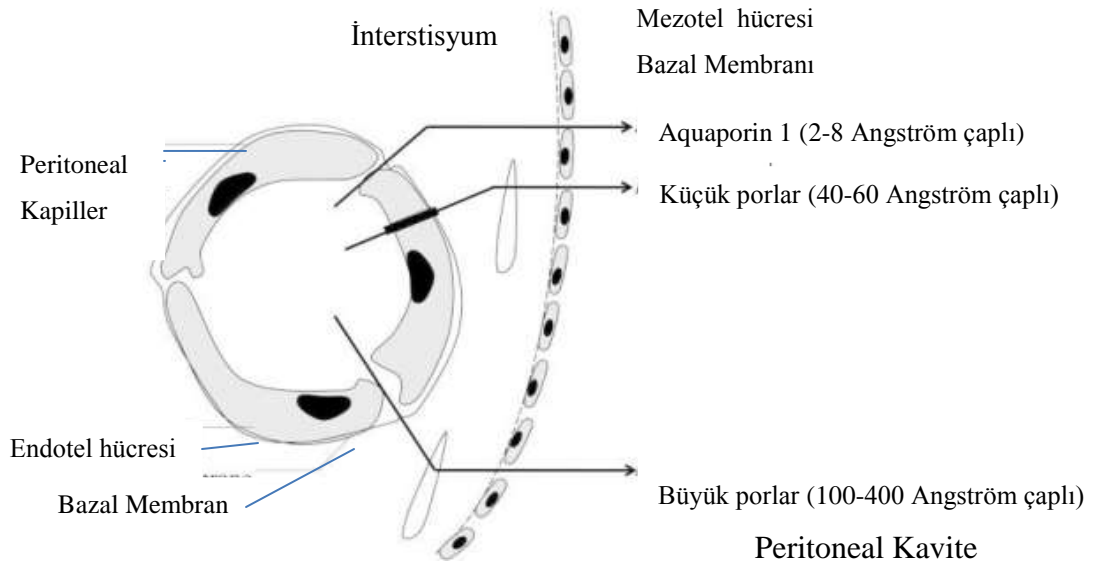
2.2.1. PD Fizyolojisi

Periton, yüzey alanı 1-2 m² olan mezenkimden köken alan yarı-geçirgen seröz bir zarıdır.¹⁴⁵ İki yaprağı vardır. İç organların etrafını kaplayıp, visseral mezenter ile omentumu oluşturan yaprağa ‘visseral periton’; karın duvarının iç yüzeyini kaplayan yaprağa ise ‘paryetal periton’ denir. Visseral periton tüm peritonun yaklaşık %80’ini, paryetal periton ise %20’sini oluşturur.

Periton membranı kapiller endotelyum, interstisyum ve mezotelyumdan oluşur. Mezotelyum tek katlı yassı ve poligonol mononükleer hücrelerden oluşur. Tip 2 pnömositlere benzer yapıya sahiptir ve sürfaktan benzeri madde salgılayarak organların sürtünmesini azaltırlar.¹⁴⁶ Mezotel hücrelerinin lüminal yüzeyinde bulunan çok sayıdaki mikrovillus, mezotelyum yüzey alanını yaklaşık 20 kat arttırlar. Ayrıca sahip oldukları anyonik yükler sayesinde proteinler gibi moleküllerin peritoneal transferinde de önemli rol oynarlar.¹⁴⁷ İnterstisyum, mezotelyumun altında mukopolisakkarit tabakadan oluşan, peritonu destekleyen, jelimsi kıvamda bir yapıdır. Bu jelimsi yapı, suyu hapsederek sıvı transportuna engel olur.¹⁴⁸ İnterstisyumun içinde bağ dokusu lifleri, mast hücreleri, makrofajlar, lenfatikler ve kapillerler bulunur. Periton boşluğundan sıvının ve molekül ağırlığı 20.000 daltonun üzerinde olan solütlerin emilimi, lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir.¹⁴⁹ Kapiller endotelyum ise, peritoneal transpotta en önemli tabakadır. Perfüze kapillerlerin sayısı etkin peritoneal membran yüzey alanını belirler. Peritondan solüt geçişine direnç gösteren temel yapı kapiller endoteldir, interstisyum da bu dirence katkıda bulunur. Mezotelyum ise solüt geçişine belirgin bir engel yaratmamaktadır.

Visseral ve paryetal periton arasında kalan alana peritoneal kavite denir. Bu alanda normal şartlarda 50-75 ml sıvı bulunur ve peritoneal yüzeyin kayganlığını sağlar. Bu sıvının dansitesi 1016 g/l olup protein içeriğinin çoğu albümindir. Visseral peritonun arteryel beslenmesi çölyak arter, süperior mezenterik ve inferior mezenterik arterden sağlanırken; paryetal periton, sirkumfleks, iliak, lomber, interkostal ve epigastrik arterden beslenmektedir. Visseral peritonun venleri portal vena, paryetal peritonun venleri ise vena kava yoluyla sistemik venlere dökülürler.¹⁵⁰

Periton membranından su ve solüt transportunun nasıl olduğunu anlamaya yönelik birçok kavramsal model geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kabul göreni por modelidir.¹⁵⁰ Bu modelde, peritoneal kapillerlerde transportun gerçekleştiği üç tip por tanımlanmıştır. Sayıca az olan büyük porlar 100-400 angström çapındadır ve protein gibi makromoleküllerin transportunu sağlar. Çapı 40-60 angström arasındaki küçük porlar sayıca daha fazla miktardadır ve üre, kreatinin, sodyum, potasyum gibi küçük molekül ağırlıklı solütler ile su bu porlardan geçer. Protein geçişine izin vermez. Çapı 2-8 angström olan çok küçük porlar ise hücre içinde yerleşiktir. Aquaporin 1 denilen bu su kanalları sadece suya karşı geçirgendir. Sayıca en fazla olan porlardır. Transkapiller UF'nin %50'sini bu porlar gerçekleştirir. Buradan geçen su, solüt içermediğinden periton diyalizindeki total ultrafiltrat serumdan daha düşük solüt konsantrasyonuna sahiptir. Eleme fenomeni (sieving) denilen bu olay çok küçük porlar sayesinde gerçekleşir.^{151, 152} (Şekil 4)



Şekil 4: Peritoneal transportta 3 por modeli

Periton diyalizi ile periton membranından üç ayrı tür transport eş zamanlı olarak gerçekleşir. Bunlar diffüzyon, konveksiyon ve ultrafiltrasyondur. Diffüzyon, solüt maddelerin, konsantrasyon farkına bağlı olarak, çok yoğun oldukları ortamdan daha az yoğun oldukları ortama geçmesidir. Ultrafiltrasyon ise, osmotik basınç farkına bağlı olarak suyun hareketidir. UF esnasında solütlerin su ile beraber zardan geçmesine de konveksiyon denilmektedir.¹⁵³ Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek

konsantrasyonda bulunan üre, kreatinin, ürik asit gibi düşük molekül ağırlıklı toksik solütler difüzyonla diyalizata geçerler. Peritoneal difüzyon; konsantrasyon gradiyenti, efektif peritoneal yüzey alanı, intrinsek peritoneal membran direnci ve ilgili solütün molekül ağırlığına bağlıdır. Diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde difüzyon durur.¹⁵⁴ Konveksiyon ise, daha büyük molekül ağırlıklı maddelerin (50-500 Da) taşınmasında önemlidir. Albumin ve daha büyük molekül ağırlıklı proteinlerin taşınması, kısıtlı difüzyon, hidrostatik basınçla konveksiyon veya her ikisinin kombinasyonu sayesinde olur. Difüzyon ve konveksiyon bir solüt için en önemli transport mekanizmaları olsa da solüt transportunun hızı; transkapiller UF oranına, solütün çözülebilirliğine ve “eleme” katsayısına bağlıdır.¹⁴⁹ Ultrafiltrasyon, diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) yarattığı ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna su geçer. Ultrafiltrasyon sonucunda hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkün olur.¹⁵⁰

Çevre özellikleri, kullanılan solüsyonun tonisitesi, bekleme süresi, diyalizat volümü ve kullanılan ozmotik ajan net ultrafiltrasyonun belirlenmesinde önemli rol oynar.¹⁵⁵ Transkapiller ultrafiltrasyonun yanında peritoneal sıvı emilimi de net ultrafiltrasyonu etkiler. Peritoneal sıvı emilimi, net ultrafiltrasyonu azaltan bir durumdur. Sıvı absorpsiyonu lenfatikler yoluyla nispeten sabit bir hızda gerçekleşmektedir. Bu hızın dakikada 1–2 ml olduğu tahmin edilmektedir. 4 saatlik bir PD seansında ortalama 250–500 ml sıvı emilir. Bu sıvı ile birlikte, bir miktar solüt de geri emilir. Sonuçta bu olay, net ultrafiltrasyonu ve solüt klirensini anlamlı olarak azaltabilir. Peritoneal sıvı emiliminin belirleyicileri, intraperitoneal hidrostatik basınç ve lenfatiklerin etkinliğidir. İntraperitoneal basınç artışı, peritoneal sıvı emilimini arttırarak, net ultrafiltrasyonu azaltabilir.^{145,156}

2.2.2. PD Türleri

Sürekli ayaktan PD (SAPD) ve Aletli PD (APD) olmak üzere iki çeşit PD vardır. SAPD, diyaliz solüsyonu periton boşluğuna verilirken ve boşaltılırken yerçekiminden faydalanılan ve bu işlemlerin hasta tarafından manuel olarak gerçekleştirildiği PD türüdür.¹⁵⁷ SDBY hastalarında da KRS hastalarında da en sık kullanılan yöntemdir. Genellikle her defasında 2-2,5 litrelik sıvı peritona verilerek günde 3-5 kez değişim yapılır. Böbrek yetersizliği

olmayan yalnızca ultrafiltrasyon için PD yapılan bazı KRS hastalarında tedavi günde bir – üç değişim şeklinde yapılabilir.⁵ PD solüsyonunun periton boşluğunda kalma süresi gündüz 4-6 saat, gece ise 8-10 saattir. Her solüsyon değişimi için hastaların harcaması gereken süre yaklaşık 30 dakikadır. Uzun gece değişiminde glukoz konsantrasyonu yüksek olan veya bir glukoz polimeri olan ikodekstrin içeren solüsyonlar, gün içi değişimlerde ise glukoz konsantrasyonu daha düşük solüsyonlar tercih edilir. SAPD, sürekli ve sabit bir fizyolojik tedavi sağlamaktadır. SAPD'nin basitliği, nispeten ucuzluğu ve makineden bağımsız olması, tercih edilen bir yöntem olmasını sağlamıştır.^{158,159}

APD, PD solüsyonlarının periton boşluğuna verilmesinin ve alınmasının mekanik olarak cihaz yardımı ile yapıldığı yöntemdir. APD cihazı, değişim zamanlamasını hesaplar, ultrafiltrat hacmini ölçer. Boşaltım, dolun sürelerini ve akım hızlarını ölçerek periton diyalizinin yapılmasını sağlar. APD için kullanılan solüsyonlarla, SAPD için kullanılan solüsyonların içeriği aynıdır. Sürekli siklik periton diyalizi, gece aralıklı periton diyalizi ve tidal periton diyalizi APD'nin farklı tipleridir. Bunlar arasında en sık kullanılan ise hastanın periton boşluğunda devamlı olarak PD solüsyonunun olduğu sürekli siklik periton diyalizidir.¹⁵⁸ APD, özellikle yüksek peritoneal geçirgenliği ve karın içi basınç artışına bağlı komplikasyonu olan hastalar ile çalışan ve öğrenci olan hastalarda tercih edilen yöntemdir. Daha fazla diyaliz solüsyonu gerektirmesi ve SAPD'ye göre daha düşük oranda orta-büyük molekül ağırlıklı üremik toksin klirensi olması en önemli dezavantajlarıdır.¹⁶⁰

Bu yöntemler dışında manuel ve makine değişimlerinin birlikte uygulandığı melez rejimler de mevcuttur. Ancak KRS de çok tercih edilmezler.

2.2.3. PD Solüsyonları

Periton diyaliz solüsyonları değişen hacimlerde (1,5, 2, 2,5, 5 litre) ve şeffaf plastik ambalajlarda üretilir. İçeriğinde su, elektrolitler, osmotik ajanlar, ve tamponlayıcılar vardır.¹⁶¹ Standart PD solüsyonlarının bileşimi ve konsantrasyonları Tablo 6'da görülmektedir.¹⁶²

Periton diyaliz solüsyonlarında bulunan başlıca elektrolitler; sodyum, kalsiyum ve magnezyumdur. Potasyum ise genellikle bu solüsyonlarda bulunmamaktadır.¹⁶¹ Tamponlayıcı ajan olarak da genellikle laktat kullanılmaktadır. Osmotik ajan olarak en çok tercih edilen glukozdur. Solüsyonlardaki glukoz oranları değişkenlik göstermektedir

(%1,36, %2,27, %3,86, %4.25). Böylelikle glukoz oranı yüksek solüsyon kullanarak osmotik basınç artışı sağlayıp, ultrafiltrasyonu artırmak mümkün olabilmektedir. Glukozun kolay ulaşılabilir, ucuz ve aynı zamanda kalori veren olan bir osmotik ajan olması olumlu özellikleridir. Ancak peritondan kolayca vücuda emilmesi, hem hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve kilo artışına hem de ultrafiltrasyon için gerekli ozmotik gradientin kaybolmasına yol açar. Bunun yanında uzun dönemde periton membranında bazı yapısal ve işlevsel değişiklikler gelişmesine neden olur. Zamanla peritonda fonksiyon kaybı ve PD'nin etkinliğinde azalma meydana gelir.¹⁶³ Glukoz içeren çözeltilerin ısı sterilizasyonu veya depolanması esnasında glukoz yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Yüksek glikoz konsantrasyonları, glikoz yıkım ürünleri ve düşük pH peritoneal defans mekanizmalarını etkileyebilir, bakterisidal aktivite ve fagositozu bozabilir.^{164,165} Bu nedenlerle, biyouyumluluğu daha yüksek olan alternatif osmotik ajanlara gereksinim duyulmuş, ikodekstrin ve aminoasitler bu amaçla kullanıma girmiştir. Gliserol, dekstran ve polipeptidler de osmotik ajan olarak denenmiştir ancak kullanıma girememiştir.¹⁶⁵

Tablo 6: Standart periton diyaliz solüsyonu içerikleri.¹⁶²

İçerik	Konsantrasyonu
Sodyum	132-134 mmol/l
Potasyum	0-2 mmol/l
Kalsiyum	1.0 – 1.75 mmol/l
Magnezyum	0.25 – 0.75 mmol/l
Klorür	95 – 106 mmol/l
Laktat	35 – 40 mmol/l
Glukoz	1.36 – 4.25 gr/dl

İkodekstrin, yaklaşık 20.000 Da molekül ağırlığı olan, nişastanın hidrolizi ile elde edilen suda eriyen bir glukoz polimeridir. Klinik kullanımdaki %7.5'lik solüsyonlar izoozmolardır (284 mosm/l) ve ultrafiltrasyonu, periton zarındaki küçük porları kullanarak, kolloid ozmotik basınç gradienti ile sağlarlar.¹⁶¹ İkodekstrin glukozlu çözeltilerden farklı olarak daha az glukoz yıkım ürünü içerir ve ozmolalitesi düşüktür. Bu nedenle periton membranı için daha biyo-uyumludur. Ayrıca sıvı çekme hızı daha yavaştır ve peritonda bekleme süresi uzadıkça UF yapıcı etkisi daha iyi ortaya çıkar. 8-12 saatlik bekletmede

sadece % 20'si vücuda absorbe olur. Bu nedenle, yavaş ve uzun süre devam eden bir UF sağlar.¹⁶¹ İkodextrin solüsyonu kullanan hastalarda volüm ve kan basıncı kontrolünün daha iyi sağlandığı, hiperlipideminin ve insülin direncinin düzeldiği bildirilmektedir.¹⁶⁶ İkodekstrin, % 2.27'lik glukozlu solüsyona göre daha fazla üremik toksin klirensi sağlarken, %3.86'lık glukoz solüsyonunun sağladığı miktara eşdeğer veya daha fazla ultrafiltrasyon sağlar.^{161,165} Tüm bu olumlu etkileri nedeniyle KRS hastalarında sıkça tercih edilen bir solüsyondur. Periton damar yüzeyi artıka ikodextrinin ultrafiltrasyon yapıcı etkisi artar. Bu sebeple damar yüzey alanı genişliği nedeniyle UF yetmezliği yaşanan hastalarda ikodextrin daha faydalıdır.^{167,168} Ayrıca, periton eşitleme testinde periton geçirgenliği yüksek saptanan hastalarda, peritonite eşlik eden veya aquaporinlerin kaybına bağlı ultrafiltrasyon yetersizliği olanlarda da ikodextrin tercih edilmelidir.¹⁶⁹ Bununla birlikte ikodextrinin, döküntü ve kültür negatif peritonit gibi yan etkileri olabilir. Ayrıca, ikodextrin kullanan diyabetik hastalarda, ikodextrinin, evde glukoz ölçümünde kullanılan bazı test çubukları ile glukoz değerlerinde yanlış olarak yüksek sonuçlar çıkmasına yol açabileceği ve ikodekstrin metabolitlerinin, serum amilaz aktivitesi ölçümü ile etkileşebileceği hatırd tutulmalıdır.

Periton çözeltilerinde kullanılan bir diğr osmotik ajan aminoasittir. Klinikte %1,1 aminoasit içeren periton diyaliz çözeltileri kullanılmaktadır. Bunların ultrafiltrasyon ve klirens etkileri %1.36'lık glukozlu solüsyona eş değerdır. Aminoasitli solüsyonlar, hastaların beslenme durumunun düzeltilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Glukoz içermediği, ozmolalitesi düşük ve pH'sı daha fizyolojik olduğu için daha biyo-uyumludur. Günde bir kez kullanılması ve solüsyonun periton içinde yaklaşık 4 saat bekletilmesi önerilir. Özellikle malnütrisyonlu hastalar, diyabetik hastalar ve sık peritonit geçiren hastalarda kullanılması önerilir. Kan üre düzeyinde artış ve metabolik asidozda derinleşme gibi riskleri vardır. Günde bir kez kullanılması bu olumsuz etkiler nedeniyledir.¹⁶⁵

Düşük pH, periton membranı için zararlı olan glukoz yıkım ürünlerinin ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna neden olur. Ayrıca düşük pH'lı solüsyonun infüzyonu sırasında ağrı daha fazla olmaktadır. Bunları önlemek için nötral pH'lı solüsyonlar geliştirilmiştir. Bunlar iki torba içerir; bir torbada glukoz, kalsiyum klorür ve magnezyum klorür varken, diğr torbada bikarbonat, laktat gibi tampon maddeler ile sodyum klorür bulunur. Bu solüsyonların peritoneal skleroz gelişimini önleyebileceği ve rezidüel renal fonksiyonun korunması bakımından yararlı olabileceği öne

sürülmüştür.^{170,171} Ayrıca, asit-baz dengesinin daha iyi kontrolü ve daha az infüzyon ağrısı gibi avantajları vardır.^{165,172}

2.2.4. KRS Hastalarında PD'nin Avantaj ve Dezavantajları

KY hastalarında peritoneal UF ile yavaş, sürekli ve kontrollü sıvı çıkışının sağlanması; nörohumoral aktivasyonu, rebound sıvı artışını ve renal hemodinamideki ani değişiklikleri önler. PD, rezidüel renal fonksiyonları koruyarak diüretik ve HD tedavisine üstünlük sağlar.^{131,173} Diüretiklere göre ise daha fazla ve daha hızlı sıvı çıkışı meydana getirir. Sodyum elenmesi yoluyla normonatreminin idamesini sağlar.¹⁷⁴ Direk veya indirekt yollarla myokard kontraktilesini baskılayan, myosit apoptozisini indükleyerek kardiyodepresan ve negatif inotropik etki gösteren proinflamatuvar sitokinlerin (TNF alfa, IL-1, IL-6 gibi) ve natriuretik peptidlerin (ANP, BNP) peritoneal yolla uzaklaştırılmasını sağlayarak kalbe doğrudan destek verir. Biyouyumlu PD solüsyonları kullanılmasıyla daha az inflamasyon gelişimini sağlanabilir.^{175,176}

PD günlük uygulandığından, düzenli ve sürekli bir solüt klirensi sağlayarak daha stabil bir elektrolit tablosu oluşturur. PD solüsyonlarında potasyum bulunmadığından, hemodiyalize göre daha iyi potasyum kontrolü sağlanır. Bu, KY'nde mortaliteyi azaltmasına rağmen hiperkalemi yan etkisi nedeniyle kullanımını sınırlanan RAAS blokerlerinin, KRS hastalarında kullanımını kolaylaştırır. Böylelikle optimal ilaç ve doz tedavisinin uygulanması yoluyla mortaliteye katkı sağlayabilir. Hemodiyafiltrasyon ve HD esnasındaki geçici myokardiyal iskemi atakları ve myokardiyal hasar, sistolik disfonksiyonu ve dolayısıyla KY'ni kötüleştirip aritmi riskini artırabilirken; kontrollü yapılan bir peritoneal UF'da bu beklenmez.^{177,178} Özellikle mekanik kalp kapakçığı veya sol ventrikül destek cihazı olan hastalarda kateter ilişkili bakteriyemi gelişme riski, arteriovenöz fistüldeki yüksek akımın kardiyak fonksiyonlar üzerine potansiyel negatif etkileri veya anemideki artış gibi hemodiyaliz olumsuz etkileri PD de yoktur.⁹ Bunun yanında, PD ile doğrudan asit boşaltılabilir. Bu, karın içi basıncın azalmasını, kalbin ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesini ve diüretik yanıtının artmasını sağlayabilir.^{10,39}

Hemodiyaliz, hemodinamiyi hızlı değiştirdiği ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu için, serebrovasküler olay (SVO) öyküsü olan KRS hastalarında peritoneal diyaliz daha iyi bir seçenek olabilir. Son dönemde akut SVO geçiren hastalarda PD'nin

etkisine dair araştırmalar yapılmaktadır. Akut serebral iskemi modeli oluşturulan sıçanlarda ilk 2,5 saatte başlanan PD'nin glutamat seviyesini azaltarak serebral infarkt alanını daralttığını gösteren bir alıřma¹⁷⁹ olmuştur. İnsan alışmaları ile de glutamattaki azalma gösterilmiştir. Ancak insanlarda infarktı ve nöronal hasarı azalttığına dair kanıt yoktur. Eğer PD'nin nöronal hasarı azalttığı gösterilirse, gelecekte akut iskemide büyük infarktları ve malign beyin demini önlemek için kullanılabileceği ne srlmştir.¹³²

PD bir ev diyalizi olduğundan psikososyal açıdan ve maliyet açısından da avantajlar sağlar. Literatürde PD uygulanan KY hastalarının kardiyak fonksiyonları ve yaşam standartlarında belirgin iyileşme, fonksiyonel kapasitede belirgin artış, KY nedenli hastane yatışlarında ise belirgin azalma olduğunu bildiren bir çok çalışma mevcuttur. Bunun yanında HD tedavisi ile yaşam süresinde bir iyileşme sağlanamadığı belirtilirken, PD tedavisiyle survival artışı saptanan çalışmalar vardır.

PD ile ilişkili enfeksiyonlar ve fitik, sızıntı gibi mekanik komplikasyonlar gelişme riski ise PD'nin olumsuz yönleridir. Bu komplikasyonların morbidite yükü ve mortalite riski zaten yüksek olan KRS hastalarındaki riski artırabileceğine dair endişeler mevcuttur. Bunun yanında PD için, hasta ve yakınlarına eğitim verme gerekliliği ve eğitimi personel ihtiyacı vardır. Sağkalımı düşük olduğu için KRS hastalarında çok görülmese de, uzun dönemde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipokalemi gibi olumsuz metabolik etkileri olabilir. Ayrıca, vücuda yararlı bazı maddelerin de peritoneal klirens uğraması ve peritoneal skleroz gelişimi gibi riskleri de mevcuttur.⁹ PD çok hızlı ultrafiltrasyon sağlayamamaktadır. Bu nedenle peritoneal UF, kronik kalp yetmezliği olan ve dirençli hipervolemisi olan stabil hastalarda daha uygun bir seçenek iken, ADKY hastalarında hızlı tedavi için ekstrakorporeal UF daha uygundur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi Ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Nefroloji Bilim Dalı Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilen, medikal tedaviye yeterli yanıt vermediği için Kardiyoloji ve Nefroloji kliniklerinin ortak kararı ile peritoneal ultrafiltrasyon (UF) tedavisi başlanmış ve en az 3 aydır bu tedaviyi alan, 18 yaşından büyük KRS hastaları dahil edildi. PD kateteri takılmadan önce tahmini glomeruler filtrasyon hızının (eGFR) en az 3 aydır $60 \text{ ml/dk/1.72 m}^2$ 'nin, ekokardiyografik ölçüm ile saptanan sol ve/veya sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında olması, NT-proBNP yüksekliği ve hastada konjestif semptomların varlığı KRS tanısı için yeterli kabul edildi. KRS tiplendirmesi, hastaların klinik prezentasyonları, ekokardiyografik bulguları ve laboratuvar parametrelerine (NT-proBNP, MDRD, üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda kreatinin, proteinüri, hematüri) bakılarak yapıldı.

Çalışma verileri 13.12.2017 ve 18.07.2018 tarihleri arasında toplandı. Bu tarihten önce KRS tanısı konmuş ve halen poliklinik takipleri devam eden veya bu tarih aralığında yeni tanı alan ve polikliniğimizde takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Takip edilen toplam 36 KRS hastası vardı. Bu hastalardan 1'i periton kateteri takılmasından sonraki 3 ay içerisinde pseudomonas peritoniti nedeni kateteri çekilip peritoneal UF tedavisi sonlandırıldığı için, 1 hasta takiplere düzenli gelmediği için, 4 hasta ise verilerinde çok eksik bulunduğu için çalışma dışı bırakıldı. En az 3 aydır periton diyalizi yapan ve verileri tam ya da tama yakın olan 30 KRS hastası (20 erkek, 10 kadın) çalışmaya dahil edildi. Verileri eksik olan ve takiplere düzenli gelmeyen hastaların PD başlangıç tarihleri ve ex olanların exitus tarihleri kayıtlıydı. Bu nedenle bu hastalar sağkalım oranları değerlendirmesine alındılar. Ancak sağkalım dışında hiçbir değerlendirmeye dahil edilmediler.

Çalışma süresince yeni peritoneal UF başlanan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden 1.yılımı dolduramayan hastalar da çalışmada yer almış oldu. 30 hastanın hepsi bu tedavideki 3.ayını geçirmiş iken, 6. aya ulaşmış 24 hasta ve 12.aya ulaşmış veya 12. ayı

geçmiş 16 hasta vardı. Bu nedenle eğer verilerde eksik yoksa 3.ay için 30, 6.ay için 24 ve 12.ay için 16 hasta üzerinden istatistikler yapıldı.

Hastalardan birisi peritoneal UF tedavisinin 11. ayında iken exitus oldu. Bu hasta 1 yılını dolduranlar grubuna dahil edildi ancak 1. yıl ekokardiyografi (EKO) yapılamadı. Bu hasta dışında 1 hastanın 6.ay EKO'su ve 3 diğer hastanın da 3.ay NT-proBNP verisi eksikti. Ancak, diğer verileri tam olduğu için bu hastalar çalışmaya dahil edildiler. Eksik verilerin olduğu ilgili parametrelerin istatistiği bu hastalar olmadan kişi sayısı azaltılarak yapıldı.

Çalışmada, hastaların Kocaeli Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği Periton Diyaliz Ünitesi'nde rutin aylık kontrolleri sırasında dosyalarına kaydedilen fizik muayene bulguları, kardiyak fonksiyonel kapasitesi (NYHA evresi), vücut ağırlığı (kg), kullandığı ilaçlar, idrar volümü (ml), PD süresi (ay), PD şeması, UF miktarı (ml) gibi verileri kullanıldı. Yine asit ve akciğerde konjesyon varlığı için, öncelikli olarak dosyadaki fizik muayene ve/veya asit boşaltımı verileri baz alındı. Çalışmada kullanılan, hasta dosyalarında yer almayan tüm veriler için bilgi toplama kaynağı olarak hastanın eski epikriz belgeleri ve hastane bilgi sistemi kullanıldı. Bu kaynaklardan da ulaşılamayan bilgiler olduğunda hastanın kendisi ve hasta yakınlarından sözel bilgi toplandı.

Kardiyak fonksiyonel kapasite değerlendirmesi, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel kapasite evrelemesine göre yapıldı.

Laboratuvarımızda, B-tipi natriüretik peptid formu olarak N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) çalışılmakta idi ve laboratuvar değer aralığı 5-35000 pg/ml idi. Laboratuvar değeri olarak >35000 pg/ml olarak bildirilen değerler 35001 pg/ml şeklinde kaydedildi. Sodyum için glukozaya göre düzeltilmiş sodyum, potasyum için hemolizsiz kandaki değerler çalışmaya alındı.

Muayenede rutin olarak istenen tetkiklerden tam kan sayımı, üre, kreatinin, MDRD yöntemi ile hesaplanan tahmini GFR (eGFR), sodyum, potasyum ve NT-ProBNP parametreleri ile 0, 6, 12. aylarda istenen ekokardiyografilerindeki ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve pulmoner arter basıncı (PAB) verileri hastane bilgi sisteminden kontrol edilerek kaydedildi.

Sistemde kayıtlı rutin biyokimyasal analizlerin Cobas 8000 Core Unit analizöründe, tam kan sayımı ölçümlerinin DXH 600 analizöründe, NT-ProBNP ölçümlerinin ise Radiometer AQT90 immunoassay analizöründe çalışıldığı öğrenildi.

EKO ölçümleri farklı uzman kardiyologlar tarafından yapıldı. Yalnızca 8 hastanın tüm ölçümleri aynı kişi tarafından yapılabilirdi. Diğerlerinde en az bir kez farklı doktor tarafından ölçüm yapıldı.

Peritoneal UF başlanmadan önceki 1 yıl ile başladıktan sonraki 1 yıl içerisinde olan KKY nedenli hastanede yatış gün sayıları, hastane sistemimizden bakılarak kaydedildi. Dış merkez hastane yatışı hasta ve yakınlarından sorgulandı; var ise epikrizleri istendi. KKY nedenli dış merkez hastane yatışları olmuştaysa değerlendirmeye dahil edildi.

3.2. Periton Kateterinin Takılması

Tüm hastalara periton kateteri, lokal anestezi altında seldinger yöntemi ile genel cerrah tarafından yerleştirildi. Her hastada çift kumlu tenckhoff kateteri kullanıldı. Periton kateteri yerleştirilmeden önce, akut dekompanse KY kliniği, diüretik tedavisi ve/veya ekstrakorporeal UF ile kısmen veya tamamen düzeltilmişti. Kateter takıldıktan sonra 1-7 gün içerisinde periton diyalizine başlandı. Sızıntı gelişen hastalarda PD'ye ara verildi.

3.3. Sağkalım Değerlendirilmesi

Hastaların exitus tarihlerinden PD başlama tarihleri çıkarılarak PD sonrasındaki yaşam süreleri hesaplandı. Verileri eksik olan ve takiplere düzenli gelmeyen 5 KRS hastası da değerlendirmeye alınarak, poliklinik takibindeki toplam 35 KRS hastasının yaşam süreleri, istatistiksel olarak analiz edildi ve sağkalım değerlendirildi.

3.4. Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi için Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması¹⁸⁰ yapılmış olan Kısa (Short) Form-36 (SF-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği (Bknz EK-2) kullanıldı. Bu ölçek, fiziksel ve ruhsal sağlık durumuyla ilgili 36 sorudan oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Hastanın son 4 haftalık durumunu göz önünde bulundurarak soruları cevaplaması istenir. Ölçeğin sonuçları ile sekiz başlık altında sağlık durumu değerlendirilir.¹⁸¹ Bu başlıklar:

A. Fiziksel Sağlık Grubu

1. Fiziksel fonksiyon,
2. Fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları,

3. Ağrı,
 4. Genel sağlık algısı,
- B. Mental Sağlık Grubu
5. Enerji/Canlılık,
 6. Sosyal fonksiyon,
 7. Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları,
 8. Ruhsal sağlık.

Bu sekiz başlığın yanında ‘sağlık değişimi’ de değerlendirmeye alınabilmektedir. Ölçeğin değerlendirilmesi dördüncü ve beşinci sorular dışında likert tipi (üçlü-altılı) yapılmaktadır. Dördüncü ve beşinci sorular ise evet/hayır biçiminde yanıtlanmaktadır. Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir. Ölçeğin en belirgin üstünlüğü fiziksel fonksiyon ve bununla ilişkili yetileri ölçmesidir. Sınırlılığı ise cinsel işlevleri değerlendirmek için soru içermemesidir.

Çalışmamızda hastaya formla ilgili ön bilgi verildikten sonra, form hastaya verilerek formu kendisinin doldurması istendi. Peritoneal UF başlanmadan önceki (0.ay) yaşam kalitesi ile başlandıktan 6 ay sonraki yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldı. İlk form peritoneal UF başlanmaya karar verildiğinde hastaya verilirken, ikinci form verme işlemi 6.ayın sonunda yapıldı. Çalışma başlamadan daha önce peritoneal UF tedavisi başlanmış ve bu tedavide en az 6 ayını doldurmuş hastalarda ise hastalara aynı anda 2 form verildi. İlk form için peritoneal UF başlanmadan önceki durumlarını göz önünde bulundurarak, 2. form için ise 6.ay sonundaki durumlarını göz önünde bulundurarak soruları cevaplamaları istendi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan araştırma onayı alındı (Araştırma karar no: 2017/16.25, proje no: 2017/361, onay tarihi: 13.12.2017). Çalışmaya alınan tüm hastalar, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.

Zamanlar arası farklılık normal dağılıma sahip olan sürekli değişkenlerde bağımlı örneklerde t testi ve normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenlerde Wilcoxon t Testi ile kategorik değişkenlerde ise McNemar kare analizi ile değerlendirildi.

Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kare testi, Yates' kare testi ve Monte Carlo kare testi kullanıldı. 3.,6. ve 12. aylarda veri eksiklikleri olduğu için; 0,3,6 ve 12. ay değerleri arasındaki farklılığı test ederken iki yönlü varyans analizi kullanılmadı. Bunun yerine, Paired Samples t testi (eşleştirilmiş t testi) kullanıldı.

Periton diyalizindeki hasta sağkalım oranları Kaplan Meier testi ile analiz edildi.

$p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastalar ve Çalışma İle İlgili Genel Bulgular

Çalışmaya Nefroloji Polikliniğinde takip edilen 10'u (%33.33) kadın, 20'si (%66.66) erkek olmak üzere 30 KRS hastası dahil edildi. Bu hastalar dışındaki, yalnızca sağkalım analizine dahil edilen 5 hastanın ise 4'ü erkek 1'i kadındı. Çalışma süresince yeni PD başlanan hastalar da çalışmaya alındı. Bu nedenle 1.yılını dolduramayan hastalar da çalışmada yer almış oldu. 30 hastanın hepsi bu tedavideki 3.ayını geçirmiş iken, 6. aya ulaşmış 24 hasta (17 erkek, 7 kadın) ve 12.aya ulaşmış veya 12. ayı geçmiş 16 hasta (12 erkek, 4 kadın) vardı. Hastaların yaş ortalaması 68.13 ± 9.18 yıl saptandı. 26 hasta Tip 2, 2 hasta Tip 4 ve 1 hasta Tip 5 KRS olarak değerlendirildi. Tip 2 ile tip 4 ayrımı yapılamayan bir hasta ise 'tip 2/4 KRS' olarak kabul edildi. Hastaların ortalama PD tedavi süresi 17.37 ± 18.38 (min:3 maks:67) ay idi. Takip süresince 30 hastadan 5'i (%16.66) exitus oldu. Yalnızca sağkalım analizine dahil edilen 5 hastadan ise 3'ü exitus oldu. Bu 8 hastadan 4'ünde evde ani ölüm, 2'sinde ani kardiyak ölüm gerçekleşirken, 2 hasta pnömoni sonrası gelişen sepsis nedeniyle kaybedildi.

12 (%40) hastada DM, 24 (%80) hastada HT, 8 (%26.66) hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), 3 (%10) hastada periferik arter hastalığı, 2 hastada (Tip 4 KRS olan hastalar) polikistik böbrek hastalığı, 3 (%10) hastada SVO öyküsü mevcuttu. 1 hastada kronik idiopatik myelofibrosiz tanısı vardı, daha önce hidroküze tedavisi kullanmıştı ancak 1 yıldır tedavisiz takip edilmekte idi. 1 hasta ise (Tip 5 KRS olan hasta) meme karsinomu nedeniyle kemoradyoterapi görmüştü ve halen hormonoterapi almaktaydı.

Hastalarda KKY'inden en sık (22 hastada; %73.33) iskemik nedenlerin sorumlu olduğu görüldü. 4 hastada valvüler nedenli, 2 hastada konjenital kalp hastalığı nedenli, 2 hastada ise idiopatik KKY mevcuttu. 9 (%30) hasta pacemaker yada implante edilmiş kardioverter-defibrilatör (ICD) kullanmaktaydı. 5 (%16.66) hastada kardioversiyon veya defibrilasyon öyküsü, 6 (%20) hastada kalp kapak operasyonu öyküsü vardı. 16'sı (%53.33) kronik atrial fibrilasyon (AF) olmak üzere 20 (%66.66) hastada aritmi mevcuttu.

Hastaların PD öncesi, KKY için aldıkları medikal tedavilere bakıldığında tüm hastaların furosemid aldığı görüldü. İkinci sırada beta bloker kullanımı (15 hasta) vardı. Bu tedavileri

karvedilol (alfa+beta bloker) tedavisi (13 hasta) izlemekteydi. Karvedilol alanların tamamı, beta bloker almayan hastalardı. Yani toplamda 28 (%93.33) hasta beta bloker kullanmaktaydı. Bunun yanında 9 (%30) hasta ACEi/ARB, 10 (%33.33) hasta kalsiyum kanal blokeri, 10 (%33.33) hasta spironolakton, 5 (%16.66) hasta tiyazid, 5 (%16.66) hasta nitrat, 7 (%23.33) hasta digoksin kullanmaktaydı. 12.aya gelindiğinde 6 hasta beta bloker, 7 hasta ACE/ARB, 4 hasta karvedilol, 5 hasta KKB, 3 hasta spironolakton, 3 hasta tiyazid, 3 hasta nitrat ve 4 hasta digoksin kullanmaktaydı. (Tedavi öncesi veriler için bkz Tablo 7)

Tablo 7: Hastaların başlangıç verileri.

KRS hastası toplam sayı (n)	30
Yaş (yıl) (ortalama)	68.13 ± 9.18 (min:48, maks:83)
Cinsiyet (n)	E:20 (%66.66) K:10 (%33.33)
Diyabetes Mellitus (n) (%)	12 (%40)
Hipertansiyon (n) (%)	24 (%80)
NYHA Evresi (n)	Evre2: 2 Evre3: 6 Evre4: 22
KRS Tipi (n)	Tip 2: 26 Tip4:2 Tip2/4:1 Tip 5:1
Kalp Yetmezliği Etiyolojisi (n)	İskemik: 22(%73.33) Diğer:8 (%26.66)
Aritmi (n) (%)	AF: 16 (%53.33) Diğer:4 (13.33)
Pace Maker/ICD (n) (%)	9 (%30)
Kardioversiyon/Defibrilasyon (n) (%)	5 (%16.66)
Kalp Kapak operasyonu (n) (%)	6 (%20)
ACE/ARB kullanımı (n) (%)	9 (%30)
Beta bloker kullanımı (n) (%)	28 (%93.33)
Furosemid Dozu (Hastane Çıkış) Ortalaması (tablet/gün)	2.39 ± 1.52
Sol Ventrikül EF (ortalama) (%)	31.1 ± 17.14 (min:5 maks:67)
Pulmoner Arter Basıncı (ortalama) (mmHg)	57.07 ± 21.89 (min:25 maks:100)
Kreatinin (ortalama) (mg/dl)	2.34 ± 1.42
eGFR (MDRD) Ortalaması (ml/min/1.73 m²)	31.49 ± 13.05 (min:9.34, maks:54.0)
Serum Üre (ortalama) (mg/dl)	109.41 ± 40.06
Hemoglobin (ortalama) (g/dl)	10.46 ± 1.78
NT-proBNP (ortalama) (pg/ml)	16657 ± 12759 (min:1840 maks:35001)
Sodyum (ortalama) (mmol/l)	136.48 ± 5.75
İdrar Miktarı (ortalama) (ml/24 saat)	1515 ± 663 (min:250 maks:2750)
Plevral effüzyon (n) (%)	23 (%76.66)
Assit (n) (minimal assit dahil) (%)	20 (%66.66)
PD öncesi HD/HDF öyküsü (n) (%)	14 (46.66)
HD ile uzaklaştırılan sıvı (ortalama) (ml)	16071.42
Son 1 yılda hastane yatışı (ortalama) (gün)	56.47 ± 25.75 (min:11, maks:122)

4.2. Fonksiyonel Kapasite, Vücut Ağırlığı ve Konjesyonun Diğer Klinik Parametreleri

Tedavi başlandığında hastaların fonksiyonel kapasiteleri şu şekilde idi; 2 hasta NYHA evre 2, 6 hasta NYHA evre 3 ve 22 hasta NYHA evre 4. (Tablo 9) 0.ay NYHA evrelerinin ortalaması: 3.67 ± 0.6 , median değeri: 4 idi. Tedavi sonrası 3.ayda tüm hastalarda (%100) fonksiyonel kapasitede iyileşme görüldü. Erken dönemde (ilk 0-3 ayda) meydana gelen bu iyileşme, pek çok hastada sonraki aylarda korundu. 12.ayda NYHA evrelerinin ortalaması 2.0 ± 1.0 , median değeri:2 idi. 12.aya ulaşan 16 hastanın 13 ünde (%81.25) NYHA evresinde en az 1 evre gerileme mevcuttu. (%43.75 inde 2 evre, %6.25'inde ise 3 evre gerileme vardı). 0-3.ay, 0-6.ay ve 0-12.ay karşılaştırılmalarının hepsinde, fonksiyonel kapasitedeki iyileşme belirgin olarak anlamlıydı (sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.001). 12. ayda NYHA evre 3 ve 4 olan 3 hasta dekompanzasyon atağı geçiren hastalardı. (Tablo 8)

Tablo 8: NYHA evresine göre hasta sayılarının çalışma süresince değişimi

	NYHA 1	NYHA 2	NYHA 3	NYHA 4	Toplam
0.ay (PD başlangıcı)	0	2	6	22	30
3.ay	6	18	6	0	30
6.ay	7	15	2	0	24
12.ay	6	7	1	2	16

Hastaların peritoneal UF başlanmadan 1 gün önceki (0.ay) vücut ağırlığı ortalaması 79.92 ± 14.5 kg, bu tedavi başladıktan sonra hastaneden çıkarkenki vücut ağırlığı ortalamaları 73.2 ± 12.76 kg idi. 3.ayda bu ortalama 70.06 ± 12.08 'e, 12.ayda 68.96 ± 10.55 'e geriledi. PD kateteri takılmadan 1 gün öncesinden (0.ay), hastaların hastaneden çıkışına kadar geçen sürede (peritoneal UF ve medikal tedavi ile) kaybettikleri kilo ortalaması 6.9 ± 3.6 kg idi (p:0.000). Hastalarda kilo kaybının en fazla olduğu dönem ilk 3 ay hatta ilk 1 aydı. 3.ay sonrasında bazı hastalarda epizodlar halinde yada kademeli bir vücut ağırlığı artışı olsa da, çoğu hastada vücut ağırlığının korunduğu görüldü. 0-3.ay, 0-6.ay ve 0-12.ay karşılaştırılmalarının hepsinde kilo kaybı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştı (sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.002). Hastaneden çıkış vücut ağırlığı ile 3, 6, 12.aydaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ise yalnızca 3.aydaki azalma anlamlı bulundu (p:0.000). 6.aydaki ve 12.aydaki vücut ağırlığı azalması ise anlamlı saptanmadı (sırasıyla p:0.199, p:0.568). Hastaların 3-6, 3-12 ve 6-12.ay vücut ağırlığı karşılaştırmalarında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0.52, p:1.0, p:0.412)

14 (%46.66) hastada peritoneal UF tedavisi başlanmadan önce konjesyon nedenli ekstrakorporeal UF yapılmıştı (1-21 gün). Bu hastalarda ekstrakorporeal UF tedavisi ile ortalama 16071 ± 12.281 ml sıvı uzaklaştırılmıştı (minimum 1000, maksimum 40000). 1 yıl peritoneal UF tedavisi süresince yalnızca 1 hastada, gelişen akut dekompanzasyon nedenli, geçici kateter ile 1 haftalık bir hemodiyaliz ve hemodiyafiltrasyon ihtiyacı oldu. Bu hasta dışında geçici tedavi geçişi yapılan hasta olmadı.

Tedavi öncesi 20 hastada assit mevcut olup bu hastalardan 11'inde son 6 ay içerisinde parasentez ihtiyacı olmuş ve ortalama 9136 ± 2154 (min:1500 maks:35000) cc sıvı uzaklaştırılmıştı. Hastaların PD öncesi serbest drenaj ile asit boşaltımı sorgulamasına göre 3.ayda 8 hastada, 6.ayda 6 hastada ve 12.ayda 3 hastada assit mevcuttu. Bu azalma istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla p:0.004, p:0.003, p:0.008).

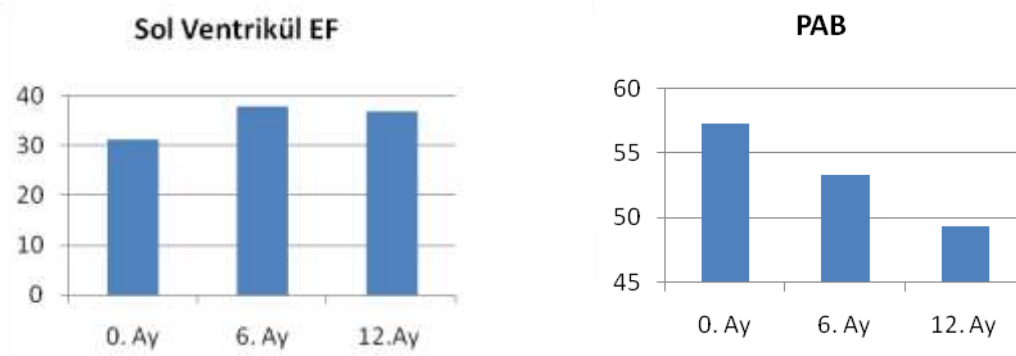
Tedavi başlanmadan önce 23 (%76.66) hastada plevral effüzyon mevcut olup, bu hastalardan 5'inde son 6 ay içerisinde boşaltıcı torasentez ya da toraks tüpü ihtiyacı olmuş ve ortalama 4750 ± 6001.6 cc sıvı uzaklaştırılmıştı (min:1500, max:15000 cc). Tedavi sonrası 1 yıl içerisinde ise bu hastaların hiçbirinde girişim gerektirecek düzeyde plevral sıvı olmadı. Ancak başka bir hastada tedavinin 9.ayında 1 kez torasentez ihtiyacı oldu ve yaklaşık 2000 cc sıvı uzaklaştırıldı. Tedavinin 3.ayında 8, 6.ayında 6, 12.ayında 7 hastada plevral effüzyon saptandı. Başlangıç ile karşılaştırıldığında 3. ay ve 6. ayda plevral effüzyondaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.000). Ancak başlangıç ile 12.ay karşılaştırılmasında (16 hastanın analizinde) anlamlı fark saptanmadı (p:0.125). Hastaların pretibial ödem (PTÖ) verileri karşılaştırıldığında 0-3.ay, 0-6.ay, 0-12.ayda PTÖ'de anlamlı bir azalma bulundu (sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.012). İlk 3 ay içerisinde PTÖ de ciddi bir azalma olması ancak sonrasında bazı hastalarda yeniden ödem gelişmesi dikkat çekiciydi. 3-12.aydaki PTÖ'deki artış anlamlı saptanırken (p:0.027), 6-12.aydaki artış anlamlı bulunmadı (p:0.059).

4.3. EKO Bulguları

Sol ventrikül EF 0.ay ortalaması (30 hasta) $\% 31.1 \pm 17.14$, 6.ay ortalaması (23 hasta) $\% 37.73 \pm 20.52$, 12.ay ortalaması (15 hasta) $\% 36.8 \pm 22.02$ olarak saptandı. Sol ventrikül EF değerlerinde bir artış vardı ancak bu artış istatistiki olarak anlamlı değildi (0-6.ay için p:0.083, 0-12.ay için p:0.401). (Şekil7)

PAB 0.ay ortalaması 57.3 ± 21.56 mmHg, 6.ay ortalaması 53.26 ± 22.64 mmHg, 12. Ay ortalaması 49.33 ± 21.11 mmHg saptandı. PAB değerlerinde bir düşüş vardı ancak bu, istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (0-6.ay için $p:0.27$, 0-12.ay için $p:0.38$). (Şekil 7)

EKOda hastalar perikardiyal effüzyon açısından da değerlendirilmişti. 0.ayda 9 (%30) hastada perikardiyal effüzyon varken, 6.ayda 4 (%16.66), 12.ayda 1 (%6.25) hastada perikardiyal effüzyon vardı.



Şekil 7: Sol ventrikül EF ve PAB ortalamalarının aylara göre değişimi

4.4. eGFR, Üre, Cr, Hemoglobin, Sodyum, Potasyum ve NT-proBNP Bulguları

30 KRS hastasından başlangıç eGFR $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 'nin altında olan 3 (%10) hasta vardı. Bunların eGFR değerleri 9.34, 11.3 ve $14.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ idi ancak hiçbirinin üremik semptomu veya başka bir kesin diyaliz endikasyonu yoktu. Bu hastalardan ikisi Tip 4 KRS, diğeri ise Tip2/4 KRS idi. eGFR $15-30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ olan 12 (%40) hasta, $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ üzerinde olan ise 15 (%50) hasta vardı. (Tablo 9)

PD başlangıcında hastaların ortalama eGFR (MDRD) değeri 31.49 ± 13.05 (min:9.34, maks:54.0) ml/min/1.73 m^2 idi. eGFR $<15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ olan 3 hasta çıkarılarak kalan 27 hastanın analizi yapıldığında 0. ay MDRD ortalaması 33.43 ± 17.55 (min:16.1 maks:54.0) ml/min/1.73 m^2 olarak saptandı.

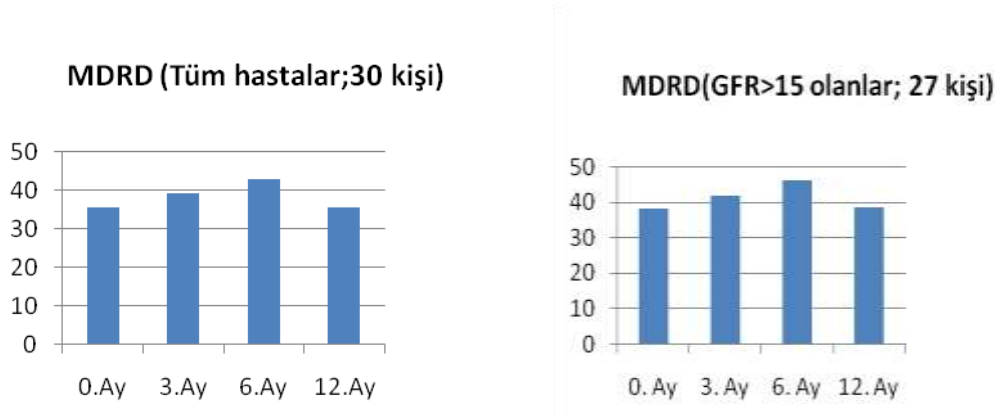
12.ayın sonunda 16 hastadan 4'ünde (%25) eGFR $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 'nin altında saptandı. (Tablo 8) Bu hastalardan 2'sinin başlangıç eGFR'si de $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 'nin altında iken, diğeri 2'sinin PD başlangıcındaki eGFR'leri 28.2 ve $42.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ idi. Başlangıç eGFR: $28.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ olan hasta bu değerler bakıldığında akut böbrek hasarı tablosundaydı ve kısa bir süre sonra sepsis nedeni exitus oldu. Başlangıç eGFR 42.9

ml/min/1.73 m² olan hastanın renal fonksiyonları ise aylar içinde kademeli düşüş göstermişti (3. ve 6.aydaki eGFR'leri sırasıyla 29.6 ve 12.2 ml/min/1.73 m² idi)

Tablo 9: eGRF düzeyine göre hasta sayılarının çalışma süresince değişimi

	GFR<15	GFR: 15-30	GFR>30	Toplam hasta sayısı
0.ay	3	12	15	30
3.ay	6	9	15	30
6.ay	4	6	14	24
12.ay	4	5	7	16

Başlangıç (0.ay) değerleri ile karşılaştırıldığında, PD öncesi ile PD sonrası 1.yıl eGFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.651). Evre 5 KBH olan hastaları çıkarıp 27 hastanın istatistiğini yaptığımızda da bu sonuç değişmedi (p:0.485). Başlangıç (0.ay) değerleri ile karşılaştırıldığında, hastaların 3. ve 6.ay eGFR'lerinde yükselme mevcuttu ancak bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (0-3.ay için p:0.098 ve 0-6.ay için p:0.118). Başlangıç Evre 5 KBH olan hastalar çıkarıldıktan sonra, 27 hastanın başlangıç değerleri ile 3. ve 6.ay değerleri karşılaştırıldığında mevcut artışın yine anlamlı olmadığı görüldü. (0-3.ay için p: 0.092, 0-6.ay için p: 0.098). Bunun yanında her iki durumda, 12.aya yaklaştıkça eGFR ortalaması düşüş göstermekteydi ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi. (30 hastada 3-12.ay için p:0.056, ve 6-12.ay için p:0.055; başlangıç eGFR>15 olan 27 hastada 3-12.ay p: 0.06, 6-12.ay için p:0.074). Özet olarak tedavi süresince eGFR değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı. (Şekil 5)



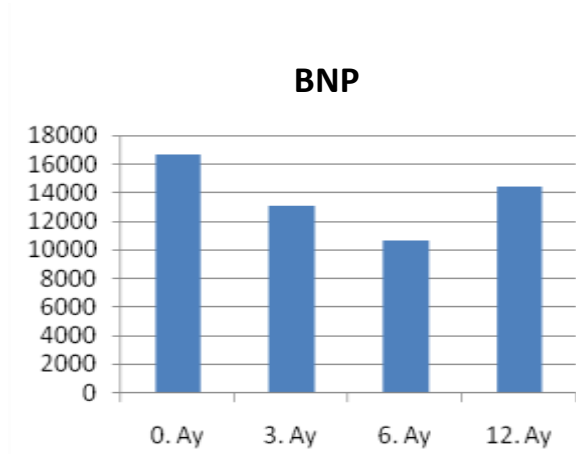
Şekil 5: Hastaların eGFR ortalamalarının aylara göre değişimi

PD başlangıcında hastaların ortalama üre değeri 110.26 ± 38.31 mg/dl, ortalama kreatinin (Cr) değeri 2.3 ± 1.46 mg/dl idi. Üre ve Cr değerleri başlangıçta bir miktar düşüş gösterirken 6.ay sonrasında bir miktar artış olduğu görüldü. Ürede 0-6.ay karşılaştırılmasında görülen düşüş ($p:0.042$) istatistiksel olarak anlamlıydı ancak bunun dışındaki değişimler istatistiğe yansımada ($p>0.05$).

Tedavi öncesi hastaların hemoglobin ortalaması 10.46 ± 1.78 g/dl iken 3. ayda 11.82 ± 1.46 g/dl ve 6.ayda 11.83 ± 1.85 g/dl, 12.ayda 11.11 ± 2.45 g/dl olmuştu. 0. ay ile karşılaştırıldığında 3 ve 6.aydaki yükseliş anlamlı bulundu ($p:0.000$). Ancak 0. ay ile 12.ay hemoglobin verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.194$).

Hastaların peritoneal UF tedavisi öncesindeki sodyum değerlerinin ortalaması 136.48 ± 5.75 mmol/l, potasyum değerlerinin ortalaması 4.1 ± 0.68 mmol/l saptandı. Sodyumda bir miktar artış olmasına rağmen (12.ay ortalaması $138.1 \pm 7,17$ mmol/l), tedavi öncesi ile tedavi sonrası sodyum ve potasyum değerleri arasında, 1 yıl içinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların 0.ay NT-proBNP ortalaması 16657.82 ± 12759.7 (min:1840, maks:35001), 6.ay NT-proBNP ortalaması 10615.54 ± 10494.34 (min:1410, maks:35001), 12.ay NT-proBNP ortalaması $14.386.75 \pm 14421.30$ (min:549, maks:35001) pg/ml olarak bulundu. Bazı hastalarda 12. aya kadar kademeli düşüş görülürken; çoğu hastada NT-proBNP değerlerinin 0-6 ay arasında gerilerken, 6.ay sonrasında tekrar yükseldiği görüldü. 0-3. ay ve 0-12.ay NT-proBNP verileri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p:0.171$, $p:1.02$), 0-6.aydaki NT-proBNP düşüşü anlamlı ($p:0.026$) bulundu. (Şekil 6)



Şekil 6: Hastaların BNP ortalamalarının aylara göre değişimi

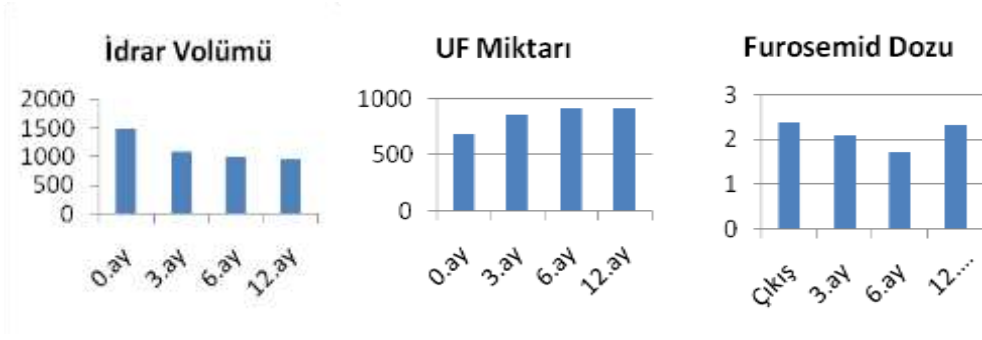
4.5. İdrar Volümü, Peritoneal UF Miktarı ve Diüretik Dozu

PD başlangıcında hastaların ortalama idrar volümleri 1515 ± 663 (min:250 maks:3000) ml/24 saat idi. Hastaların takiplerinde idrar volümlerinde azalma meydana gelerek; 3.ayda bu ortalama 1100 ± 578 'e, 6.ayda 1004 ± 619 'a, 12.ayda ise 960 ± 661 (min:100, maks:2500) ml/24 saate geriledi. (Şekil 8) Başlangıç ile karşılaştırıldığında; 3, 6 ve 12.aydaki idrar volümü azalmasının anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla p:0.001, p:0.003, p:0.033). Bunun yanında 12.aya ulaşan 16 hastadan bazılarında (6 hasta) özellikle 6.ay sonrası idrarda artış meydana geldi. Ancak bu artış, idrarında azalma olan hastaların (8 hasta) daha fazla olması nedeniyle istatistiğe yansımadı.

Hastaların tedavi başlangıcındaki peritoneal UF miktarı ortalaması 684 ± 409 ml/gün idi. Bu miktar aylar içinde artarak 12.ayda ortalama 925 ± 456 ml/gün düzeyine ulaştı. (Şekil 8) Başlangıç ile karşılaştırıldığında 3, 6, 12.aylardaki UF miktarı artışının anlamlı düzeyde olduğu görüldü (Sırasıyla p:0.01, p:0.019, p:0.00).

Peritoneal UF tedavisi başlanmadan 1 gün önce 8 hasta iv puşe, 6 hasta oral, 16 hasta ise iv infüzyon tedavisi olarak furosemid almaktaydı. Oral alanlar ortalama 2.3 ± 1 tablet/gün, iv puşe alanlar ortalama 6 ± 1.5 ampul/gün, iv infüzyon tedavisi alanlar ise ortalama 10.8 ± 1.92 ampul/gün tedavi almaktaydılar. UF tedavisi öncesi dozlar ile karşılaştırıldığında 3, 6, 12. aydaki furosemid dozlarında anlamlı bir azalma mevcuttu (sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.02). Hastaneden çıkış furosemid dozları ile 3, 6, 12. aydaki furosemid dozları karşılaştırıldığında ise 0-6.ay arasında anlamlı azalma bulunurken (p: 0.02), 0-3.ay ve 0-12.ay arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). 6. aydan itibaren bazı hastalarımızda günlük furosemid dozunda artış ihtiyacı olduğu görüldü. 3-6. ay ve 3-12.ay dozları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla p:0.53, p:0.09), 6.-12.ayda furosemid dozlarındaki artış istatistiki olarak anlamlı bulundu (p:0.025). (Şekil 8)

0.ayda 10 hasta (8'i 25 mg, 1'i 75 mg, 1'i 100 mg/gün), 6.ayda 6 hasta (4'ü 25 mg, 1'i 50, 1'i 100 mg/gün), 12.ayda 3 hasta (hepsi 25 mg/gün) spironolakton kullanmaktaydı. 12 ay boyunca tedaviyi alan yalnızca 3 hasta vardı. 0-6-12.aylar karşılaştırıldığında spironolakton dozunda anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.1).



Şekil 8: İdrar volümü, UF miktarı ve furosemid dozunun aylara göre değişimi

4.6. Peritoneal UF Şeması

Yalnızca bir hastada APD uygulanırken diğer tüm hastalarda SAPD uygulandı. Başlangıçta 2 hastaya sadece ikodekstrin, 4 hastaya ikodekstrin ve glukozlu çözelti kombinasyonu, 16 hastaya sadece %1.36 veya %1.5 glukozlu, 4 hastaya sadece %4.2 glukozlu çözelti ve 4 hastaya da kombine glukozlu çözelti ile tedavi planlandı. 12.aya gelindiğinde 16 hastanın 4 tanesi sadece %1.36 veya %1.5 glukoz içeren çözelti ile, 1 tanesi sadece ikodekstrin ile, 1 tanesi sadece %4.2 glukozlu çözelti ile, 3 tanesi ikodekstrin-glukozlu çözelti kombinasyonu ile ve diğer hastalar glukozlu çözelti kombinasyonları ile tedaviye devam etmekteydiler.

Günlük diyaliz sıvısı değişim hacmi 0.ayda ortalama 2783 ± 2434 ml/gün (min: 2 günde bir 500 ml, maks:8000 ml/gün), 3.ayda 3611 ± 2698 ml/gün (min:2 günde bir 500 ml, maks:8000 ml/gün), 6.ayda 3764 ± 2619 ml/gün (min:2 günde bir 500 ml, maks:8000 ml/gün), 12.ayda 4708 ± 2645 ml/gün (min: 3 günde 1 600 ml, maks:8000 ml/gün) olarak saptandı. Başlangıç ile karşılaştırıldığında değişim hacmindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (3, 6, 12.aylar için sırasıyla p:0.002, p: 0.011, p:0.017).

Aylara göre hastalarımızın günlük PD solüsyonu değişim sayısı Tablo 10'daki gibiydi. Günlük değişim sayısı ortalaması 0.ayda 1.68 ± 0.89 iken, 3.ayda 2.0 ± 1.04 , 6.ayda 2.0 ± 1.08 , 12.ayda ise 2.42 ± 1.15 idi. Bazı hastalarda tedavinin ilerleyen döneminde günlük değişim sayısı artırılmış olup bu artış 0-3.ay (30 hasta) ve 0-12.ay (16 hasta) için istatistiki olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p:0.015, p:0.012).

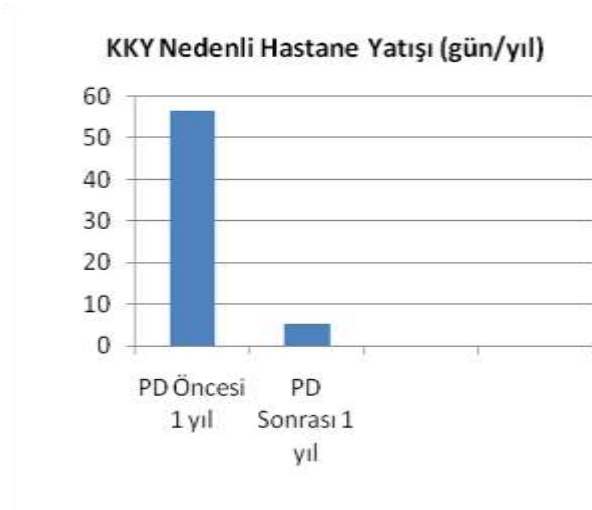
Tablo 10: Günlük PD değişim sayısının çalışma süresince değişimi

PD tedavisi	3günde1 değişim	2günde1 değişim	Günde 1 değişim	Günde 2 değişim	Günde 3 değişim	Günde 4 değişim	Toplam Hasta Sayısı
0.ay	0	1	15	8	5	1	30
3.ay	0	2	10	7	9	2	30
6.ay	0	4	4	8	6	2	24
12.ay	1	1	1	5	5	3	16

4.7. KKY Nedenli Hastane Yatışları

30 hastanın PD tedavisi başlanmadan önceki 1 yılda KKY nedenli hastane yatış gün sayısının ortalaması 56.47 ± 25.75 gün/yıl saptandı. 12.aya ulaşan 16 hastada ise PD öncesi ortalama 54.8 ± 28.7 gün/yıl idi. Bu 16 hastanın PD tedavisi sonrası 1 yıldaki KKY nedenli yatışlarının ortalaması 5.37 ± 16.53 gün/yıl olarak bulundu. Hastane yatışlarındaki bu azalma belirgin derecede anlamlıydı ($p:0.000$). (Şekil 9)

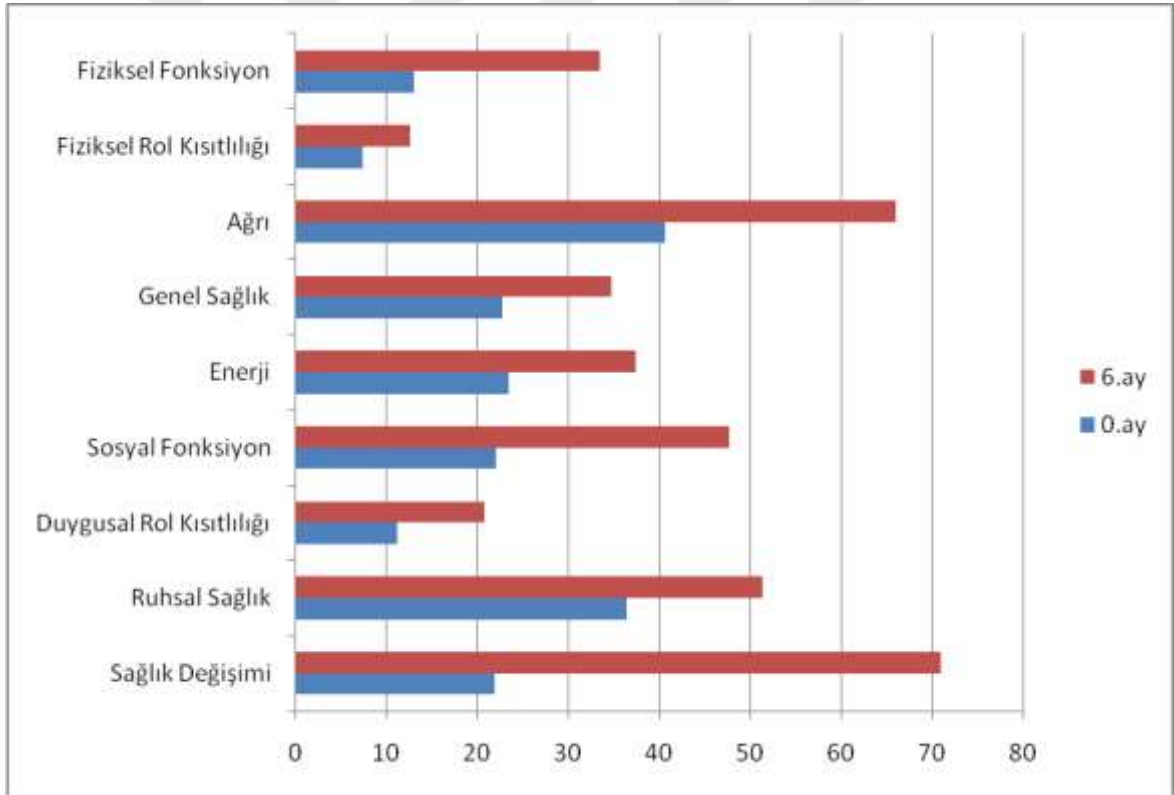
Tedavide 6.ayını tamamlayan 9 hastanın PD öncesi 1 yılda hastane yatışları ortalaması $67,6 \pm 20.2$ gün/yıl idi. Bu hastaların PD sonrası 6 aydaki hastane yatışları ortalaması ise 4.3 ± 5.5 gün saptandı.



Şekil 9: KKY nedenli hastane yatışlarının PD sonrası değişimi

4.8. Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları

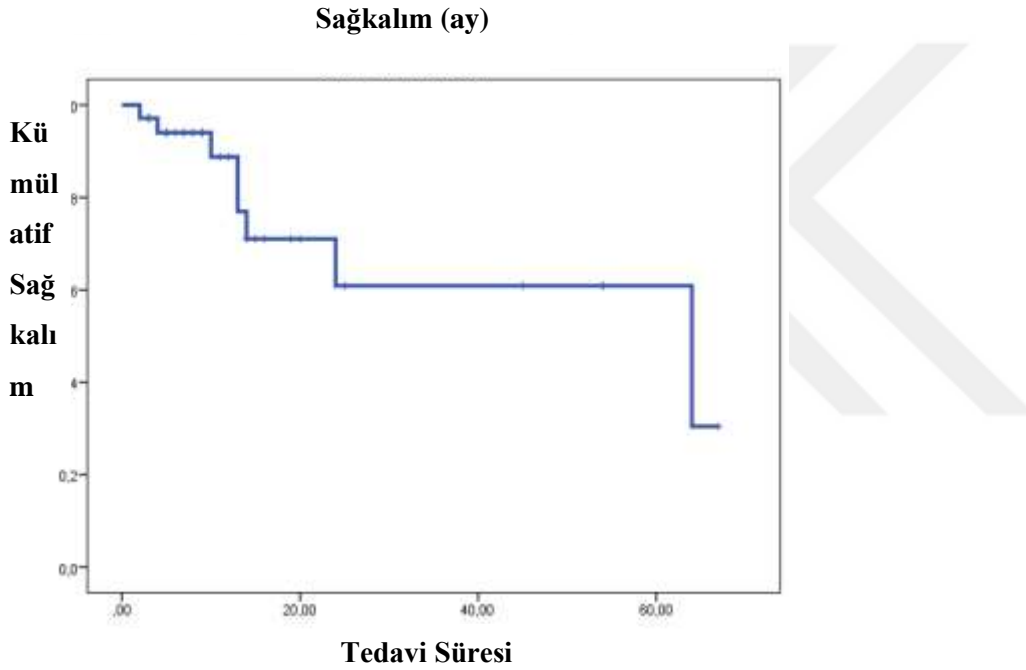
Peritoneal ultrafiltrasyon tedavisinde 6.ayını doldurmuş olan 24 KRS hastasının SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği sonuçlarına bakıldığında, hem PD öncesi hem de PD sonrası değerlendirmesinde, hastalar Türk toplumu için SF-36 norm değerlerinin¹⁸⁰ altında kaldılar. PD öncesi ve PD sonrası SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında ise; fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı (p:0.41) ve emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı (p:0.26) toplam skorlarında anlamlı fark saptanmadı. Bunun dışındaki tüm parametrelerde (fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, enerji/canlılık, sosyal fonksiyon, ruhsal sağlık ve sağlık değişimi) belirgin olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (tüm parametrelerde $p<0.001$) (Şekil 10)



Şekil 10: PD tedavisi sonrası KRS hastalarında SF-36 alt ölçeklerinin değişimi

4.9. Kümülatif Sağkalım Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 5'i (%16.66) exitus oldu. Verileri eksik olduğu için çalışmadan dışlanan ancak sağkalım değerlendirilmesine alınan 5 hastadan da 3'ü exitus oldu. Exitus olan toplam 8 hastanın PD tedavisindeki yaşam süresi ortalaması **16.66 ± 18.84** ay idi. Kaplan Meier testi sonuçlarına göre hastaların sağkalım olasılığı, PD tedavisindeki 1.yılda %82.2, 2.yılda %60.9, tedavinin 5.yılında ise %30.4 olarak saptandı. Şekil 11, Kaplan Meier testine göre PD başlangıcından itibaren kümülatif sağkalımı özetlemektedir.



Şekil 11: PD başlanan KRS hastalarının tedavi süresince sağkalım grafiği

4.10. PD İlişkili Komplikasyonlar

4 hastada kateter ilişkili nonenfeksiyöz-mekanik komplikasyon gelişti. Bunlardan 1'inde (%3.33) herni, 3'ünde (%10) sızıntı (leak) vardı. PD sonrası erken dönemde sızıntı olan hastalardan birinde, ilerleyen dönemde kateter migrasyonu meydana geldi ve kateter değişimi gerekti. Değişim sonrası kateter disfonksiyonu olmadı. Yıllık peritonit sıklığı ise (PD tedavisinde 1 yılını dolduran 16 hasta için) 0.25 episod/hasta/yıl saptandı.

5.TARTIŞMA

KRS hastalarında konjesyonu azaltmak için tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu amaçla kullanılan diüretik tedavisinin, direnç gelişimi, renal fonksiyon kaybının artması ve elektrolit dengesizliği gibi nedenlerle yararı sınırlanmakta, medikal tedaviye dirençli böyle hastalarda UF tedavileri kullanılmaktadır. Peritoneal ultrafiltrasyon, yavaş ve kontrollü bir şekilde fazla sıvıyı vücuttan uzaklaştırması, rezidüel renal fonksiyonları koruması, kalbe zararlı bazı maddeleri peritoneal yolla uzaklaştırması, psikososyal açıdan avantaj sağlaması gibi olumlu yönleriyle son dönemde ön plana çıkan bir tedavidir. Pek çok çalışma, seçilmiş KRS hastalarının erken peritoneal UF'dan fayda gördüğünü, bu tedavinin klinik durumda ve yaşam kalitesinde iyileşme ile hastane yatışlarında azalma sağladığını göstermiştir. Peritoneal UF tedavisi, güvenli ve etkili gibi görünmektedir. Ancak bu çalışmaların çoğu sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır, gözlemseldir, takip süresi genellikle kısadır ve kontrol grubu içermemektedir. Büyük çaplı, yeterli sayıda kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle KRS hastalarında peritoneal UF tedavisinin yeri halen net değildir.

Çalışmamızda, polikliniğimizde takip edilen KRS hastalarında, Kardiyoloji ve Nefroloji kliniklerinin ortak kararı ile başlanan peritoneal UF tedavisinin, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular, KKY ilişkili hastane yatışları ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışma sonuçları başlıklar halinde tartışılacaktır.

5.1. Hastalar ve Çalışma İle İlgili Genel Bulguların Değerlendirmesi

Çalışmamız kontrol grubu içermemekteydi. Çalışma öncesinde peritoneal UF tedavisi başlanmış ve halen poliklinik takibinde olan KRS hastaları ile çalışma süresi içerisinde peritoneal UF tedavisi başlanarak poliklinik takibine alınan KRS hastaları çalışmaya dahil edilmiş, ilk 1 yıldaki verileri incelenmişti. Literatürde KRS hastalarında peritoneal UF tedavisinin etkileri ile ilgili yapılmış hem retrospektif^{182,189,196,204-206} hem de prospektif^{8,184,187,188,194,197,198,202} çalışmalar mevcuttur. Ancak kontrol grubu ile yapılan yalnızca bir çalışma¹⁸³ vardır. Diyaliz prosedürü olmaksızın takip edilen fonksiyonel kapasitesi düşük ve ciddi komorbidite yükü olan refrakter KRS hastaları, ilk yıl içerisinde %85 ölüm riskiyle karşı karşıya kalır. Bu nedenle bu hasta grubunda, kontrol grubu ile çalışma yapmanın etik dışı olabileceğini savunanlar da vardır.¹⁸⁴

Tek merkezli olarak yapılan çalışmamızda 30 KRS hastası vardı. Benzer tek merkezli çalışmalarda hasta sayısı genellikle 20'nin altında olup^{185,186,8,195,197,199,203} son yıllarda hasta sayısı 20 ile 39 arasında olan tek merkezli çalışmalar^{183,184,187,194} da olmuştur. En büyük tek merkezli çalışma, Koch ve ark.nın¹⁸⁸ 118 KRS hastasının prospektif takibi ile yaptığı çalışmadır. Literatürdeki en yüksek hasta sayısına sahip çalışma ise 2014 yılında Courivaud ve ark.nın¹⁸⁹ 126 KRS hastası ile yaptığı 2 merkezli retrospektif çalışmadır.

Hastalarımızın yaş ortalaması 68.13 ± 9.18 yıl idi ve erkeklerin oranı % 66.66 idi. Hastaların ortalama PD tedavi süresi ise 17.37 ± 18.38 ay (3-67 ay) idi. 21 çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir metaanalizde¹⁹⁰ toplam 673 hastanın yaş ortalaması 67.4 ± 10.1 yıl ve erkeklerin oranı % 69.2 olarak bildirilmiştir. Çalışmalardaki PD tedavi süreleri bu metaanalizde ortalama 33.2 ay olarak raporlanmıştır. Yaş ve cinsiyet verilerimiz metaanalizdeki ortalamalara oldukça yakındır. PD tedavi sürelerimiz ise Gotloib ve ark.¹⁸⁴ ile Nunez ve ark.¹⁸³'nün çalışmalarına benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, başlangıçta ACEi/ARB kullanan 9 (%30) hasta vardı ve bu hastalarda sorun yaşanmadan tedaviye devam edildi. Ancak iki hasta hariç ara kontrolde yeni ACEi/ARB başlanan hastalar, ilacı tolere edemediler ve bu tedaviye devam edilemedi. Shao ve ark.¹⁹¹ 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında PD kateteri takıldıktan sonra, kontrendikasyon olmadığı sürece tüm KRS'li hastalarına ACEi/ARB başladıklarını belirtmiştir. Nakayama ve ark.⁸ ile Takane ve ark.¹⁹² da PD öncesinde tüm hastalarının (%100) ACE/ARB kullandığını bildirmiştir. Bunun yanında, çalışmamızdakine benzer şekilde, PD başlangıcında ACEi/ARB kullanım oranını, %50'nin altında bildiren çalışmalar^{183,193,188,194,195} da vardır.

İki hasta hariç tüm hastalarımızın (%93.33) başlangıç tedavisinde beta bloker bulunmaktaydı. 1. yılını dolduran 16 hastadan ise 13'ü (%81.25) bu tedaviyi almaktaydı. KRS hastaları ile yapılan benzer çalışmalarda, bu ilacın kullanım oranı olarak %28 ile %83 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.^{183,189,192,196} Bizim çalışmamızdaki beta bloker kullanımı, diğer çalışmalardan yüksekti.

Başlangıçtaki spironolakton kullanım oranımız Kunin ve ark.nın¹⁹⁴ çalışmasındakine benzer şekilde %33.33 olarak saptandı. Sanchez ve ark.¹⁹⁷ bu oranı %47, Koch ve ark.¹⁸⁸ ise %13.6 olarak bildirmişti. Bilindiği gibi ACEi/ARB, beta bloker ve spironolakton KKY'inde mortaliteyi azaltan ilaçlardır. Üstelik, bu ilaçların kullanımını kısıtlayan

hiperkalemi yan etkisi, PD yapan hastalarda, diyalizatta potasyum bulunmaması ve peritondan potasyum kaybı sayesinde, az görülmektedir. ACEi/ARB grubu ilaçların renal fonksiyonların korunmasında da rolü vardır. Tüm bu nedenlerle bu ilaçların kullanım oranı kontrendikasyon olmadıkça artırılmalıdır.

Tedavi başlangıcında tüm hastalarımız (%100) furosemid kullanmaktaydı. 12.aya ulaşan hastalardan furosemid tedavisi sonlandırılan hasta olmadı. Tedavide 6.ayını dolduran hastalardan ise birinde renal yetmezlik nedeniyle bu tedavi sonlandırıldı. Aruna M ve ark.¹⁹⁸ tüm hastalarda PD sonrası furosemid ihtiyacı ortadan kalktığı için tedaviyi kestiklerini, Koch ve ark.¹⁸⁸ da furosemid kullanan hasta sayılarının PD sonrasında azaldığını bildirmişti. Sanchez ve ark.¹⁹⁷ ise diüretik (furosemid, torasemid, spironolakton) kullanan hasta sayıları açısından tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı fark saptamadı.

Hastaların peritoneal UF tedavisi başlanmadan önceki furosemid dozları ile karşılaştırıldığında; tedavinin 3, 6, 12. aylarındaki furosemid dozlarında anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.02). Hastaneden çıkış furosemid dozları ile 3, 6, 12. aydaki furosemid dozları karşılaştırıldığında ise yalnızca 0-6.ay arasında anlamlı azalma bulundu (p: 0.02). 6. aydan itibaren ise bazı hastalarımızın günlük furosemid dozlarının arttığı görüldü. 6.-12.aydaki bu doz artışı istatistiki olarak anlamlı idi (p:0.025). Courivaud ve ark.¹⁸⁹ PD tedavisi sonrasında eGFR<30 ml/dk olanların furosemid dozlarında anlamlı artış bulurken, eGFR>30 ml/dk olanların furosemid dozları arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirdi. Koch ve ark.¹⁸⁸ başlangıçtan beri diüretik kullanmaya devam eden hastaların furosemid dozlarında değişiklik saptamadı. R.Lu ve ark.¹⁹⁰ da bu alandaki 5 çalışmanın metaanalizini yaparak tedavi sonrasında diüretik dozlarında anlamlı fark olmadığını belirtti. Nakayama ve ark.⁸ ile Sheppart ve ark.¹⁹⁹ ise furosemid dozlarında PD tedavisi sonrası anlamlı bir azalma saptamıştı. Çalışmalarda böyle farklı sonuçlar çıkmasının nedeni muhtemelen hastaların başlangıç verileri alınırken klinik durumlarının ve hastalara ait komorbidite, yaş, renal fonksiyon gibi ek faktörlerin değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda 0.ay (PD başlanmadan 1 gün öncesi) ile karşılaştırıldığında furosemid dozlarında belirgin azalma saptanmasının nedeni, PD başlangıcında hastalarımızın çoğuna (dekompanzasyon kontrol altına alınmış olsa da hipervolemi devam ettiğinden) yüksek dozlarda furosemid verilmesidir. Hastaneden çıkış dozu ile karşılaştırıldığında ise 6.ayda furosemid dozunda görülen azalma, hem konjesyonun azalmasıyla diüretik etkiye olan ihtiyacın azalmasına, hem de renal

fonksiyonların iyileşmesiyle diüretik yanıtızlığının ortadan kalkmasına ve furosemidin henle kulbu üzerindeki etkisinin artmasına bağlı olabilir. Buna karşın 6.ay sonrasında furosemid dozlarında anlamlı artış saptadık. 12.aya doğru diüretik dozlarında ciddi artış olan 3 hastamız farklı etyolojik nedenler ile (pnömoni, KOAH alevlenmesi, tedavi uyumsuzluğu) dekompanse kalp yetmezliği atağı gelişen ve hastaneye yatırıldıktan kısa süre sonra exitus olan hastalardı. 6-12.ayda furosemid dozundaki anlamlı artışın temel sebebinin bu hastalar olduğu düşünöldü. Bunun yanında diyet uyumsuzluğu nedeniyle sıvı yüklenmesi geliştiği ya da renal fonksiyonları bozulduğu için furosemid doz artışı gereken hastalar da bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

5.2. Fonksiyonel Kapasite, Vücut Ağırlığı ve Konjesyonun Diğer Klinik Parametreleri İle İlgili Bulguların Değerlendirmesi

Tedavi başlangıcı ile 3, 6, 12. ay verileri karşılaştırıldığında, hastaların fonksiyonel kapasitelerinde belirgin olarak anlamlı iyileşme ($p<0.001$) olduğu göröldü. Hastaların tamamında (%100) ilk 3 ayda NYHA evresinde en az 1 evre gerileme oldu. 0-12.ay karşılaştırıldığında ise %81.25 'inde NYHA evresi en az 1 evre gerilemişti (%43.75 inde 2 evre, %6.25'inde 3 evre gerileme vardı). Çalışmamızda bulunan bu fonksiyonel kapasite artışı daha önceki çalışmalarla da uyumluydu.^{200,8,184,185,187,188,191-206} PD başlanan KRS hastalarında fonksiyonel kapasitedeki değişimin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, fonksiyonel kapasitede iyileşme görölmeyen bir çalışmaya rastlanmadı. Mehrotra ve Kathuria²⁰¹ yedi çalışmanın metaanalizinde, diyaliz başladıktan sonra hastaların % 90'ından fazlasında fonksiyonel kapasitenin iyileştiğini saptadı. Hastalarda konjesyonun azaltılması ile fonksiyonel kapasitenin artması beklenen bir durumdur.

Hastaların peritoneal UF başlanmadan 1 gün önceki (0.ay) vücut ağırlıkları ile tedavi sonrası 3, 6, 12.aylardaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında belirgin olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $p:0.000$, $p:0.0003$ ve $p:0.002$). Tedavi başlandıktan sonra hastane taburculuğu esnasındaki vücut ağırlıkları ile 3, 6, 12.aydaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ise yalnızca 3.ayda görölen kilo kaybı anlamlı bulundu ($p:0.000$). Hastane çıkışı ile 6 ve 12.aylar karşılaştırıldığında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p:0.199$, $p:0.568$). Courivaud ve ark.nın¹⁸⁹ yaptığı çalışmanın sonuçları bizimkine çok benzerdir. Hem bu çalışmada hem de bizim çalışmamızda (hastane çıkış vücut ağırlığı baz alınacak olursa) ilk 3 ayda hastalarda ciddi kilo kaybı

olmuştu ancak 0-12.ay karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. PD tedavisi öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında anlamlı vücut ağırlığı değişimi saptanmayan başka çalışmalar^{8,196,197,202} da vardır. Pek çok çalışmada^{188,191,195,198,203,204} ise belirgin olarak anlamlı bir kilo kaybı bulunmuştur. Çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmasının nedeni, furosemid dozlarındaki duruma benzer şekilde, hastaların başlangıç verileri alınırken klinik durumları ile hastalara ait komorbidite, yaş, renal fonksiyon gibi faktörlerin ve hasta sayısının değişkenlik göstermesinden kaynaklanmış olabilir. Örneğin bazı çalışmalarda hastalar kuru ağırlığına ulaştıktan sonra PD tedavisi başlanırken, bazı çalışmalarda hastalarda kısmi kompanzasyon sağlandıktan sonra PD başlanmıştır. Çalışmamızda peritoneal UF tedavisi ilk başlandığı dönemde, hastalarda dekompanzasyon kontrol altına alınmış olsa da çoğu hastada konjesyon devam etmekteydi ve bir çok hasta henüz kuru ağırlığına ulaşamamıştı. Peritoneal UF başlanmadan 1 gün öncesinden, hastaneden çıkana kadar geçen sürede hastalar ortalama 6.9 ± 3.6 kg kaybetmişti (p:0.000). Bu kilo kaybında peritoneal UF yanında, çoğu hastada devam eden yüksek doz diüretik tedavisinin de etkisi vardı. Çalışmamızda hastaların, peritoneal UF ve diüretik tedavisi ile hastaneden çıkana kadar verdikleri kilonun genel olarak korunduğu saptandı. Kronik konjesyonu olan bazı hastalarda kilo kaybı hastaneden çıktıktan sonra da devam etti ve bu, hastane çıkışı ile 3.ay karşılaştırıldığında anlamlı kilo kaybı saptanmasına sebep oldu. Ancak bazı hastalarımızda 3.ay sonrasında yeniden kilo artışı olmuştu. Bu durumun genellikle hastaların sodyum ve sıvı kısıtlamasına, diüretik tedavisine veya peritoneal UF şemasına uymaması nedeniyle ya da enfeksiyon gibi hemodinamiyi bozan faktörler sebebiyle gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Hastaların başlangıçtaki klinik verileri ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. aylarda plevral sıvı, assit ve PTÖ'de belirgin bir azalma mevcuttu (p<0.01). 0-12.ay karşılaştırılmasında ise her üç parametrede de azalma vardı ve PTÖ ile assitteki azalma anlamlıydı (p<0.02) ancak plevral effüzyondaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.125). Konjesyonun klinik bulgularındaki değişime dair, literatürde fazla bilgiye rastlanmamıştır. Ryckelynck ve ark.¹⁹⁵ hastalardaki assit ve ödemin fonksiyonel kapasite ile doğru orantılı olarak azaldığını bildirmişti. Rizkallah ve ark.²⁰⁴ da hastalardaki periferik ödemin anlamlı olarak azaldığını saptamıştı. Tedavi sonrası konjesyon bulgularının gerilemesi, peritoneal UF ile vücuttan sıvı uzaklaştırılmasına bağlı beklenen bir bulgudur ve tedavinin başarısını gösteren bir klinik gösterge olarak yorumlanabilir Çalışmamızda 1 yıl sonunda plevral

effüzyonu olan hasta sayısında azalma olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamasının nedeni, tedavide 12.ayını dolduran hasta sayımızın az olması olabilir.

Tedavi öncesindeki son 6 ay içerisinde ciddi konjesyon nedeniyle 5 (%16.6) hastada boşaltıcı torasentez ya da toraks tüpü, 14 (%46.66) hastada ekstrakorporeal UF, 11 (%36.66) hastada parasentez ihtiyacı olmuştu. Tedavi sonrasındaki 1 yılda ise yalnızca 1 hastada 1 kez boşaltıcı torasentez ihtiyacı oldu ve yine aynı hastada birkaç gün süreyle ekstrakorporeal UF yapıldı. Bu hasta, geçirdiği pnömoni sonrasında dekompanze hale gelmişti ve tedavi ile plevral sıvısı ve konjesyonu geriledi. Çalışmalarda hastalara ait torasentez, parasentez, ekstrakorporeal UF ihtiyacındaki değişim ile ilgili karşılaştırmalı bilgilere rastlanmadı. Gotloib L ve ark.¹⁸⁴, Nakayama ve ark.⁸ ve Sanchez ve ark.¹⁹⁷ PD başlanmadan önce tüm hastalara ekstrakorporeal UF yapıldığını, hasta kuru ağırlığına ulaştıktan sonra periton kateteri takılarak peritoneal UF'ye geçildiğini bildirmişti. Ancak 1 yıllık takiplerinde geçici ekstrakorporeal UF veya hemodiyaliz ihtiyacı gelişen hastalardan bahsetmemişlerdi. KRS hastalarında, geçici ekstrakorporeal UF kateteri veya toraks tüpü takılması, torasentez yapılması gibi girişimsel işlemlere olan ihtiyacın azalması; peritoneal UF tedavisinin bir başarısı olarak düşünülebilir. Böylelikle hastalar, bu girişimsel işlemlere bağlı gelişebilecek kanama, enfeksiyon, pnömotoraks gibi komplikasyonlardan korunmuş oldular. Ayrıca ekstrakorporeal UF hastalardan hızlı sıvı uzaklaştırdığı için, hemodinamilerinde ve kardiyak fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilirdi. Bu da hastaların morbidite ve mortalitesini artırabilirdi. Peritoneal UF ile bu riskler de ortadan kalkmış oldu. Son olarak ülke ekonomisi, bu işlemler ve komplikasyonlarının yaratacağı maliyetten korunmuş oldu.

5.3. EKO Bulgularının Değerlendirmesi

Çalışmamızdaki EKO ile ölçülen sol ventrikül EF değerlerinde PD tedavisi sonrası bir artış saptandı (0, 6, 12. aylarda ortalama EF değerleri sırasıyla: %31.1, %37.73, %36.8 idi). Ancak bu artış istatistiki olarak anlamlı değildi (0-6. ay için p:0.083, 0-12.ay için p:0.401). EKO ile ölçülen PAB değerleri ise PD tedavisi sonrası düşüş göstermişti. (0, 6, 12. aylarda ortalama PAB değerleri sırasıyla: 57.3, 53.26, 49.33 mmHg idi). Fakat bu düşüş de istatistiki olarak anlamlı değildi (0-6.ay için p:0.27, 0-12.ay için p:0.381). Çağlar ve ark.²⁰³ (toplam 6 hasta) ile Koch ve ark.¹⁸⁸ (EF için 45, PAB için 28 hasta) da çalışmamıza benzer şekilde EF ve PAB değerleri arasında fark saptamamıştı. Nunez ve ark.¹⁸³, Kunin ve

ark.¹⁹⁴, Hebert ve ark.²⁰⁵, Cnossen ve ark.²⁰⁶ ve Nakayama ve ark.⁸ da sol ventrikül EF de anlamlı fark bulamadıklarını bildirdiler. Bu beş çalışmada PAB değerlendirmeye alınmamıştı. Courivaud ve ark.¹⁸⁹ ile Takane ve ark.¹⁹² sol ventrikül EF'inde anlamlı ($p<0.01$) artış saptarken, PAB'ı değerlendirmemişti. Shao ve ark.¹⁹¹ PD başlanan tip-2 KRS hastalarının bulguları ile non-Tip2 KRS hastalarının bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında, tip 2 KRS hastalarının (14 hasta) EF değerlerinde fark bulamadıklarını, ancak non-tip2 KRS hastalarının (22 hasta) PD öncesi ve PD sonrası EF değerleri arasında anlamlı bir artış olduğunu bildirdiler. Sanchez ve ark. nin¹⁹⁷ çalışmasında, EF'de çalışmamıza benzer şekilde istatistiğe yansımayan bir artış bulunurken, PAB'da anlamlı ($p:0.007$) düşüş saptanmıştı. Bertoli ve ark.nin¹⁹⁶ yaptığı çalışmada ise sol ventrikül EF'de anlamlı ($p<0.01$) artış, PAB'da ise anlamlı ($p:0.03$) bir azalma bulunmuştu. TNF-a, ANP ve BNP gibi bazı myokard deprese edici faktörlerin diyalizata geçtiği ve PD yoluyla kandan uzaklaştırıldığı çalışmalarla kanıtlanmıştır.^{175, 207} Bu sayede negatif inotropik etkinin ortadan kalkmasıyla EF'nin artabileceği bilinmektedir. Ayrıca bu faktörlerle indüklenen kardiyak myozit apoptozu baskılanıp, myozit kaybının artması engellenerek, en azından mevcut EF korunabilir ve KKY'nin ilerlemesi durdurulabilir. Bunun yanında PD ile vücuttaki aşırı sıvı, rebound mekanizmalar kullanılmadan, yavaş ve kontrollü bir şekilde vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle Frank-Starling yasasına göre EF'de bir artış, konjesyonda azalma ve PAB'ında bir düşüş beklenir.²⁰⁸ Literatürdeki çalışmalarda, EKO bulguları ile ilgili farklı sonuçlar çıkmasında, KRS hastalarının kliniklerinin dalgalı seyir göstermesi etkili olmuş olabilir. Örneğin çeşitli sebeplerle dekompanze hale gelmiş veya kompanze olsa da konjesyonu artmış hastalarda EKO parametreleri tedaviden önceki döneme benzer çıkabilmektedir ve bu durum ilgili parametrede diğer hastalarda görülen belirgin artış veya azalışı gölgeleyerek istatistiğin anlamsız hale gelmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca hasta sayısındaki ve popülasyonundaki farklılıklar ile retrospektif çalışmalarda EKO'nun aynı doktor tarafından yapılmamış olması da etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda mevcut değişikliklerin istatistiğe yansımamasında; hasta sayısının az olmasının (6.ayda 23, 12.ayda 15 hastanın EKO bulguları istatistiği yapıldı), tüm hastalarda EKO'nun aynı hekim tarafından yapılmamasının ve 1.yıl kontrolüne yakın dönemde bazı hastaların çeşitli sebeplerle dekompanze hale gelmesinin etken olabileceği düşünüldü.

5.4. eGFR, Üre, Cr, Hemoglobin, Sodyum, Potasyum ve NT-proBNP Bulgularının Değerlendirmesi

Üremik semptomu olmayan 3 adet Evre 5 KBH hastasını da dahil ettiğimiz çalışmamızda, PD öncesi ile PD sonrası 1.yıl eGFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.651). Evre 5 KBH olan hastaları çıkarıp 27 hastanın istatistiğini yaptığımızda da bu sonuç değişmedi (p:0.485). 0.ay ile karşılaştırıldığında hastaların 3. ve 6.ay eGFR'lerinde yükselme, 6.ay sonrasında ise (6-12.ayda) eGFR'de düşme mevcuttu ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05). Özet olarak çalışmamız süresince eGFR'de anlamlı değişiklik olmadı. Çalışmamıza benzer şekilde, literatürdeki birçok çalışmada^{8,196,197,202,203} da PD tedavisi sonrası eGFR'nin değişmediği bulunmuştur. Kunin ve ark.¹⁹⁴ ile Koch ve ark.nın¹⁸⁸ çalışmasında ise PD tedavisi sonrası eGFR'nin azaldığı saptanmıştır. Shao ve ark.nın¹⁹¹ çalışmasında tip 2 KRS hastalarının eGFR'lerinde PD öncesi ile sonrası arasında belirgin fark yokken, diğer KRS tiplerine sahip hastalarda eGFR'de anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Evre 5 KBH'ların da dahil edildiği sekiz çalışmanın metaanalizinde¹⁹⁰ (n = 335), PD öncesi ve sonrası arasında eGFR'nin anlamlı (p:0.011) olarak azaldığı; Evre 5 KBH'lı hastaların dahil edilmediği 6 çalışmanın metaanalizinde¹⁹⁰ (n = 282) ise, PD tedavisinden sonra eGFR'de anlamlı değişimin olmadığı (p:0.106) bildirilmiştir. Peritoneal UF ile vücuttan yavaş ve kontrollü sıvı uzaklaştırılıp, KKY fizyopatolojisinde etkili kompanzatuvar mekanizmaların (RAAS ve sempatik sinir sistemi) aktivasyonunun azalması ve buna bağlı oksidatif stresin, sistemik vazokonstriksiyonun ve inflamasyonun azalması ile renal fonksiyonların korunması veya iyileşmesi beklenir. Ayrıca renal konjesyonun azalması, renal venöz basıncın düşmesini sağlayarak böbrek fonksiyonlarını iyileştirebilir. Bunun yanında PD öncesi tens asiti olan bazı hastalarda, PD sonrasında intraabdominal basıncın düşmesi, hem RAAS aktivasyonunu azaltarak hem de renal vendeki ve böbrek interstisyumundaki basıncın düşmesini sağlayarak eGFR'yi yükseltebilir.²⁰⁸ Çalışmamızda PD öncesi evre 5 KBH iken, PD sonrası evre 3 KBH'a, ya da PD öncesi evre 4 iken PD sonrası evre 2 KBH'na dönerek renal fonksiyonlarında belirgin iyileşme olan hastalarımız oldu. Ancak bu hastalardaki anlamlı farklılık, renal fonksiyon kaybı gelişen bazı hastalar ile ABH tablosunda olup belirgin eGFR düşüşü olan hastalar nedeniyle istatistiğe yansımadı. Buna karşın, takiplerinde renal fonksiyon kaybı gelişen evre 3 KBH iken Evre 5 KBH'na dönen hastalarımız da vardı. Bu durum bazı hastalarda, fazla ultrafiltrasyona bağlı renal

perfüzyonun bozulmasından kaynaklanmış olabilir. Bazı hastalarda ise idiopatik olarak ya da enfeksiyon, diyet uyumsuzluğu, peritoneal UF tedavisinin etkinliğinin azalması gibi nedenlerle kardiyak dekompanzasyon gelişerek, renal fonksiyonlar bozulmuş olabilir. Bilinmektedir ki; akut dekompanze KKY hastalarının % 21-45'inde serum kreatinin seviyesinde artış ve eGFR'de düşüş gözlenmektedir.²⁰⁸ Bununla birlikte, çalışmamızdaki eGFR değerleri hastalar arasında çok değişkenlik göstermekte (örneğin başlangıç eGFR için min değer: 9.34, max.değer:54.0 ml/dk/1.73m²) ve bu nedenle standart sapmalar çok büyümekteydi. Bu durum da, aradaki farklılıkların kaybolmasına yol açarak, eGFR'deki değişimlerin anlamsız çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Üre düzeyleri 0-6.ayda anlamlı olarak azalırken (p:0.042), kreatinin değişmedi. 6.ay sonrasında eGFR'deki düşüşe uyumlu hafif düzeyde bir üre-kreatin artışı vardı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). 0-12.ay karşılaştırıldığında ise üre ve kreatininde anlamlı değişim saptanmadı. (sırasıyla p:0.99, p:0.132). Nakayama ve ark.⁸ KRS hastalarında kan üre nitrojeni(BUN) ve kreatinin düzeylerini ve Takane ve ark.¹⁹² kreatinin düzeylerini karşılaştırmış ve PD öncesi ile PD sonrası arasında anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişti. Koch M. Ve ark.¹⁸⁸ ise 118 KRS hastasının 0-6.ay bulgularının karşılaştırıldığı çalışmalarında, serum üre ve kreatinine bakmış ve ürenin azaldığını saptamıştı (p<0.001) ancak serum kreatininde fark saptamamıştı. Çalışmamızda ilk 6 aydaki üre düşüşünün sebebi peritoneal yolla ürenin uzaklaştırılması olabilir. Bunun yanında bazı hastalarda diüretik dozunun azaltılması ya da bazı hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme ile üre atılımının artması etken olabilir.

Çalışmamızda 2 hasta dışında EPO tedavisi alan yoktu. Bu hastalardan biri PD öncesi de EPO almaktaydı. Diğer hastaya ise PD başladıktan sonraki 11.ayda EPO başlanmıştı. Dolayısıyla EPO kullanımı hemoglobin açısından istatistiği değiştirmede.. Hastalarımızda 0-3 ve 0-6.ay arasında hemoglobin konsantrasyonları anlamlı olarak arttı (p:0.000). Başlangıç hemoglobini ile 12.ay hemoglobini (12.ay verisi olan 16 hastanın analizinde) karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. (p:0.19). Literatürdeki 5 çalışmada^{8,182,188,192,196} PD öncesi ve sonrası 1 yıl arasında anlamlı hemoglobin artışı saptanmıştı. Sanchez ve ark.nın¹⁹⁷ çalışmasında ise hematokrit değerleri karşılaştırılmış ve PD öncesi ile sonrası arasında fark bulunmamıştı. Vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılmasıyla, konjestif döneme göre, görece hemokonsantrasyon gelişmesi ve buna bağlı hemoglobinin yükselmesi muhtemeldir. Ayrıca bazı hastalarda renal fonksiyonların

düzelmesi ile EPO salınımında artış olmuş olabilir. Bunun yanında, KKY ve KBH gibi inflamatuar süreçlerdeki düzelmeye, inflamasyonu azaltıp kronik hastalık anemisi olan bazı hastalarda aneminin gerilemesini sağlamış olabilir. Aneminin düzelmesi, bazı hastalarda fonksiyonel kapasitesinin iyileşmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda 12. aydaki hemoglobin ortalamasının 6. aydan düşük olması ve 0-12. ay hemoglobin istatistiğinde fark saptanmamasında majör olarak 3 hastanın etkili olduğu düşünüldü. Çünkü diğer hastaların hemoglobin değerlerinde ciddi bir düşüş yokken, bu 3 hastanın hemoglobin değerlerinde 6. aya göre ciddi (1.5 – 4 birim) bir düşüş vardı. Bu hastalardan biri kolon polipi nedeniyle gastrointestinal kanama geçirmişti. Bir diğeri pnömoni olmuştu ve sepsis tablosundaydı (bu hastada hemoglobin 12.1 g/dl'den 8.2 g/dl'ye gerilemişti). Üçüncü hasta ise dekompanzeydi, yüklüydü ve ABH tablosundaydı.

Hastalarımızın 1 yıllık takiplerinde sodyum ve potasyum değerlerinde anlamlı farklılık olmadı ($p > 0.05$). Hasta bazında baktığımızda da ciddi ve uzun süreli elektrolit problemi yaşayan bir hastamız olmadı. Literatürde, KRS hastalarında PD tedavisinin etkisi ile ilgili çalışmalarda, potasyum değişimi ile ilgili bilgiye rastlanmadı. Ancak PD solüsyonlarında potasyum bulunmadığından ve potasyum peritoneal yolla uzaklaştırıldığından, hiperkalemi görülmemesi beklenen bir bulgudur. Sodyum ile ilgili ise literatürde yalnızca bir çalışmaya rastlandı. Çağlar ve ark.²⁰³ 6 KRS hastasında PD öncesi ile PD sonrası sodyum değerlerini karşılaştırmış ve anlamlı bir artış saptamıştı ($p:0.02$). Bu çalışmada, 5 hastada günde tek doz ikodekstrin, 1 hastada günde 2 kez %2.27 glukoz içeren çözelti kullanılmıştı. İkodekstrin yüksek oranda kullanılmasına rağmen, tüm hastalarda sodyum oranının yükselmesi dikkat çekiciydi. Bu durum, hastalar hipervolemik olduğu için, hemodilüsyon nedenli başlangıç sodyumunun düşük saptanmasına bağlı olabilir. Ayrıca hipertonic diyalizat ile PD yapıldığında, dolumun ilk 1-2 saatinde diyalizat sodyumu azalırken, sonrasında artmaya başlar. Çünkü su serbestçe porları geçerken sodyum geride kalmaktadır (sodyum elenmesi). Bu nedenle, hipertonic çözeltilerle kısa bekleme süreli diyaliz yapılması hipernatremiye neden olabilir. Biz, yüksek glukoz içeren çözeltileri sıklıkla kullanmamıza rağmen hipernatremi gelişen hastamız olmadı. Bu durum diyalizati karında bekletme sürelerimizle ilgili olabilir.

NT-proBNP düzeylerinde 0-6. ay arasında anlamlı ($p:0.026$) bir düşüş varken 0-12. ay arasında fark bulunmadı ($p:1.0$). Shao ve ark.¹⁹¹, hem tip 2 KRS hastalarında hem de diğer tip KRS hastalarında, PD tedavisi sonrası BNP düzeylerinde anlamlı bir azalma buldular.

PD tedavisi sonrası BNP düzeylerinde anlamlı fark saptanmadığını bildiren çalışmalar^{8,183,188,202} da mevcuttur. İlk 6 ayda peritoneal UF ile vücuttaki fazla sıvının azalmasıyla, ventrikül gerilimi ve BNP'yi uyaran mekanizmalar hafifleyerek BNP miktarları düşmüş olabilir. Ayrıca orta molekül ağırlıklı bir madde olan BNP'nin peritoneal klirensi de kandaki BNP seviyelerinin azalmasını sağlamış olabilir. 6.ay sonrasında bazı hastalarımızda çeşitli sebeplerle konjesyonun arttığını, 12.aya yaklaştıkça birkaç hastada dekompanzasyon geliştiğini belirtmiştik. Bu hastaların durumu BNP seviyelerini de etkileyerek 12.aydaki BNP ortalamasını artırmış ve bazı hastalarda 0.aydan bu yana devam eden belirgin BNP düşüşündeki anlamlılığın istatistikte kaybolmasına yol açmış olabilir.

5.5. İdrar Volümü ve Peritoneal UF Miktarına Dair Bulguların Değerlendirmesi

Bizim çalışmamızda 0-3.ay, 0-6.ay ve 0-12.ay idrar volümleri karşılaştırıldığında idrar miktarının azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla p:0.001, p:0.003, p:0.033). Bunun yanında 12.aya ulaşan 16 hastadan bazılarında (6 hasta) 6.ay sonrası idrar miktarında artış başlamıştı ancak idrar miktarları azalan hasta sayısı (8 hasta) fazla olduğundan bu durum istatistiğe yansımada. Çalışmamıza benzer şekilde Cnossen ve ark.²⁰² ile Koch ve ark.¹⁸⁸ da PD tedavisi sonrasında idrar miktarında azalma saptamışlardı. Bunun yanında literatüre bakıldığında PD sonrasında idrar miktarında artış saptanan^{191,192,198} veya tedavi öncesi ile sonrası arasında idrar miktarları açısından fark saptanmayan^{195,196} çalışmalar da vardır. Literatürdeki sonuçların birbiriyle çelişkili olmasında hasta sayıları, hasta heterojenitesi ve hastaların 0.ay idrar volümleri kaydedildiğindeki klinik durumlarının farklı olması rol oynamış olabilir. Örneğin hasta grubunun çoğunluğu, (bizim çalışmamızdaki gibi) PD başlanmadan hemen öncesinde halen furosemid infüzyonu alan hastalardan oluşuyorsa, hastanın sıvı yüklü olması ve diüretiğin de etkisiyle başlangıç idrar volümleri normalden yüksek çıkmış ve sonraki aylarla arada anlamlı fark oluşmuş olabilir. Çünkü eğer idrarda ciddi bir azalma varsa, bu durumda rezidüel renal fonksiyonun azalması, buna bağlı eGFR'de anlamlı bir düşüş ve kreatininde anlamlı bir yükseliş olması gerekirdi. Bununla birlikte, az sayıda hastada gerçekten de renal fonksiyon kaybı olmuş ve buna bağlı idrar miktarında azalma meydana gelmişti. Bu duruma pnomoni gibi akut hastalıkların yarattığı dekompanzasyonun veya UF'nin gerekenden fazla yapılmış olmasının yol açmış olabileceği düşünüldü. 3-6.ay

sonrası bazı hastalarda görülen idrar miktarının anlamlı artışı ise bu hastaların renal fonksiyonlarındaki iyileşmeyi gösterebilir. Bunun yanında bazı hastalardaki konjesyon nedeniyle furosemid dozlarının artırılması da idrarı artırmış olabilir (İlgili bölüme bakılırsa, furosemid dozlarında 0-6.ayda belirgin azalma, 6-12.ayda ise anlamlı bir artış mevcuttu).

Hastalarımızın tedavi başlangıcındaki peritoneal UF miktarı ortalaması 684 ± 409 ml/gün idi. Bu veri, Sanchez ve ark.nın¹⁹⁷ çalışmasındaki başlangıç verilerine benzerdir. Çağlar ve ark.²⁰³ ise başlangıçtaki günlük UF miktarını daha yüksek (850 ± 176 ml/gün) bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların peritoneal UF miktarı ortalaması aylar içinde artarak 12.ayda 925 ± 456 ml/gün düzeyine ulaşmıştı. Başlangıç ile karşılaştırıldığında 3, 6, 12. aylarda peritoneal UF miktarındaki artış anlamlı idi (sırasıyla $p:0.01$, $p:0.019$, $p:0.00$). Koch ve ark.nın¹⁸⁸ çalışmasında ise 0-6.ay karşılaştırılmış ve haftalık peritoneal UF volümünde anlamlı olarak azalma saptanmıştı. Çalışmamızda peritoneal UF miktarındaki artışın sebebi, kateter takılma işlemi sonrası genellikle PD'ye erken başlamamız ve bu nedenle oluşabilecek sızıntı insidansını azaltabilmek için başlangıç dolun volümlerini düşük tutmamız olabilir. Bunun yanında peritoneal UF volümündeki artış ile idrar miktarındaki azalma birlikte değerlendirildiğinde, hastaların vücut ağırlığı kontrolünde fazla katı davranılarak (kuru ağırlığın olması gerekenden daha düşük tahmin edilmesi) bazı hastalara gerekenden fazla UF yapılmış olması ve buna bağlı idrar çıkışının azalmış olabileceği düşünülebilir.

5.6. Peritoneal UF Şemasının Değerlendirilmesi

Sadece bir hastamız APD uygularken diğer tüm hastalarda CAPD uygulandı. Aruna M. ve ark.¹⁹⁸ ile Gotloib ve ark.¹⁸⁴ ise tüm hastalarda APD tercih etmişti. Yalnızca gece yapılan APD, hasta için daha konforlu olsa da hastalarımızın değişim sayılarının azlığı, peritoneal geçirgenlikleri, ihtiyaç duydukları UF miktarları, hızlı UF'yi tolere edip edememeleri, sosyoekonomik ve bilişsel düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda bu tedaviyi çoğu hastada uygun bulmadık.

Hastalara vereceğimiz solüsyonu ve günlük değişim sayısını kararlaştırırken; hastanın ihtiyaç duyduğu UF volümü, hangi hızda UF'yi tolere ettiği, diyaliz ihtiyacı, peritoneal membran geçirgenliği, diyabeti olup olmaması, sodyum düzeyleri gibi faktörleri göz

önünde bulundurduk. Genel olarak ikodekstrin kullanım oranımız çok yüksek değildi. Literatüre bakıldığında, yavaş emilmesi, sodyum elenmesi olmaması, glukoz toksisitesi yapmaması ve yüksek UF yapma yeteneği nedeniyle ikodekstrinin, glukoz konsantrasyonu yüksek solüsyonlardan daha sık tercih edildiği görülmekteydi.^{196-198,203} Ayrıca, Bertoli ve ark.¹⁹⁶ günde tek değişim ikodekstrin kullanan hastalardaki 1 yıllık sağkalımın diğer peritoneal UF prosedürü kullananlara göre belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuştu. Nakayama ve ark.⁸ ise glukozlu çözeltileri tercih ettiğini bildirmişti. Biz, glukozlu çözeltileri sıklıkla kullandık. Çünkü asiti olan ve yeterli UF sağlanan hastalarda, zaten glukoz konsantrasyonu yüksek solüsyonlara gereksinim olmamakta, düşük glukoz konsantrasyonlu solüsyonlar yeterli olmaktadır. Bunun yanında ikodekstrinli solüsyon, benzer miktarda UF yapan yüksek glukozlu çözeltilere göre daha pahalıydı. Glukozlu çözeltileri çok kullanmamıza rağmen ciddi hiperglisemi veya hipernatremi yaşayan hastamız olmadı. Bu durumun, diyalizatın karında bekletilme süresine dikkat etmemize bağlı olduğu düşünüldü.

KRS hastalarında günlük değişim sayısı genellikle 2'yi geçmezken, çalışmamızda tedavi başlangıcında veya ilerleyen aylarda 3-4 değişim yapan hastaların da olduğu görülmektedir. Fazla değişim yapmayı tercih ettiğimiz hastalarda bu durumun temel nedeni; bu hastaların böbrek fonksiyonları açısından diyaliz ihtiyacı olması ya da UF ihtiyacı fazla olmasına rağmen yüksek intraperitoneal volümü veya kısa sürede fazla UF yapılmasını tolere edememesiydi. Bunun dışında bir grup hastada daha düşük volümle daha fazla sayıda değişime ihtiyaç duyulmuştu. 2 hastamızda ise tüm uyarılara rağmen tuz ve sıvı kısıtlamasına uyulmadığı için UF'yi artırmak amaçlı değişim sayısı artırılmıştı. Bunun yanında bir hastada tedavi başlangıcında potasyum düzeyleri yüksek seyrettiğinden değişim sayısı artırılırken, bir diğer hastada ise hipoalbuminemi olduğu için tedaviye aminoasitli çözelti eklenmişti.

Hastaların günlük değişim sayısı ve solüsyon volümlerinde aylar içinde anlamlı artış görüldü ($p<0.02$). Bu durumun nedeni, daha önce bahsedildiği gibi, kateter takılma işlemi sonrası PD'ye erken başladığımız hastalarda tedaviye daha düşük volümlü ve daha az sayıda değişimle başlanması olabilir. Ayrıca çeşitli sebeplerle peritoneal UF ihtiyacında artış gelişmesine bağlı değişim sayısı ve volümü artırılan hastalar da vardır.

5.7. KKY Nedenli Hastane Yatışlarının Değerlendirmesi ve Maliyet Yorumu

12.aya ulaşan 16 hastamızda PD öncesi KKY ilişkili hastane yatış günü ortalaması 54.8 ± 28.7 gün/yıl iken PD sonrası 1 yıldaki yatış günü ortalaması 5.37 ± 16.53 gün/yıl olarak bulundu. Hastane yatışlarındaki bu azalma istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlıydı (p:0.000). Son 20 yılda KRS hastalarında yapılan KKY ilişkili hastane yatışlarının araştırıldığı tüm çalışmalarda PD öncesi ile PD sonrası yatışlar arasında dramatik olarak anlamlı fark bulunmuştu.^{182,189,193,195,196,197,202,203,206,209,210,211} Örneğin Gotloib ve ark.¹⁸⁴ PD öncesi 157 gün/yıl olan hastane yatış ortalamasının PD sonrası 13 gün/yıl'a gerilediğini, Sanchez ve ark.¹⁹⁷ ise PD sonrası hastane yatış süresinin 62 günden 11 güne gerilediğini bildirmişti. Hastane yatışlarının azalmasında fonksiyonel kapasitedeki ve semptomlardaki iyileşme şüphesiz etkilidir. Bunun yanında PD'nin bir ev diyalizi olması, sürekli ve kontrollü sıvı uzaklaştırılması da etkili olabilir. Bu tedavide, yüklenen hastaların PD şemasında veya solüsyon bekletme süresinde değişiklikler yapılarak, diüretik infüzyonu ve/veya ekstrakorporeal UF'ye ihtiyaç duymadan evde tedavinin devamı sağlanabilmektedir. KKY hastalarında sık ve uzun süreli hastane yatışlarının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰⁸ Bu nedenle hastane yatışlarının azalması, hastanın yaşam süresine katkı sağlayabilir. Bunun yanında ruhsal durumunu ve sosyalliğini de etkileyerek yaşam kalitesini artırabilir.

Bizim çalışmamızda maliyet analizi yapılmadı. PD'nin KRS hastalarında maliyet etkin olduğu, pek çok çalışmada yalnızca yorum olarak belirtilmiştir. Sanchez ve ark.¹⁹⁷ ise, KRS hastalarında PD'nin total yıllık maliyetini, konservatif tedavinin maliyeti ile karşılaştırmış ve PD'nin daha düşük maliyetle birlikte olduğunu saptamıştır. KKY ilişkili hastane yatışlarının azalması ile de toplam maliyet azalır. Bunun yanında çalışmamızdaki gibi PD öncesinde parasentez, torasentez, ekstrakorporeal UF yapılan ancak PD sonrası bu işlemlere gereksinimi kalmayan hastalarda, bu durum da maliyeti düşürebilir. Ancak PD ilişkili komplikasyonların tedavi maliyeti ve bu nedenle olan hastaneye yatışlarının maliyeti de analiz edilmelidir. İlerleyen yıllarda, KKY olan hasta popülasyonunun daha da büyüyeceği ve tedavi maliyetinin ülkeler için daha önemli bir sorun haline geleceği düşünülmektedir.²¹² Bu nedenle medikal tedaviye dirençli KRS hastalarında uygulanan tedavilerin maliyet etkinliği de önemsenmeli, bu alanda ileri çalışmalar yapılmalıdır.

5.8. Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçlarının Değerlendirmesi

Tedavide 6.ayını dolduran 24 hastanın SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği sonuçlarına bakıldığında, hem PD öncesi hem de PD sonrası değerlendirilmesinde, hastalar Türk toplumu için SF-36'nın norm değerlerinin¹⁸⁰ altında kaldılar. PD öncesi ve PD sonrası SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında ise; fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı ve emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı toplam skorlarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0.41, p:0.26). Bunun dışındaki tüm parametrelerde (fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı, enerji/canlilik, sosyal fonksiyon, ruhsal sağlık ve sağlık değişimi) belirgin olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (tüm parametrelerde p<0.001). KRS hastalarında peritoneal UF tedavisinin yaşam kalitesine etkisi ile ilgili 3 prospektif çalışma vardır. Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşam Anketi kullanılarak yapılan 2 çalışmadan biri olan Nunez ve ark.nın¹⁸³ çalışmasında, tedavi sonrası 6. ve 24. haftalarda yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme saptanmıştır. Cnossen ve ark.nın²⁰² çalışmasında ise 8 aylık takip sonrasında bile hastaların %63 'ünde yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Yaşam Kalitesinin araştırıldığı diğer bir çalışma Sanchez ve ark.nın¹⁹⁷ çalışmasıdır. Bu çalışmada yaşam kalitesi değerlendirilmesi için EQ-5D anketi kullanılmıştır ve 6 aylık tedavi ile PD uygulanan hastalarda yaşam kalitesinin yükseldiği bulunmuştur.

PD yapılan KRS hastalarında, hastaların fonksiyonel kapasitesinin artması, KKY ilişkili semptomların gerilemesi ve hastane yatışlarının azalması ile yaşam kalitesinde bir artış olmaktadır. Bizim çalışmamızda rol kısıtlamalarında tedavi öncesine göre fark saptanmamasının nedeni, rol kısıtlama değerlendirilmesi için sorulan soruların kademeli değişimleri sorgulamamasından kaynaklı olabilir. Bu sorularda, fiziksel veya ruhsal nedenlerle hastanın günlük işlerinde veya sosyalleşmesinde hiç kısıtlama olup olmadığına dair sorular sorularak, 'var' veya 'yok' şeklinde cevap istenir. Komorbidite yükü yüksek, yaşam beklentisi bu kadar kısa olan bir hasta grubunun (NYHA evre 1-2 olsa bile), hayatında az da olsa kısıtlamalar olması beklenen bir durumdur. Dolayısıyla bu sorulara PD öncesinde de sonrasında da 'var' şeklinde cevap vermesi ve rol kısıtlamalarında yaşam kalitesi artışı görülmemesi anlaşılabilir bir durumdur. Diğer tüm sorularda 2'den fazla şık olup hasta öncekine göre daha iyi veya kötü şeklinde karşılaştırılabilecek bir yorum yapabilmektedir. Bu nedenle yaşam kalitesindeki değişkenliği daha net görmek mümkün olmaktadır.

5.9. Kümülatif Sağkalım Analizinin Değerlendirmesi

Exitus olan toplam 8 hastamızın PD tedavisindeki yaşam süresi ortalaması 16.66 ± 18.84 ay idi. Ölen hastaların ortalama yaşam sürelerini Stegmayr ve ark.¹⁸⁵ ortalama 10 ay olarak, Hebert ve ark.²⁰⁵ ile Bertoli ve ark.¹⁹⁶ ise ortalama 24 ay olarak saptamıştır. Bu süreyi bizim çalışmamızdakine benzer saptayan çalışmalar^{189,206,211} da vardır.

Kaplan Meier testi sonuçlarına göre hastaların kümülatif sağkalım olasılığı, PD tedavisindeki 1.yılda %82.2, 2.yılda %60.9, tedavinin 5.yılında ise %30.4 olarak saptandı. Bertoli ve ark.¹⁹⁶ ile Sanchez ve ark.¹⁹⁷ 1.yıl ve 2. yıl sağkalım oranlarını çalışmamıza benzer saptamıştır. Bunun yanında literatürde KRS hastalarında PD tedavisinin 1. yılındaki sağkalım olasılığı için %94²⁰⁵, %90¹⁸⁴, %58¹⁸⁹ ve %55¹⁸⁸ gibi farklı oranlar bildiren çalışmalar da vardır. Aruna M ve ark.¹⁹⁸ çalışmalarındaki en uzun yaşayan KRS hastasının 48 ay yaşadığını belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda peritoneal UF tedavisi ile diğer tedavilerin karşılaştırılması yapılmadı. Núñez ve ark.¹⁸³ prospektif randomize kontrollü çalışmalarında; PD grubunda konvansiyonel tedavi grubuna göre mortalite oranının daha düşük olduğunu bildirmişti ($p = 0.005$). Cnossen ve ark.²⁰² medikal tedaviye dirençli KRS hastalarında (PD grubunda hasta sayısı:12, HD grubunda hasta sayısı:11) HD veya PD'nin sonuçlarını değerlendirmiş ve HD için daha yüksek bir erken mortalite görülmesine rağmen, HD ve PD arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptamamıştı.

KKY için takip edilen hastalarda mortalite oranları oldukça yüksektir. Bir çalışmada, KKY hastaları için tanı sonrası beş yıllık mortalite % 52.6, 80 yaş üzeri hastalarda ise % 54.4 olarak bulunmuştur.²¹³ Bu oranın fonksiyonel kapasitesi NHYA 3-4 olan komorbidite indeksi yüksek KRS hastalarında %85'e ulaştığı bildirilmektedir.¹⁸⁴ Literatürdeki sonuçlara bakılarak, PD tedavisinin KRS hastalarında yaşam süresini uzattığı söylenebilir. Ancak mevcut çalışmalarla, PD uygulanan KRS hastalarındaki yaşam süresi ile ilgili net bilgiler vermek mümkün olmamaktadır. Çünkü çalışmalardaki hasta sayıları kısıtlıdır ve görüldüğü gibi mortaliteye dair farklı sonuçlar çıkmıştır. Çalışmamızdaki sağkalım oranlarının pek çok çalışmaya göre, görece yüksek olmasının bir nedeni, bazı hastalarımızda PD tedavisine daha erken (renal fonksiyon kaybı çok artmadan) başlanması olabilir. PD hastayı konjesyondan daha erken kurtararak, kalp ve böbreklerdeki hasar geri dönüşsüz hale gelmeden patofizyolojiyi düzeltip hastanın ömrünü

uzatmış olabilir. Bunun yanında, hastalar tedaviye daha erken alındığı için yaşam süreleri uzunmuş gibi bir bias da ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca, eğitimli diyaliz hemşirelerimiz aracılığıyla hasta ve hasta yakınları ile sürekli bir iletişim halinde olunması, bu şekilde volüm durumunda veya genel sağlık durumunda bir bozulma olan hastaya hemen müdahale edilmesi yaşam süresinin uzamasına katkı sağlamış olabilir. Son olarak, hastalarımızın spironolakton gibi kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan bir ilacı, diğer çalışmalarda bildirilenden çok daha yüksek oranlarda kullanıyor olması da sağkalımda etkili olmuş olabilir.

KRS hastalarında tedavi seçeneklerinin mortalite üzerine etkisini daha net olarak görebilmek için ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla beraber düşük hasta sayıları ile yapılan KRS çalışmalarında, hastaların heterojenitesi (ek hastalıkların varlığı ve sayıları, medikal tedavilerin sayısı vs.) arttıkça randomizasyon zorlaşmaktadır.

5.10. PD ilişkili komplikasyonların Değerlendirmesi

Çalışmamızda yıllık peritonit sıklığı 0.25 episod/hasta/yıl idi. Tüm peritonitli hastalar standart antibiyoterapi ile kolayca tedavi edildi. Sanchez ve ark.nın¹⁹⁷ 17 hasta ile yaptıkları çalışmada peritonit sıklığı oldukça düşük (0.02 episod/hasta/yıl) saptanmıştı. Bertoli ve ark.¹⁹⁶ ile Gotloib ve ark.nın¹⁸⁴ çalışmalarındaki yıllık peritonit sıklığı ise bizim çalışmamıza benzerdi. Bununla beraber Shao ve ark.¹⁹¹ 0.41 episod/hasta/yıl, Nunez ve ark.¹⁸³ ise 0.75 episod/hasta/yıl gibi daha yüksek peritonit oranları bildirmişti. Uluslararası Periton Diyalizi Topluluğu(ISPD)'nin²¹⁴ 2016'da revize edilen önerilerine göre; tüm PD hastalarında yıllık peritonit sıklığının 0.5 episod/hasta/yıl oranını geçmemesi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızdaki yıllık peritonit sıklığı bu öneriyle uyumludur.

PD sonrası ilk 1 yılda 1 (%3.33) hastada herni, 3 (%10) hastada sızıntı gelişti. Sızıntı gelişen hastalardan birinde, ilerleyen dönemde kateter migrasyonu da meydana gelerek kateter revizyonu gerekti. Mekanik komplikasyon olarak Ryckelynck ve ark.¹⁹⁵ 16 hastadan 2'sinde (%12.5) kateter migrasyonu, Cnossen ve ark.²⁰⁶ 24 hastadan 1'inde (%4.16) herni, 1'inde (%4.16) sızıntı, Nunez ve ark.¹⁸³ ise 25 hastadan 1'inde (%4) sızıntı görüldüğünü bildirdiler. Bertoli ve ark.¹⁹⁶ 48 hasta ile yaptıkları çalışmada hiç sızıntı görülmediğini bildirdi. Çağlar ve ark.²⁰³ (6 hasta) ile Elhalel ve ark.nın²¹¹ (9 hasta)

çalışmalarında ise hiç PD ilişkili komplikasyon görülmemiştir. Literatüre bakıldığında hastalarımızdaki sızıntı insidansının yüksek (%10) olduğu söylenebilir. Ancak hasta sayısı az olduğu için bu oran yanıltıcı olabilir. Çalışmamızdaki sızıntı gelişen 3 hastadan birinde, sağ KY ve assite bağlı kronik karın içi basınç artışının, birinde maligniteye ve diyabete bağlı doku iyileşmesindeki gecikmenin ve her 3 hastada kateter takıldıktan sonra diyalize erken başlamamızın sızıntı gelişmesinde etkili olduğu düşünüldü. Sızıntı gelişen hastalarda, tedaviye ara verildi ve pozisyon eğitimi, solüsyon hacminin azaltılması ve bekleme süresinin kısaltılması gibi değişiklikler ile birkaç gün içinde sızıntı tablosu geriledi.

Tüm hastalarda tedaviye, PD kateter takılma işlemi sonrası 1-7. günde başladık. Aslında periton kateteri takıldıktan sonra periton diyalizine başlamak için 2 hafta beklenmesi önerilmektedir. Bertoli ve ark.¹⁹⁶ da bu öneriye uyararak kateter yerleştirme işleminden sonra ortalama 2-4 hafta beklediklerini belirtmiştir. Bu çalışmada hiç sızıntı görülmemesinde bu önlemin etkisi olabilir. Bizim tedaviye erken başlamaktaki amacımız; medikal tedaviye yeterince yanıt vermeyen hastalarımızda, ultrafiltrasyonun etkisinden daha erken faydalanmak ve hastanede yatış süresini kısaltmaktır. Tedaviye erken başladığımız için ciddi bir komplikasyon gelişen hastamız olmadı.

Çalışmamızda UF yetmezliğine veya PD ilişkili komplikasyonlara bağlı tedavisi sonlandırılan hastamız olmadı. Tedavide 3 ayını doldurmadığı için çalışma dışı bırakılan bir hastada, tedavinin 2. ayında pseudomonas peritoniti nedenli periton kateteri çekilmişti. Ancak bu hastada ilk kez peritonit gelişmişti ve antibiyoterapiye iyi yanıt vermişti. Tedavi sonrası PD'nin yeniden başlanmamasının temel nedeni hastanın özbakımının, sosyal ve mental durumunun PD tedavisi için uygun olmadığına karar verilmesi idi. Buna karşın Nunez ve ark.¹⁸³ 2 (%8) hastada peritonit relapsı, 1 (%4) hastada kateter etrafına sızıntı, 2 (%8) hastada da hidrotoraks ve ciddi skrotal sızıntı nedenli tedavinin sonlandırıldığını belirtti. Shao ve ark.¹⁹¹ kateter malfonksiyonu nedenli 1 (%2.77) hastada, Courivaud ve ark.¹⁸⁹ 8'i refrakter peritonit 5 tanesi UF yetmezliği nedenli olmak üzere 13 (%10) hastada tedavinin sonlandırıldığını bildirmişti.

Çalışmamızda PD ilişkili mortalite meydana gelmedi. Ayrıca PD ilişkili gelişen komplikasyonların hiçbiri, ciddi bir morbiditeye neden olmadı ve tedaviyi uzun süre etkilemedi. Buna karşın Koch ve ark.¹⁸⁸ 2 (%2.7) hastanın ve Nunez ve ark.¹⁸³ 1 (%4)

hastanın peritonit nedeniyle, Nakayama ve ark.⁸ (%16.66) ve Sheppard ve ark.¹⁹⁹ (%10.52) ise 2 hastanın PD ilişkili nedenlerle exitus olduğunu bildirmişti. Bu farklı sonuçlar, çalışmalardaki hasta sayıları ve hastaların çok yönlü heterojenitesi kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda ciddi morbidite ve mortaliteye veya tedavi sonlandırılmasına sebep olacak bir komplikasyon görülmemiş olmasının nedeni, eğitilmiş diyaliz hemşirelerimizin hasta ile sürekli iletişim halinde olması, bu sayede hastanın durumunun yakın takibi ve komplikasyon geliştiğinde hızlıca müdahale edilmesi olabilir.

Tüm peritonit epizodlarının %5'inden daha azı ölümle sonuçlansa da; peritonit, tüm PD hastalarının yaklaşık %16'sında majör bir ölüm nedenidir.²¹⁴ Bu nedenle morbidite yükü yüksek olan KRS hastalarında peritonit ve PD ilişkili diğer komplikasyonların morbidite ve mortaliteyi artırabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda bu düşüncenin aksine, ciddi komplikasyon görülmemiş olsa da; PD komplikasyonlarının KRS hastalarındaki etkilerine dair daha kesin bir sonuca varmak için, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.11. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kontrol grubu içermemekteydi. Çalışma süremiz kısıtlıydı ve yalnızca çalışma süresince poliklinik takibinde olan hastaları inceleyebildik. Çalışma öncesinde PD başlanmış bazı hastalardan, verilerinde eksikler olanlar vardı. Bu durum, eksik parametrelerin istatistiksel analizlerinde hasta sayısının düşmesine sebep oldu. KRS hastalarında PD tedavisinin yeri ile ilgili yapılan çalışmalardaki hasta sayıları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki hasta sayısı çoğu çalışmadan yüksekti ancak yine de kesin sonuçlar çıkarmak için bu hasta sayıları yeterli değildir.

Yalnızca 8 kişinin tüm EKO ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. Diğer hastaların EKO ölçümleri aynı kişi tarafından yapılamadı. Bu nedenle, kişisel ölçüm farklılıklarından dolayı EKO verileri yeterince anlamlı çıkmamış olabilir.

Yaş, komorbidite, gelişen akut hastalıklar gibi pek çok etken dolayısıyla, hastaların klinik durumları ve buna bağlı olarak eGFR, NT-proBNP, idrar volümü, EKO verileri vb. haftalar içinde değişkenlik gösterebilmektedir. Biz yalnızca 0, 3, 6 ve 12. aydaki verileri aldık.

Çalışmadaki hasta sayısının az olması, hastaların mevcut değerlerinin çok değişkenlik göstermesi ve buna bağlı minimum ile maksimum değer aralıklarının çok fazla olması

(örneğin eGFR için 9.34-89.6 ml/min/1.73 m², NT-proBNP için 549-35001 pg/l), istatistiksel analizlerde standart sapmaların büyümesine yol açtı. Bu durum, aradaki mevcut farklılıkların ortadan kalkarak, bazı analiz sonuçlarının anlamsız hale gelmesine sebep olmuş olabilir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda KRS hastalarında 1 yıllık peritoneal UF tedavisi sonrasında konjesyonun klinik bulguları ve KKY nedenli hastane yatışlarının belirgin azaldığı, kardiyak fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme olduğu saptandı. Literatür ile uyumlu bu sonuçlara bakılarak Peritoneal UF tedavisinin medikal tedaviye dirençli seçilmiş KRS hastalarında uygulanabilecek yararlı bir tedavi olduğu söylenebilir.

1 yıllık tedavi ile hastaların serum sodyum, potasyum, üre, kreatinin, eGFR değerlerinde ve furosemid dozlarında anlamlı bir değişim olmadı. Bu, peritoneal UF tedavisinin elektrolit imbalansına yol açmadığını ve rezidüel renal fonksiyonları koruduğunu, böylelikle SDBY'ne gidişi geciktirdiğini düşündürmektedir. Ancak tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında, hastaların idrar miktarlarında anlamlı bir düşüş meydana geldi. Bu düşüşün temel sebebinin, hastalarımızın çoğunun tedavi başlangıcında hipervolemik olması, bu nedenle başlangıç idrar volümlerinin yüksek olması olduğu düşünüldü.

Peritoneal UF tedavisi sonrasında hastaların NT-proBNP, sol ventrikül EF ve PAB verilerinde iyileşme olduğu saptandı ancak bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Kardiyak durum belirteçlerindeki iyileşme, çok belirgin olan klinik iyileşmenin gerisinde kaldı.

KRS hastalarının konvansiyonel tedavi ile ortalama yaşam süreleri ve yıllar içinde değişen sağkalım olasılıkları ile ilgili literatürde net veriler yoktur. Bununla birlikte çalışma sonuçlarımız, fonksiyonel kapasitesi kötü ve yaşlı KKY hastalarına ait ortalama verilerle karşılaştırıldığında, peritoneal UF tedavisinin KRS hastalarına survi avantajı sağladığı söylenebilir.

Literatüre bakıldığında çalışmalarda, bu tedavinin renal fonksiyonlar, kardiyak fonksiyonlar ve survi üzerine etkisine dair ortaya çıkan sonuçların değişken olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, kontrol grubu içermemesi, hasta popülasyonunun yaşlı ve komorbiditesi fazla olan heterojen bir popülasyon olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, peritoneal UF tedavisinin KRS hastalarındaki etkisini daha net görebilmek için büyük hasta gruplarında yapılmış çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza bakarak PD tedavisi ilişkili mekanik ve enfeksiyöz komplikasyonların, bu tedaviden kaçınmak için bir gerekçe olmadığı söylenebilir. Çalışmamızda da gördüğümüz gibi PD tedavisi uygulanmadığında, hastaların parasentez, torasentez ve ekstrakorporeal UF gibi girişimsel işlemlere olan ihtiyacı ve bu işlemlere bağlı morbidite ve mortalite riski artmaktadır. PD'nin uzun dönemdeki komplikasyonları ise, hasta survisi çok uzun olmadığından görülmemekte ya da hafif düzeyde kalarak ek morbidite oluşturmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda PD ilişkili komplikasyonlar nedeniyle exitus olan yada morbiditesi artan hastalar bildirilmiştir. Bu nedenle PD başlanan hastalarda komplikasyonların gelişimini azaltmak için dikkatli olunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Sonuç olarak peritoneal UF, seçilmiş KRS hastalarında yararlı bir tedavidir. KKY hastalarında PD'ye başlamak için optimal zamanı belirlemek güçtür. Ancak diüretik direnci gelişen, hiperkalemi, hipotansiyon, renal fonksiyonların kötüleşmesi gibi nedenlerle optimal medikal tedavinin uygulanamadığı, sık dekompanzasyon gelişerek fonksiyonel kapasitesi kötüleşen, diüretik infüzyonu, parasentez, torasentez, ekstrakorporeal UF gibi işlemlere ihtiyacın artmasıyla hastane yatışları artan hastalarda, bu tedavinin düşünülmesi gerektiği söylenebilir. PD'ye başlama kararı nefroloji ve kardioloji kliniklerinin ortak kararı ile verilmelidir. Eğitimli sağlık personelleri aracılığıyla, hasta ile sürekli irtibatta olmak, klinik değişkenlikleri anlayarak erken müdahale etmek açısından faydalı olabilir. Hem hasta, hem hasta yakınları hem de ilgili sağlık hizmeti verenlerin, PD uygulanmasına dair eğitim yanında KRS hastalarının kırılabilirliği konusunda da eğitim alması uygun olacaktır.

7.ÖZET

Amac: Kardiyorenal sendrom(KRS) kardiyak disfonksiyon ile renal disfonksiyonunun birlikte bulunması durumudur. Peritoneal ultrafiltrasyon, standart tedaviye cevap vermeyen ve/veya sık hastaneye yatış gerektiren KRS hastalarında kullanılabilecek alternatif bir tedavidir. Bu çalışmanın amacı, peritoneal ultrafiltrasyonun KRS hastalarındaki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: 13.12.2017 ve 18.07.2018 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilen ve en az 3 aydır PD tedavisi alan 30 KRS hastası (20 erkek, 10 kadın) çalışmaya dahil edildi. Tedavide 6. aya ulaşmış 24 hasta (17 erkek, 7 kadın) ve ≥ 12 ay geçiren 16 hasta (12 erkek, 4 kadın) vardı. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalarda, tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) < 60 ml/min/1.72 m², sol ve/veya sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< \%50$ idi. PD tedavisinin 3, 6, 12.ayındaki bulgular ve veriler analiz edildi.

Bulgular: Peritoneal UF tedavisi, KKY kaynaklı hastane yatışlarını (p:0.000) belirgin azalttı, kardiyak fonksiyonel kapasite (p:0.001) ve yaşam kalitesini (2 parametre hariç tüm parametrelerde p < 0.001) belirgin iyileştirdi. Tedavinin ilk 6 ayında, serum hemoglobini (p:0.000) anlamlı olarak artıp, furosemid dozu (p:0.02), üre (p:0.042) ve NT-proBNP (p:0.026) düzeyleri azalmıştı. 1 yıllık tedavi sonunda ise, KRS hastalarının serum sodyum, potasyum, hemoglobin, BNP, eGFR, üre, kreatinin düzeylerinde, sol ventrikül EF ve PAB değerlerinde ve furosemid dozlarında anlamlı bir değişim bulunmadı. Bununla beraber, PD tedavisi hastaların idrar miktarında aylar içinde anlamlı bir düşüşe yol açtı (0-12.ay için p:0.033).

Sonuç: Peritoneal UF, seçilmiş refrakter KRS hastalarında uygulanabilecek bir tedavidir. Çalışmamızda bu tedavinin fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini belirgin artırdığı, hastane yatışlarını belirgin azalttığı görüldü. Ekokardiyografik parametreler ve NT-proBNP düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Renal fonksiyonların korunduğu ancak idrar miktarlarının azaldığı görüldü. PD tedavisinin KRS hastalarındaki etkisini daha net anlayabilmek için, büyük hasta gruplarında yapılmış çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kardiyorenal Sendrom, Ultrafiltrasyon, Periton Diyalizi, Diüretik Direnci

8.ABSTRACT

Aim: Cardiorenal syndrome (KRS) is a condition in which cardiac dysfunction and renal dysfunction coexist. Peritoneal dialysis (PD) is an alternative treatment that can be used in patients who do not respond to standard treatments and/or require frequent hospitalization. The aim of this study was to evaluate the effects of PD therapy in patients with CRS.

Methods: 30 CRS patients (20 males, 10 females) who had undergone PD treatment for at least 3 months and were followed in Kocaeli University Hospital Nephrology Department between 13/12/2017 and 18/07/2018 were included in the study. There were 24 patients (17 males, 7 females) who reached the sixth month of treatment and 16 patients (12 males, 4 females) with a treatment > 12 months. At the beginning of the treatment in all patients, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was below 60 ml/min/1.72 m² for at least 3 months, the left and/or right ventricular ejection fraction (determined by echocardiographic measurement) was below 50%. Findings and data were analyzed at 3, 6, 12th month of PD treatment.

Results: Peritoneal UF therapy significantly reduced hospitalizations due to CHF (p: 0.000) and significantly improved cardiac functional capacity (p: 0.001) and quality of life (p <0.001 for all parameters except 2 parameters). During the first 6 months of treatment, serum hemoglobin (p: 0.000) increased significantly and furosemide dose (p: 0.02), urea (p: 0.042) and NT-proBNP (p: 0.026) levels decreased. There was no significant change in serum sodium, potassium, hemoglobin, NT- proBNP, eGFR, urea, creatinine, left ventricular EF and PAB values and furosemide doses of CRS patients after 1 year of treatment. However, PD therapy led to a significant decrease in urine volume of patients within months (p:0.033 for 0-12.month).

Conclusion: Peritoneal UF is a treatment that can be used in selected refractory CRS patients. In our study, it was observed that this treatment significantly increased functional capacity and quality of life, and significantly reduced hospital admissions. There were no changes in echocardiographic parameters and NT-proBNP levels. It was seen that the renal function was preserved but the urine volume decreased. There is a need for multicenter, randomized controlled trials in larger patient populations to better understand the effect of PD therapy on patients with CRS

Key Words: Cardiorenal Syndrome, Ultrafiltration, Peritoneal Dialysis, Diuretic Resistance

9.EKLER

9.1. EK-1: Gönüllü Bilgilendirme Ve Onam Formları

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

1. Araştırmanın adı:

Kardiyorenal Sendromlu Hastalarda Peritoneal Ultrafiltrasyonun Klinik, Kardiyak Fonksiyonlar, Hastane Yatışları Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Sorumlu Araştırmacı (Unvan, Adı, Soyadı, Kurumu):

Prof. Dr. Betül Kalender Gönüllü, Kocaeli Üniversitesi, 05322719113

Yardımcı Araştırmacı (lar) (Unvan, Adı, Soyadı, Kurumu):

Dr. Elif Şahin, Kocaeli Üniversitesi, 05068080867

2. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Kardiyorenal Sendrom kalp ve böbrek hastalığının birarada bulunmasıdır. Bu hastalıkta tedavi seçenekleri sınırlı olup vücuttaki fazla sıvıyı uzaklaştırmak için idrar söktürücü ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak zamanla bu ilaçların etkisi azalmakta ya da yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda bu hastalarda vücutta sıvı birikimi artarak, nefes darlığı ve ödem meydana gelmekte, hayat konforu düşmekte, hastaneye yatış gerekmektedir. İdrar söktürücülere rağmen nefes darlığı, ödem gibi şikayetleri devam eden

veya sık sık hastaneye yatırılma ihtiyacı olan hastalarda uygulanabilecek bir tedavi peritoneal ultrafiltrasyondur. Peritoneal ultrafiltrasyon vücuttaki fazla sıvının karın boşluğuna yerleştirilen ince bir tüp yardımıyla uzaklaştırılmasıdır. Bu yöntemde karın boşluğuna sıvı verilir. Su ve suda çözünen maddeler, bağırsakları ve karaciğeri kaplayan çok ince bir zar olan karın zarı boyunca kandan bu sıvıya geçer. Belirli bir bekleme süresinden sonra, karın boşluğundaki sıvı ince tüp aracılığıyla boşaltılır. Bu çalışmada amacımız peritoneal ultrafiltrasyon tedavisi başlanan hastalarımızda bu tedavinin etkilerini incelemektir.

3. Neden ben seçildim?

Kalp ve böbrek hastalığınız olduğu için

4. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Çalışma gönüllülük esasına bağlı olarak yürütülecektir. Çalışmaya katılıp katılmamanız tedavinizi yahut sağlık durumunuzu etkilemez. İstedığınız zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz.

5. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Yalnızca poliklinik takiplerinizde istenen tetkiklerinizin sonuçları ve poliklinik takiplerinizde doldurulan dosyanızdaki veriler çalışmada kullanılacaktır. Bunun dışında sizden başka bir şey istenmeyecek, başka bir işlem yapılmayacaktır.

6. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Çalışmaya katılmanızın herhangi bir risk yahut dezavantajı yoktur.

7. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Sizin bu tedaviden fayda görüp görmediğiniz çeşitli açılardan incelenecek ve ortaya konacaktır. Ayrıca, çalışmada ortaya çıkan sonuç, sizin hastalığınıza sahip diğer hastaların tedavisine yol gösterecektir.

8. Araştırma masrafları:

Araştırmaya katılanlara herhangi bir maddi yük yüklenmemektedir.

9. Araştırmada ters giden bir Şey olursa?

Çalışmada hiçbir Şekilde durumunuzun kötüye gitmesine neden olacak herhangi girişim, işlem, tedavi yapılmayacaktır. Çalışmamıza dahil olmak size ek bir olumsuzluk yaratmayacaktır.

10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Veriler tek kişiide toplanacak ve bireylere birer numara verilecek. Verilerin üstünde bireyin ismi değil o kişiye verilen numara yazacak. Bütün veriler araştırmacıda saklanacaktır.

11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırma sırasında ve sonunda elde edilen bilgiler isteğiniz halinde sizinle paylaşılacaktır.

12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Sonuçlar akademik bir yazı olarak akademik çevrelerle paylaşılacaktır.

13. Daha ayrıntılı bilgi için,

Prof. Dr. Betül Kalender Gönüllü, Kocaeli Üniversitesi, 05322719113

Dr. Elif Şahin, Kocaeli Üniversitesi, 05068080867

14. Teşekkür:

Çalışmaya katılımınız ve bilime katkınız için teşekkür ederim.

15. Bu araştırma Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (onay tarihi ve proje numarasını yazınız) onaylanmıştır.

Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir Őikyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar Tel: 0(262)3037055 vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür Őikyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Kardiyorenal Sendromlu Hastalarda Peritoneal Ultrafiltrasyonun Klinik, Kardiyak Fonksiyonlar, Hastane Yatışları Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? *Lütfen ismini yazınız....*

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

9.2. EK-2: Short Form-36 (SF-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği

YAŞAM KALİTESİ (SF-36) FORMU

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı veriniz.

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığınızı şu an için nasıl değerlendirirsiniz Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3

- 4..Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti | 1 | 2 |
| b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama | 1 | 2 |
| d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması | 1 | 2 |

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ? | 1 | 2 |
| b. İstediginizden daha az kısım tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama | 1 | 2 |

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- | | |
|---------------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta derecede | 3 |
| Biraz | 4 |
| Oldukça | 5 |

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- | | |
|----------------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta | 3 |
| Çok | 4 |
| İleri derecede | 5 |
| Çok şiddetli | 6 |

8. Son 4 hafta içerisinde, ağır normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a.Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b.Çok sınırlı bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c.Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d.Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e.Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i: Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelere (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?
Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

10.KAYNAKÇA

1. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: Clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs*. 2008;31(1):1-2.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050-1065. doi:10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c
3. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1130. doi:10.1001/archinte.167.11.1130
4. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051
5. Cnossen N, Kooman JP, Konings CJ, van Dantzig J-M, van der Sande FM, Leunissen K. Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(suppl_2):ii63-ii66. doi:10.1093/ndt/gfl193
6. Tobe SW, Raymond N, Ismail NA. Peritoneal dialysis: a clinical update congestive heart failure and PD. *Contrib Nephrol*. 2006;150:129-134. doi:10.1159/000093512
7. Ross EA, Kazory A. Ultrafiltration therapy for cardiorenal syndrome: physiologic basis and contemporary options. *Blood Purif*. 2012;34(2):149-157. doi:10.1159/000342080
8. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M. Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol*. 2010;55. doi:10.1016/j.jjcc.2009.08.003
9. François K, Ronco C, Bargman JM. Peritoneal Dialysis for Chronic Congestive Heart Failure. *Blood Purif*. 2015;40(1):45-52. doi:10.1159/000430084
10. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Prompt Reduction in Intra-Abdominal Pressure Following Large-Volume Mechanical Fluid Removal Improves Renal Insufficiency in Refractory Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2008;14(6):508-514. doi:10.1016/j.cardfail.2008.02.010
11. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the

- consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507
12. Ledoux P. [Cardiorenal syndrome]. *Avenir Med*. 1951;48(8):149-153.
 13. Martin PY, Schrier RW. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl*. 1997;59:S57-61.
 14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146. doi:10.1136/hrt.2003.025270
 15. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-539.
 16. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.038
 17. Değertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298-308.
 18. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-225.
 19. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948-1955.
 20. Eren M, Zoghi M, Tuncer M, et al. Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure: TAKTIK study Türkiye akut kalp yetersizliği tanı ve tedavi anketi: TAKTİK çalışması. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(8):637-646. doi:10.5543/tkda.2016.07572
 21. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-469. doi:10.1093/eurheartj/eht386
 22. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2004;109(8):1004-1009. doi:10.1161/01.CIR.0000116764.53225.A9

23. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-430. doi:10.1016/j.cardfail.2007.03.011
24. Shulman NB, Ford CE, Dallas Hall W, et al. *Prognostic Value of Serum Creatinine and Effect of Treatment of Hypertension on Renal Function Results From the Hypertension Detection and Follow-up Program.*
25. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1: Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031-1042. doi:10.1016/J.JACC.2012.01.077
26. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:117-136. doi:10.1159/000349968
27. Cruz DN. Cardiorenal Syndrome in Critical Care: The Acute Cardiorenal and Renocardiac Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013. doi:10.1053/j.ackd.2012.10.005
28. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012;32(1):18-25. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.003
29. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):847-854. doi:10.1093/eurjhf/hfp108
30. Hebert K, Dias A, Delgado MC, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):861-865. doi:10.1093/eurjhf/hfq077
31. Cruz DN, Bagshaw SM. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol.* 2010;2011:351291. doi:10.4061/2011/351291
32. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal Function as a Predictor of Outcome

- in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
33. Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ Cross Talk in the Critically Ill: The Heart and Kidney. *Blood Purif*. 2009;27(4):311-320. doi:10.1159/000207198
 34. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-1416. doi:10.1093/ndt/gfq066
 35. Clementi A, Virzi GM, Brocca A, et al. Cardiorenal Syndrome Type 4: Management. *Blood Purif*. 2013;36:200-209. doi:10.1159/000356369
 36. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034-2047. doi:10.1681/ASN.2005101085
 37. Soni SS, Ronco C, Pophale R, et al. Cardio-Renal Syndrome Type 5: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):49-56. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.007
 38. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):872-878. doi:10.1016/j.ejheart.2007.05.010
 39. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.068
 40. Sarraf M, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute heart failure syndromes. *Int J Nephrol*. 2011;2011:293938. doi:10.4061/2011/293938
 41. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation*. 2000;101(10):1130-1137.
 42. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):11-34.
 43. Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N. The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(8):1459-1462. doi:10.1681/ASN.2007101079
 44. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in

- renal disease. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(s3):78-88. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01689.x
45. Schrier RW. Water and Sodium Retention in Edematous Disorders: Role of Vasopressin and Aldosterone. *Am J Med.* 2006;119(7):S47-S53. doi:10.1016/j.amjmed.2006.05.007
 46. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited.' *Eur Heart J.* 2005;26(1):11-17. doi:10.1093/eurheartj/ehi020
 47. Diwan A, Tran T, Misra A, Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr Mol Med.* 2003;3(2):161-182.
 48. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP. Isolation of 'myocardial depressant factor(s)' from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J.* 1996;42(5):M911-5.
 49. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1549-1558.
 50. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: Workgroup statements from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:117-136. doi:10.1159/000349968
 51. Funaya H, Kitakaze M, Node K, Minamino T, Komamura K, Hori M. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1997;95(6):1363-1365.
 52. Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 5'-nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest.* 2000;106(2):289-298. doi:10.1172/JCI8761
 53. Pai P. Cardiorenal syndrome. *Hong Kong J Nephrol.* 2015;17(2):36-45. doi:10.1016/j.hkjn.2015.03.001
 54. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;902:230-9; discussion 239-40.
 55. Alpert JS. The effect of Right Ventricular Dysfunction on Left Ventricular Form and Function. *Chest.* 2001;119(6):1632-1633. doi:10.1378/chest.119.6.1632

56. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582-588. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.080
57. Blake WD, Wégria R, Keating RP, Ward HP. EFFECT OF INCREASED RENAL VENOUS PRESSURE ON RENAL FUNCTION. *Am J Physiol Content*. 1949;157(1):1-13. doi:10.1152/ajplegacy.1949.157.1.1
58. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid Regurgitation Contributes to Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2008;14(10):824-830. doi:10.1016/j.cardfail.2008.07.236
59. Bradley SE, Bradley GP. THE EFFECT OF INCREASED INTRA-ABDOMINAL PRESSURE ON RENAL FUNCTION IN MAN 1. *J Clin Invest*. 1947;26(5):1010-1022. doi:10.1172/JCI101867
60. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116(1):85-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
61. Fort J. Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor. *Kidney Int*. 2005;68:S25-S29. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.09906.X
62. Scheuer J, Stezoski W. The effects of uremic compounds on cardiac function and metabolism. *J Mol Cell Cardiol*. 1973;5(3):287-300.
63. Kingma J, Simard D, Rouleau J, Drolet B, Simard C. The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017. doi:10.3390/jcdd4040021
64. Kara B. Kardiyorenal Sendromda Güncel Yaklaşımlar [Current Approaches in Cardio-Renal Syndrome]. *TAF Prev Med Bull*. 2014;13(4):335-344. doi:10.5455/pmb1-1368550312
65. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):61-67.
66. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA, et al. Kidney Function, Albuminuria, and All-Cause Mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(5):861-871.

doi:10.1053/j.ajkd.2010.05.017

67. Glance LG, Wissler R, Mukamel DB, et al. Perioperative Outcomes among Patients with the Modified Metabolic Syndrome Who Are Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(4):859-872. doi:10.1097/ALN.0b013e3181eff32e
68. Gnanaraj J, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome. *F1000Research*. 2016;5(0):2123. doi:10.12688/f1000research.8004.1
69. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, et al. HIGH TUMOUR NECROSIS FACTOR- α LEVELS ARE ASSOCIATED WITH EXERCISE INTOLERANCE AND NEUROHORMONAL ACTIVATION IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS. *Cytokine*. 2001;15(2):80-86. doi:10.1006/cyto.2001.0918
70. Jie KE, Verhaar MC, Cramer M-JM, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Physiol*. 2006;291(5):F932-F944. doi:10.1152/ajprenal.00200.2006
71. Fonarow GC, Heywood JT. The Confounding Issue of Comorbid Renal Insufficiency. *Am J Med*. 2006;119(12):S17-S25. doi:10.1016/j.amjmed.2006.09.013
72. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):632-639. doi:10.1097/MCO.0b013e32830a4c6e
73. Kraut EJ, Chen S, Hubbard NE, Erickson KL, Wisner DH. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. *J Trauma*. 1999;46(5):900-906.
74. Perry TW, Pugh MJ V., Waterer GW, et al. Incidence of Cardiovascular Events After Hospital Admission for Pneumonia. *Am J Med*. 2011;124(3):244-251. doi:10.1016/j.amjmed.2010.11.014
75. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
76. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
77. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*.

- 2006;69(2):399-405. doi:10.1038/sj.ki.5000073
78. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713
 79. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204. doi:10.1186/cc2872
 80. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2(Suppl 1) 8.
 81. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85:49-61. doi:10.1038/ki.2013.444
 82. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
 83. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9215):1575-1581. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821360>. Accessed August 16, 2018.
 84. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(5):659-664.
 85. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int*. 2000;57(5):1803-1817. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00031.x
 86. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685-693.

87. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017;356:j791. doi:10.1136/BMJ.J791
88. Waldum B, Os I. The cardiorenal syndrome: what the cardiologist needs to know. *Cardiology*. 2013;126(3):175-186. doi:10.1159/000353261
89. Damman K, Tang WHW, Felker GM, et al. Current Evidence on Treatment of Patients With Chronic Systolic Heart Failure and Renal Insufficiency: Practical Considerations From Published Data. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):853-871. doi:10.1016/J.JACC.2013.11.031
90. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):757-773. doi:10.1007/s00228-009-0678-8
91. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-553. doi:10.1016/S0140-6736(08)61236-2
92. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2029-2035.
93. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):917-924.
94. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
95. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-1321. doi:10.1056/NEJMoa030207
96. Lopes RJ, Lourenço AP, Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Safety of Spironolactone Use in Ambulatory Heart Failure Patients. *Clin Cardiol*. 2008;31(11):509-513. doi:10.1002/clc.20284
97. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J*.

- 2004;148(6):971-978. doi:10.1016/j.ahj.2004.10.005
98. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2082-2089. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.048
 99. Sato N, Ajioka M, Yamada T, et al. A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Japanese Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Circ J Circ J Off J Japanese Circ Soc Cardiol Intensive Care Unit Nippon Med Sch Musashi Kosugi Hosp Kawasaki (NS); Tosei Gen Hosp*. 2016;80. doi:10.1253/circj.CJ-16-0122
 100. Chonchol M, Benderly M, Goldbourt U. Beta-blockers for coronary heart disease in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2274-2279. doi:10.1093/ndt/gfm950
 101. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1438-1444.
 102. Ritz E, Dikow R, Adamczak M, Zeier M. Congestive heart failure due to systolic dysfunction: the Cinderella of cardiovascular management in dialysis patients. *Semin Dial*. 15(3):135-140.
 103. House AA, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Therapeutic Strategies for Heart Failure in Cardiorenal Syndromes. *YAJKD*. 56:759-773. doi:10.1053/j.ajkd.2010.04.012
 104. Yandrapalli S, Jolly G, Biswas M, et al. Newer hormonal pharmacotherapies for heart failure. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(1):35-49. doi:10.1080/17446651.2018.1406799
 105. Liu PP. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *Can J Cardiol*. 2008;24 Suppl B:25B-9B. doi:10.1016/S0828-282X(08)71027-4
 106. den Uil CA, Lagrand WK, Valk SDA, Spronk PE, Simoons ML. Management of Cardiogenic Shock: Focus on Tissue Perfusion. *Curr Probl Cardiol*. 2009;34(8):330-349. doi:10.1016/j.cpcardiol.2009.04.002
 107. Ural D et al. Consensus Report Diagnosis and management of acute heart failure. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:860-889. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2015.6567
 108. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium Nitroprusside for Advanced

- Low-Output Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):200-207.
doi:10.1016/j.jacc.2008.02.083
109. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004;110(12):1514-1517. doi:10.1161/01.CIR.0000143547.55093.17
 110. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol*. 2008;24 Suppl B:15B-8B.
 111. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776
 112. THIND GS, LOEHRKE M, WILT JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(3):231-239.
doi:10.3949/ccjm.85a.17019
 113. Obi Y, Kim T, Kovesdy CP, Amin AN, Kalantar-Zadeh K. Current and Potential Therapeutic Strategies for Hemodynamic Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):83-98. doi:10.1159/000441283
 114. Epstein FH, Smith TW. Digitalis. *N Engl J Med*. 1988;318(6):358-365.
doi:10.1056/NEJM198802113180606
 115. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure<SUBTITLE>The EVEREST Outcome Trial</SUBTITLE>; *JAMA*. 2007;297(12):1319.
doi:10.1001/jama.297.12.1319
 116. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9744):875-885. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1
 117. Dohadwala MM, Givertz MM. Role of adenosine antagonism in the cardiorenal syndrome. *Cardiovasc Ther*. 2008;26(4):276-286. doi:10.1111/j.1755-5922.2008.00059.x
 118. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9860):29-39. doi:10.1016/S0140-6736(12)61855-8

119. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
120. Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol*. 2010;2011:194910. doi:10.4061/2011/194910
121. Michael Felker G. Diuretic Management in Heart Failure. *Congest Hear Fail*. 2010;16:S68-S72. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x
122. Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(4):165-170.
123. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, et al. Volume Status and Diuretic Therapy in Systolic Heart Failure and the Detection of Early Abnormalities in Renal and Tubular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2233-2241. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.065
124. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.910
125. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2145-2153. doi:10.1016/J.JACC.2011.10.910
126. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-216. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005
127. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):963-968.
128. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F. Extracorporeal Ultrafiltration for the Treatment of Overhydration and Congestive Heart Failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):155-168. doi:10.1159/000047399
129. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: New perspectives. *Circulation*. 2010;121(23):2592-2600. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473

130. Rossignol P, Zannad F. Loop diuretics and ultrafiltration in heart failure. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1641-1648. doi:10.1517/14656566.2013.808332
131. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-143. doi:10.1159/000047397
132. Davies S, Lally F, Satchithananda D, Kadam U, Roffe C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? *Nephrol Dial Transpl*. 2014;29:1648-1654. doi:10.1093/ndt/gfu001
133. Kahveci A, Tuğlular S. Kalp yetmezliğinde ileri ultrafiltrasyon seçeneği. *Klin Gelişim*. 2011;24:63-66.
134. Mather PJ, Konstam MA. Newer mechanical devices in the management of acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):167-172. doi:10.1007/s10741-007-9018-1
135. Kuhlmann MK. Hemofiltration and Hemodiafiltration. In: *Handbook of Dialysis Therapy*. Elsevier; 2017:349-355.e1. doi:10.1016/B978-0-323-39154-2.00027-8
136. Marenzi G, Grazi S, Giraldi F, et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med*. 1993;94(1):49-56.
137. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med*. 1994;96(3):191-199.
138. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-683. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.073
139. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-2304. doi:10.1056/NEJMoa1210357
140. Cheng Z, Wang L, Gu Y, Hu S. Efficacy and Safety of Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure Patients With Renal Insufficiency A Meta-Analysis.
141. Kwong JSW, Yu C-M. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):395-402. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.069
142. Zhi Q, Liang JC. Diuretics and Ultrafiltration in Acute Heart Failure Syndrom. *Int*

- Heart J.* 2013;54(6):390-394. doi:10.1536/ihj.54.390
143. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
 144. Schneierson SJ. Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cardiac origin. *Am J Med Sci.* 1949;218(1):76-79.
 145. Çamsarı T, Periton Anatomisi, İnce yapısı, İşlevleri ve Peritonun Bağışıklık Düzeni, F.Fevzi ERSOY (ed.), Periton Diyalizi Başvuru Kitabı, 1.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2013. s.29.
 146. Di Paolo N, Buoncristiani U, Capotondo L, et al. Phosphatidylcholine and Peritoneal Transport during Peritoneal Dialysis. *Nephron.* 1986;44(4):365-370. doi:10.1159/000184022
 147. Gotloib L, Shostak A. The relevance of electric charge upon the transperitoneal passage of macromolecular plasma proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(3):621-622. doi:10.1093/ndt/12.3.621
 148. Wayland H, Silberberg A. Blood to lymph transport. *Microvasc Res.* 1978;15(3):367-374. doi:10.1016/0026-2862(78)90038-9
 149. Thorgeirsson G, Robertson AL, Jr. The vascular endothelium-pathobiologic significance. *Am J Pathol.* 1978;93(3):803-848.
 150. White R, Granger DN. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis 2nd* (ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; 107-33.
 151. Rippe B (2010). *Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques and Adequacy.* Floege J, Johnson RJ, Feehally J. (Ed.). *Comprehensive Clinical Nephrology* (s. 1081-1091). Missouri: Elsevier Saunders.
 152. Smit W, Struijk DG, Ho-Dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004;66(2):849-854. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00815.x
 153. Taşkapan H: Peritoneal transport ve fizyoloji. *Türk Nefrol Diyal ve Transpl Derg* 2007; 16 (Ek 2): 2-7.
 154. Gotloib L, Shostak A, Wajsbrot V. Functional structure of the peritoneum as a dialysing membrane. In: *Textbook of Peritoneal Dialysis.* Dordrecht: Springer

- Netherlands; 2000:37-106. doi:10.1007/978-94-017-3225-3_3
155. Kagan A, Rapoport J. The role of peritoneal dialysis in the treatment of refractory heart failure. *Nephrol Dial Transpl.* 2005;20:28-31. doi:10.1093/ndt/gfh1104
 156. Flessner M. Water-only pores and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006;69(9):1494-1495. doi:10.1038/sj.ki.5000239
 157. Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Spanó E, et al. Advances in the technology of automated, tidal, and continuous flow peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007;27 Suppl 2:S130-7.
 158. Venkataraman V, Nolph KD. Automated Peritoneal Dialysis Symposium: Utilization of PD Modalities: Evolution. *Semin Dial.* 2002;15(6):380-384. doi:10.1046/j.1525-139X.2002.00095.x
 159. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1082-1096. doi:10.1016/J.AJKD.2003.08.036
 160. Bozfakıoğlu S. Periton Diyalizinin Tipleri: Reçetelendirme Prensipleri ve Örnekleri. F. Fevzi Ersoy (Ed.), Periton Diyalizi Başvuru Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 49-58.
 161. Ramesh Khanna, R.T.K., New peritoneal dialysis solutions and solutions on the horizon. Third Edition ed. Textbook of Peritoneal Dialysis, ed. R.T.K. M.Freiani. 2009, New York. 283-301.
 162. Feriani M, Catizone L, Fracasso A. Peritoneal dialysis solutions and systems. In: *Textbook of Peritoneal Dialysis.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2000:253-305. doi:10.1007/978-94-017-3225-3_8
 163. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1981;19(4):564-567.
 164. Sitter T, Sauter M. Impact of glucose in peritoneal dialysis: saint or sinner? *Perit Dial Int.* 25(5):415-425.
 165. Taşkan H. Periton Diyalizi Solüsyonları ve Biyouyumluluk Konuları. F. Fevzi Ersoy (Ed.), Periton Diyalizi Başvuru Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 73-78.
 166. Tokgöz B. Yeni Periton Diyaliz Solüsyonları. *Türk Nefroloji, Diyal ve Transplant Derg.* 2007;16(1).

167. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int.* 2001;59(1):348-357. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00497.x
168. Ho-Dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, et al. *Peritoneal Transport Characteristics with Glucose Polymer Based Dialysate*. Vol 50.; 1996. doi:10.1038/ki.1996.399
169. Oymak O, Akpolat T. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. 2. baskı, Kayseri, Anadolu Yayıncılık 2001; 124-44.
170. Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004;66(1):408-418. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00747.x
171. Montenegro J, Saracho RM, Martínez IM, Muñoz RI, Ocharan JJ, Valladares E. Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int.* 26(1):89-94.
172. Feriani M, Passlick-Deetjen J, Jaeckle-Meyer I, La Greca G, Study Group. Individualized bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):195-202.
173. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M. Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol.* 2010;55. doi:10.1016/j.jjcc.2009.08.003
174. Krishnan A, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in congestive heart failure. *Adv Perit Dial.* 2007;23:82-89.
175. Zemel D, Imholz AL, de Waart DR, Dinkla C, Struijk DG, Krediet RT. Appearance of tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent of CAPD. *Kidney Int.* 1994;46(5):1422-1430.
176. Ross EA, Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Cardiorenal Syndrome: Physiologic Basis and Contemporary Options. *Blood Purif.* 2012;34(2):149-157. doi:10.1159/000342080
177. Selby NM, McIntyre CW. PERITONEAL DIALYSIS IS NOT ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL STUNNING. *Perit Dial Int.* 2011;31(1):27-33. doi:10.3747/pdi.2010.00007
178. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive

- myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):1925-1931.
doi:10.2215/CJN.04470709
179. Godino M del C, Romera VG, Sánchez-Tomero JA, et al. Amelioration of ischemic brain damage by peritoneal dialysis. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4359-4363.
doi:10.1172/JCI67284
 180. Demiral Y, Ergor G, Unal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6:1-8.
doi:10.1186/1471-2458-6-247
 181. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-3139.
 182. Díez Ojea B, Rodríguez Suárez C, Vidau P, et al. [Peritoneal dialysis role in heart failure treatment, experience in our center]. *Nefrologia*. 2007;27(5):605-611.
 183. Núñez J, González M, Miñana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):540-548. doi:10.1093/eurjhf/hfs013
 184. Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, Vienken J. Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transpl*. 2005;20:32-36. doi:10.1093/ndt/gfh1105
 185. Stegmayr BG, Banga R, Lundberg L, Wikdahl AM, Plum-Wirell M. PD treatment for severe congestive heart failure. *Perit Dial Int*. 1996;16 Suppl 1:S231-5.
 186. Kagan A, Rapoport J. The role of peritoneal dialysis in the treatment of refractory heart failure. *Nephrol Dial Transpl*. 2005;20:28-31. doi:10.1093/ndt/gfh1104
 187. Fröhlich H, Katus HA, Täger T, et al. Peritoneal ultrafiltration in end-stage chronic heart failure. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):219-225. doi:10.1093/ckj/sfv007
 188. Koch M, Haastert B, Kohnle M, et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. 2012:530-539. doi:10.1093/eurjhf/hfs035
 189. Courivaud C, Kazory A, Crépin T, et al. Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit Dial Int*. 2014;34(1):100-108. doi:10.3747/pdi.2012.00149
 190. Lu R, Muciño-Bermejo M-J, Ribeiro LC, et al. Peritoneal dialysis in patients with

- refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med.* 2015;5(2):145-156. doi:10.1159/000380915
191. Shao Q, Xia Y, Zhao M, et al. Effectiveness and Safety of Peritoneal Dialysis Treatment in Patients with Refractory Congestive Heart Failure due to Chronic Cardiorenal Syndrome. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6529283. doi:10.1155/2018/6529283
 192. Takane H, Nakamoto H, Arima H, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is effective for patients with severe congestive heart failure. *Adv Perit Dial.* 2006;22:141-146.
 193. Tormey V, Farrell J, Walshe JJ. Long-term successful management of refractory congestive cardiac failure by intermittent ambulatory peritoneal ultrafiltration. *Med.* 1996;89:681-683.
 194. Kunin M, Arad M, Dinour D, Freimark D, Holtzman EJ. Peritoneal Dialysis in Patients with Refractory Congestive Heart Failure: Potential Prognostic Factors. *Blood Purif.* 2013;35(4):285-294. doi:10.1159/000351202
 195. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, et al. Peritoneal ultrafiltration and refractory congestive heart failure. *Adv Perit Dial.* 1997;13:93-97.
 196. Bertoli S V, Musetti C, Ciurlino D, et al. Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit Dial Int.* 2014;34(1):64-70. doi:10.3747/pdi.2012.00290
 197. Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transpl.* 2010;25:605-610. doi:10.1093/ndt/gfp484
 198. Aruna M, Nageswara Reddy P, Padmavathi Devi S V., et al. Peritoneal Dialysis in Refractory End-Stage Congestive Heart Failure. *Indian J Perit Dial.* 2016;31(0):19. doi:10.15582/ijpd/2016/104062
 199. Sheppard R, Panyon J, Pohwani AL, et al. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail.* 2004;10(5):380-383. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2003.12.003
 200. König PS, Lhotta K, Kronenberg F, Joannidis M, Herold M. CAPD: a successful treatment in patients suffering from therapy-resistant congestive heart failure. *Adv Perit Dial.* 1991;7:97-101.

201. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int.* 2006;70:S67-S71. doi:10.1038/sj.ki.5001918
202. Cnossen TT, Kooman JP, Krepel HP, et al. Prospective study on clinical effects of renal replacement therapy in treatment-resistant congestive heart failure. *J Clin Sleep Med Nephrol Dial Transpl.* 2009;5(27):416-421. doi:10.1093/ndt/gfr756
203. Ruhi Ç, Koçak H, Yavuz A, Süleymanlar G, Ersoy FF. Use of peritoneal ultrafiltration in the elderly refractory congestive heart failure patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(3):963-969. doi:10.1007/s11255-012-0147-7
204. Rizkallah J, Sood MM, Reslerova M, et al. Reduced hospitalizations in severe, refractory congestive heart failure with peritoneal dialysis: A consecutive case series. *Clin Nephrol.* 2013;80(11):334-341. doi:10.5414/CN108038
205. Hébert MJ, Falardeau M, Pichette V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis for patients with severe left ventricular systolic dysfunction and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(5):761-768.
206. Cnossen TT, Kooman JP, Konings CJAM, Uszko-Lencer NHMK, Leunissen KML, van der Sande FM. Peritoneal dialysis in patients with primary cardiac failure complicated by renal failure. *Blood Purif.* 2010;30(2):146-152. doi:10.1159/000321102
207. Chiarelli G, Beaulieu M, Taylor P, Levin A, Holmes DT. Elimination of BNP by peritoneal dialysis: investigation of analytical issues. *Perit Dial Int.* 31(2):199-202. doi:10.3747/pdi.2008.00279
208. E.T.Şenel, S.Öztürk EC et all. Role of Pertioneal Ultrafiltration in Heart Failure Treatment. *Med Bull Haseki.* 2017;55:165-174. doi:DOI: 10.4274/haseki.81894
209. Sotirakopoulos NG, Kalogiannidou IM, Tersis ME, Mavromatidis KS. Peritoneal dialysis for patients suffering from severe heart failure. *Clin Nephrol.* 2011;76(2):124-129.
210. Bilora F, Petrobelli F, Boccioletti V, Pomerri F. Treatment of heart failure and ascites with ultrafiltration in patients with intractable alcoholic cardiomyopathy. *Panminerva Med.* 2002;44(1):23-25.
211. Elhalel-Dranitzki M, Rubinger D, Moscovici A, et al. CAPD to improve quality of life in patients with refractory heart failure. *Nephrol Dial Transpl.* 1998;13:3041-

3042.

212. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):606-619.
doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a
213. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924
214. Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int*. 2016;36(5):481-508.
doi:10.3747/pdi.2016.00078