



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ NEDENİYLE**  
**HASTANEYE YATIRILAN HASTALARDA**  
**ULTRAFİLTRASYON VE İNTRAVENÖZ DİÜRETİK**  
**KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Ayşe ŞEKER KOÇKARA**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2014**



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ NEDENİYLE**  
**HASTANEYE YATIRILAN HASTALARDA**  
**ULTRAFİLTRASYON VE İNTRAVENÖZ DİÜRETİK**  
**KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Ayşe ŞEKER KOÇKARA**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ**

**SİVAS**

**2014**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı karar ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi"ne göre hazırlanmıştır.

## ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Nefroloji Bilim Dalı'nda Yandal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

### İmza

**ÜYE** : Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ (Tez Danışmanı)

**ÜYE** : Prof. Dr. Ferhan Candan

**ÜYE** : Prof. Dr. Abdülkerim Yılmaz

Bu tez, ..... tarih ve ..... sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**DEKAN**

**Prof.Dr. Okay Bulut**

## TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ'a ve Prof. Dr. Mehmet Birhan Yılmaz'a, birlikte çalıştığım değerli diyaliz personeli arkadaşlarıma, tez çalışmamda bana yardımcı olan ve beni yetiştiren aileme teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

## ÖZET

### **Akut Dekompansé Kalp Yetersizliği Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Hastalarda Ultrafiltrasyon ve İntravenöz Diüretik Kullanımının Karşılaştırılması**

**Uz. Dr. Ayşe ŞEKER KOÇKARA**

**Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Nefroloji , Yandal Uzmanlık Tezi Sivas, 2014**

Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY), kalp yetersizliği hastalarında majör hastaneye başvuru sebebi olup, her ADKY atağı, hastaların mortalite ve morbiditesini artırmaktadır. Yıllardır loop diüretikleri ADKY atağında ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak diüretiklerin çok sayıda yan etkisi olması ve birçok çalışmada gösterildiği gibi yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunması nedeniyle yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir. Son yıllarda ultrafiltrasyon, ADKY atağında diüretiklere alternatif olarak öne çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda ADKY nedeniyle yatırılan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu üzerine sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun süperpoze olduğu (biventriküler kalp yetmezliği) hasta grubunda intravenöz diüretik tedavisi ile ultrafiltrasyonu, etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırdık.

Çalışmamıza ultrafiltrasyon grubuna 10, diüretik grubuna 20 olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Yatış süresince gruplar arasında kilo kaybı, toplam sıvı kaybı, böbrek ve kalp fonksiyonlarındaki değişim ve biyokimyasal parametrelerdeki değişim karşılaştırıldı. Hastalar 3 ay takip edildi. Taburcu olurken; kilo kaybı ultrafiltrasyon ve diüretik gruplarında sırasıyla 6.86±2.3 kg ve 7.47±5.5 kg (p=0.567), toplam sıvı kaybı 7.872±1.829 ml ve 6.882±4.211 ml (p=0.052), serum kreatinin düzeyindeki değişiklik 0.04±0.5 ve -0.13±0.3 mg/dl (p=0.552) saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Klinik olarak sağlanan dekonjesyon oranı, her iki grupta benzerdi. Ekokardiyografik parametrelerdeki, diğer biyokimyasal parametrelerdeki değişim, nörohormonal aktivasyonu değerlendirmek için bakılan serum renin ve aldosteron düzeylerindeki değişim de gruplar arasında farklı bulunmadı. İstenmeyen olaylar değerlendirildiğinde; hemodiyalize geçme ultrafiltrasyon grubunda % 20, diüretik grubunda % 5 oranında, kardiyak arrest ve

ölüm ise ultrafiltrasyon grubunda % 40, diüretik grubunda % 10 oranında görüldü. Hasta sayısı az olduğundan istenmeyen olaylar açısından istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Hastaların 1 ay ve 3 ay sonraki kilo değişimi, kreatinin ve elektrolit düzeyleri de benzer bulundu.

Sonuç olarak, sağ ve sol kalp yetersizliğinin birlikte olduğu hastalara uygulanan ultrafiltrasyon ve diüretik tedavilerinin, kilo kaybı, toplam sıvı kaybı, klinik olarak dekonjesyonun sağlanması, böbrek ve kardiyak fonksiyonlarında değişim, renin ve aldosteron düzeylerindeki değişim yönünden birbirine üstünlüğü gösterilemedi. İstatistiksel değerlendirme yapılamamasına rağmen, hemodiyalize geçme, kardiyak arrest ve ölümün ultrafiltrasyon grubunda daha fazla olması, ultrafiltrasyonun diüretikler kadar güvenilir olmadığını ve tedavide rutin uygulamaya girmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler: Kalp yetersizliği, ultrafiltrasyon, diüretik tedavi**

**ABSTRACT****Comparing Ultrafiltration and Intravenous Diuretics in Patients Hospitalized Because of Acute Decompensated Heart Failure**

**Uz. Dr. Ayşe ŞEKER KOÇKARA**  
**Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Thesis of Nephrology Department**  
**Sivas, 2014**

Acute Decompensated Heart Failure (ADHF) is the major reason for consulting a clinic in heart failure patients and every ADHF attack increases the mortality and morbidity of the patients. For years, loop diuretics have been used as a first step treatment in ADFH attacks. But, since diuretics have many side effects and, as shown in many studies, they are related to the high mortality and morbidity rate, new treatment methods have come into question. In recent years, ultrafiltration has been standing out as an alternative to diuretics. In our study we compared intravenous diuretic treatment with ultrafiltration in terms of efficiency and reliability in a patient group hospitalized because of ADHF in whom right ventricular dysfunction superpose over left ventricular systolic dysfunction (biventricular heart failure).

30 patients, 10 in the ultrafiltration and 20 in the diuretics group, were included in our study. During the hospitalization, weight loss, total fluid loss, changes in kidney and heart functions and changes in biochemical parameters in two groups were compared. The values were measured when the patients were being discharged and in the ultrafiltration and diuretics groups weight loss was found as  $6.86 \pm 2.3$  kg and  $7.47 \pm 5.5$  kg, total fluid loss as  $7.872 \pm 1.829$  ml and  $6.882 \pm 4.211$  ml ( $p=0.052$ ) and changes in serum creatinine levels as  $0.04 \pm 0.5$  mg/dl and  $-0.13 \pm 0.3$  mg/dl ( $p=0.552$ ) respectively. The difference wasn't found as statistically meaningful. The rates of achieving decongestion clinically were similar in two groups. Echocardiographic parameters, other biochemical parameters, serum renin observed to evaluate neurohormonal activation and changes in aldosterone levels didn't differ in two groups, either. As for the unwanted cases; the rate of



hemodialysis usage was observed as 20 % in the ultrafiltration group and 5 % in the diuretic group, cardiac arrest and death rates were measured as 40 % in the ultrafiltration group and 10 % in the diuretic group. As the number of patients was small, the unwanted cases couldn't be statistically evaluated. Weight change of the patients in 1 and 3 month, and their creatinine and electrolyte levels were also found similar.

In conclusion, it couldn't be proved that ultrafiltration and diuretic treatments have superiority over one another in terms of weight loss, total liquid loss, achieving decongestion clinically, changes in kidney and cardiac functions and changes in renin and aldosterone levels in patients with left and right heart failure. Although a statistical evaluation couldn't be done, the fact that hemodialysis, cardiac arrest and death were observed more in the ultrafiltration group leads us to think that ultrafiltration is not as reliable as diuretics and more comprehensive studies are required to decide that it could be used in routine practice in the treatment.

**Key words: Cardiac failure, ultrafiltration, diuretic therapy**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vi
ABSTRACT .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
ŞEKİLLER .....	xv
TABLolar .....	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ.....	3
2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı ve Terminolojisi.....	3
2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Klinik Şekilleri.....	4
2.1.3. Sınıflandırma ve Kalp Yetersizliğinin Evreleri.....	6
2.1.4. Fiziopatoloji.....	8
2.1.5. Kalp Yetersizliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi.....	11
2.1.5.1. Semptomatoloji.....	11
2.1.5.2. Fizik Muayene.....	12
2.1.5.3. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.5.3.1. Biyokimyasal Tetkikler.....	13
2.1.5.3.2. Akciğer Grafisi.....	14
2.1.5.3.3. Elektrokardiyografi.....	14
2.1.5.3.4. Egzersiz Testi.....	15
2.1.5.3.5. Ekokardiyografi.....	15
2.1.5.3.6. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon.....	15
2.1.5.3.7. Elektrofizyolojik Monitorizasyon.....	16
2.1.5.3.8. Endomiyokardiyal Biyopsi.....	16

2.1.6. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....	16
2.1.6.1. Mortalite ile İlgili Faktörler.....	16
2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Tedavi.....	17
2.1.7.1. Tedavinin Amaçları.....	17
2.1.7.2. Semptomatik Tedavi.....	17
2.1.7.2.1. Nonfarmakolojik Tedavi.....	17
2.1.7.2.2. Farmakolojik Tedavi.....	18
2.1.7.2.2.1. Vazodilatörler.....	18
2.1.7.2.2.2. Kardiyak Glikozidler.....	18
2.1.7.3. Sol Ventrikül Disfonksiyonu Olan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Gösterilmiş Tedavi.....	19
2.1.7.3.1. Nonfarmakolojik Tedavi.....	19
2.1.7.3.2. Farmakolojik Tedavi.....	19
2.1.7.3.2.1. ADE İnhibitörleri.....	19
2.1.7.3.2.2. Beta-Blokerler.....	21
2.1.7.3.2.3. Aldosteron Antagonistleri.....	23
2.1.7.3.2.4. Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri.....	24
2.1.7.4. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Diüretik Kullanımı.....	25
2.1.7.4.1. Loop Diüretikleri.....	26
2.1.7.4.2. Aldosteron Reseptör Antagonistleri ve Tiazid Diüretikler.....	27
2.1.7.4.3. Diüretik Direnci ve Tedavi Önerileri.....	28
2.1.7.4.4. Diüretiklerin Yan Etkileri.....	29
2.1.7.5. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Ultrafiltrasyon.....	30
2.1.7.5.1. Ultrafiltrasyon Teknikleri.....	31
2.1.7.5.2. Klinik Uygulamalar ve Sonuçları.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR .....	38
5.TARTIŞMA.....	48

6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7.KAYNAKLAR.....	62

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ACC/AHA** : American College of Cardiology / American Heart Association

**ADE** : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

**ADEİ** : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

**ADKY** : Akut dekompanse kalp yetersizliği

**AF** : Atrial fibrilasyon

**ANP** : Atriyal natriüretik peptit

**ARB** : Anjiyotensin reseptör blokörü

**BNP** : Brain natriüretik peptid

**CO** : Kardiyak output

**KABC** : Koroner arter by pass cerrahisi

**DM** : Diyabetes mellitus

**EF** : Ejeksiyon fraksiyonu

**EKG** : Elektrokardiyografi

**ESC** : European Society of Cardiology

**GFH** : Glomerüler filtrasyon hızı

**HD** : Hemodiyaliz

**HT** : Hipertansiyon

**ICD** : Implantable cardioverter-defibrillator

**IGF-1** : İnsülin like growth factor-1

**IL** : Interlökin

**IV** : Intravenöz

**KAH** : Koroner arter hastalığı

**KBH** :Kronik böbrek hastalığı

**KMP** : Kardiyomiyopati

**KVH** : Kardiyovasküler hastalık

**KY** : Kalp yetersizliği

**LD** : Loop diüretikleri

**LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein

**MI** : Miyokard infarktüsü

**NO** : Nitrik oksit

**NYHA** : New York Heart Association

**PCWP** : Pulmoner kapiller kama basıncı

**RAS** : Renin anjiyotensin sistemi

**TAPSE** : Tricuspid annular plane systolic excursion

**TNF** : Tümör nekrozis factor

**UF** : Ultrafiltrasyon

## ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** Diüretik ve Ultrafiltrasyon Gruplarının Kilo Kaybı Açısından Günlere Göre Karşılaştırılması.....41
- Şekil 4.2.** Diüretik ve Ultrafiltrasyon Gruplarının Kreatinin Değişikliği Açısından Günlere Göre Karşılaştırılması.....42

## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1.</b> New York Kalp Derneği'nin Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi .....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi).....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Ultrafiltrasyon Tedavisinin Diüretik Tedaviye Göre Avantaj ve Dezavantajları.....	34
<b>Tablo 4.1.</b> Tedavi Öncesi Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri .....	39
<b>Tablo 4.2.</b> Tedavi Öncesi Hastaların Bazal Hemodinamik ve Biyokimyasal Özellikleri.....	40
<b>Tablo 4.3.</b> Grupların Yatış ve Taburculukta Renin ve Aldosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.4.</b> Grupların Ekokardiyografi Bulgularının Tedavi Öncesi ve Sonrasında Karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.5.</b> Olgü ve Kontrol Gruplarının Yatış Süresince Net Sıvı Kaybı, Klinik Dekonjesyon ve Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişim Açısından Karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4.6.</b> Olgü ve Kontrol Gruplarının Yatış Süresince Ekokardiyografik Parametrelerdeki Değişim Açısından Karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4.7.</b> Olgü ve Kontrol Gruplarında Görülen İstenmeyen Olaylar.....	47



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), medikal tedavideki tüm yeni gelişmelere rağmen hala mortalite ve morbiditesi en yüksek hastalıklardan biridir. KY hastalarında majör hastaneye başvuru sebebi, pulmoner konjesyon ve aşırı sıvı birikiminin getirdiği nefes darlığıdır (1). Hipervolemi, KY'nin ilerlemesine ve bu hastalarda mortalitenin artmasına neden olur. Bu nedenle KY hastalarında sıvı dengesinin sağlanması en önemli tedavi yaklaşımıdır. Uzun yıllardır loop diüretikleri bu amaçla kullanılmaktadır. Ancak KY'nin ağırlaşmasıyla diüretiklere yanıt azalır ve hastalarda övolemi sağlanması güçleşir. Ayrıca diüretikler, artmış nörohormonal aktivasyona, elektrolit dengesizliğine, kardiyak ve renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olduklarından birçok çalışmada gösterildiği gibi yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. (2). Bu durumda fazla sıvının vücuttan uzaklaştırılması için alternatif yollara ihtiyaç duyulur. Ultrafiltrasyon, dolaşım sistemindeki sıvı ve molekül ağırlığı 20 kDa'dan az olan küçük molekül ağırlıklı bileşenlerin yarı geçirgen membran kullanılarak vücuttan uzaklaştırılması yöntemidir. Burada kan ile membranın diğer tarafı arasındaki transmembran gradient sayesinde sıvı geçişi sağlanır (3). Ultrafiltrasyon ile; sağ atrial ve pulmoner arter basıncı azalır, kardiyak çıkış, diürez ve natriürez artar, kalp hızı, sistolik kan basıncı, elektrolitler ve böbrek fonksiyonları ise değişmez (4). Diüretiklerle kıyaslandığında ultrafiltrasyon ile daha efektif sodyum uzaklaştırılır ve nörohormonal aktivasyon daha azdır (5).

Literatürde, KY'de ultrafiltrasyonla standart tedaviyi karşılaştıran çalışmaların çoğu küçük hasta gruplarıyla yapılan, retrospektif, kohort çalışmalardır. Ayrıca bu çalışmalar özellikle bazı alt grupları içermediği gibi; ultrafiltrasyonun ve diüretik tedavisinin renal ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin de ayrıntılı olarak incelemeye alınmadığı anlaşılmaktadır.

1993'te Pepi ve arkadaşları, 24 hastanın 12'sine ultrafiltrasyon ve standart tedavi, 12'sine sadece standart tedavi uygulamışlardır. Ekokardiyografi kullanarak detaylı kardiyak değerlendirme yapmışlar, ultrafiltrasyon uygulanan hastalarda sağ ve sol dolum basınçlarının daha az olduğunu göstermişlerdir (6). 1994'te Marenzi ve

arkadaşları, ultrafiltrasyon uygulanan hastalarda plazma, norepinefrin, renin ve aldesteron düzeyinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (7). Ancak bu çalışmalarda böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri değerlendirilmemiştir. İlk randomize, kontrollü çalışma 2005'te Bart ve arkadaşları tarafından yapılan RAPID-CHF (Randomized Controlled Trial of Ultrafiltration for Decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasıdır. Bu çalışmada 40 hasta, 8 saatlik tek seans ultrafiltrasyon ile diüretik tedavi kollarında karşılaştırılmıştır. Yirmidördüncü saatte ultrafiltrasyon grubunda daha fazla sıvı uzaklaştırılması sağlanmış, global dispne ve kalp yetmezliği skorlarında daha fazla iyileşme görülmüştür (8). 2007'de yapılan UNLOAD çalışması 200 hastayı içeren prospektif randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada 100 hastaya ultrafiltrasyon, diğer 100 hastaya IV diüretik tedavi uygulanmıştır. Hastaların 48. saat ve 90. gün verileri kıyaslandığında ultrafiltrasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha çok kilo kaybı ve sıvı uzaklaştırılması sağlanmıştır. Serum kreatinin düzeyleri her iki grupta benzer bulunmuştur. 90 günlük takip süresince ultrafiltrasyon grubunda yeniden hospitalizasyon daha az olarak bildirilmiştir (9). UNLOAD çalışması bu alanda yapılan en güçlü çalışma olsa da, hipotansif hastaların dışlanması, ayrıntılı kardiyak değerlendirme yapılmaması ve uzun dönem mortalite üzerindeki etkilerinin belirtilmemesi gibi önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. 2008 yılında Rogers ve arkadaşları, 19 hastanın 9'una ultrafiltrasyon, 10'una IV diüretik tedavi uygulamışlar ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal plazma akımını değerlendirmişlerdir. Her iki grupta GFR ve renal plazma akımı benzer bulunmuştur (10). Bu çalışmada da hasta sayısı azdır, hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve hipervolemi durumu değerlendirilmemiştir.

Biz çalışmamızda, alt grup olarak sol ventrikül sistolik disfonksiyonu üzerine sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun süperpoze olmuş olduğu hasta grubunda intravenöz diüretik tedavisi ile ultrafiltrasyonu etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmayı amaçladık. Literatürde sağ ve sol kalp yetmezliğinin birlikte olduğu hastalarla yapılan çalışma bulunmamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

#### 2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı ve Terminolojisi

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle dolununun ve/veya boşalmasının bozulduğu, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı pompalayamadığı karmaşık bir klinik sendromdur. Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anomaliler, yetersiz kardiyak doluş ve/veya kontraktıl yetersizliğe bağılı meydana gelebilir. Adaptasyon mekanizmaları kan volümünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu adaptif mekanizmaların da katkısıyla kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetersizliği ilerleme göstermektedir. Kalp yetersizliği için yıllar içinde birçok tanım ileri sürülmüştür; ancak hiçbirini genel olarak tatmin edici değildir.

ESC (European Society of Cardiology) kalp yetersizliği kılavuzunda klinik tablonun özelliklerini temel alan bir kalp yetersizliği tanımlaması yapılmıştır (11,12). Buna göre kalp yetersizliği:

1. Tipik kalp yetersizliği semptomları (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde şişme)
2. Kalp yetersizliği bulguları (taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral efüzyon, jügüler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali)
3. Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış) özelliklerinin görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik kalp yetersizliği, morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KY insidans ve prevelansı yaşlanmayla orantılı olarak

artmaktadır. KY prevalansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Yaş, erkek cinsiyet ve ırk, KY için 3 önemli demografik risk faktörüdür. Elli yaş altında % 1 olan KY sıklığı, 65 yaş üstünde % 10'a, 80 yaş üstünde % 15'e ulaşmaktadır.

Amerikan Kalp Cemiyeti, ABD'de 4.6 milyon KY hastası olduğunu ve her yıl 550.000 yeni tanı konduğunu bildirmektedir (13). KY insidansı, Avrupa popülasyonunda tüm yetişkinlerde % 0.4-2, 65 üstü yaş grubunda ise % 6-10'dur. Kalp yetersizliği yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve bütün yatışların % 5-10'undan sorumludur. Kalp yetersizliği tanısı alan hastaların yarısı 4 yıl içinde, ileri KY olanların % 50'den fazlası 1 yıl içinde ölmektedir (14). Framingham Kalp Çalışması, KY klinik semptomları gelişen erkek hastaların % 62'sinin semptomların başlamasından sonra 5 yıl içinde öldüğünü göstermiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir (15).

### 2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Klinik Şekilleri

**Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği:** Kalp yetersizliğinin nedeni, kalbin yetersiz doluşu ve/veya kontraksiyon bozukluğu ya da yetersiz boşalması olabilir. Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı pompalayamaması diyastolik KY'ni, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı perifere pompalayamaması sistolik KY'ni ifade eder. Diyastolik kalp yetersizliğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda olmasına rağmen kalp yetersizliği semptom ve bulguları vardır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik kalp yetersizliği anlamında değildir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonunun bozulması anlamındadır. Diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu sadece diyastolik kalp yetersizliği olan hastalarda değil, sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda da bulunduğundan diyastolik kalp yetersizliği yerine “Korunmuş Sistolik Fonksiyonlu Kalp Yetersizliği” veya “Ejeksiyon Fraksiyonu Normal Kalp Yetersizliği” terimlerinin kullanılması önerilmektedir (16). KY hastalarında sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun sıklıkla bir arada bulunduğu

unutulmamalıdır.

**Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği:** Kalp yetersizliği olgularının çoğunda düşük debi ve buna bağlı periferik hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) vardır. Buna karşılık, hiperkinetik dolaşım ile ilişkili durumlarda (anemi, hipertiroidi, gebelik, Paget hastalığı, arteriovenöz fistül gibi) seyrek de olsa yüksek debili KY oluşabilir (17).

**İleriye Doğru ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği:** Kalp debisinin azalması sonucu organ perfüzyonunun bozulması ileriye doğru KY'ni, ventriküllerin diyastolik doluş basınçlarının artmasıyla sistemik ve pulmoner venöz konjesyon gelişmesi geriye doğru KY'ni gösterir. Geriye doğru yetmezlik teorisinin önemli bir açıklaması, sol kalp yetersizliğini takiben sağ kalp yetersizliğinin gelişmesidir. Sol ventrikülün kanı yeterince pompalayamaması sonucu diyastol sonu ventrikül volümü artar. Kan geriye doğru sol atriyumda ve pulmoner venlerde göllenerek, volüm ve basınç yükselmesine neden olur. Sonuçta pulmoner hipertansiyon gelişir. Bu da sağ ventrikül yetersizliğine neden olarak sistemik venöz basıncı artırır. Geriye ve ileri doğru KY çoğunlukla bir arada bulunur. Altta yatan patofizyolojik sürece, hemodinamik anormalliğe ve hastalık sürecinin gelişim hızına bağlı olarak (akut miyokard infarktüsü, pulmoner emboli gibi) biri veya diğeri başlangıçta baskın olabilir (17). Günümüzde ileriye ve geriye doğru KY terimleri artık kullanılmamaktadır.

**Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği:** KY esas olarak sol kalp, sağ kalp veya her ikisinden kaynaklanabilir; ancak en sık olarak sol KY ile karşılaşılır. Akut başlayan KY çoğunlukla tek ventriküle sınırlı iken, kronik KY çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetmezlik ortaya çıkar. Sağ KY'nin en sık sebebi sol KY'dir. İzole sağ KY, majör pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon veya pulmoner stenoza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Konjesyon esas olarak pulmoner venlerde ise sol, sistemik venlerde ise sağ yetersizlik ön plandadır (18).

**Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği:** Altta yatan durumlara bağlı olarak KY'nin hızlı bir şekilde ortaya çıkması akut KY olarak adlandırılır. Etkilenen ventriküle boşalan venöz yatağın akut konjesyonu ile birlikte ani kardiyak dekompanseasyon, kardiyak

debide ani azalma, yetersiz organ perfüzyonu ve semptomların akut olarak başlaması söz konusudur. Akut sol KY'nde pulmoner ödeme bağlı şiddetli dispne; kronik KY'nde ise adaptif mekanizmaların aktivasyonu ve kardiyak hipertrofi vardır (17,18).

### 2.1.3. Sınıflandırma ve Kalp Yetersizliğinin Evreleri

Kalp yetersizliğinin şiddetini belirlemede çoğu zaman New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2.1). İlk kez 1928 yılında tanımlanan bu sınıflama en son 1994 yılında revize edilmiştir (16). Bu sınıflandırmada semptomlar ve egzersiz kapasitesi temel alınmaktadır. Değerlendirmede genel olarak hastanın kendi algısı ön plandadır. Her ne kadar subjektif bir veri de olsa önemli bir mortalite göstergesidir. Bu sınıflamaya göre kalp yetersizliği hastaları fonksiyonel kapasitelerine göre 4 sınıfa ayrılır. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir.

**Tablo 2.1. New York Kalp Derneği'nin Kalp Yetmezliği Sınıflandırma Sistemi**

<b>Sınıf 1</b>	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir semptom yok.
<b>Sınıf 2</b>	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
<b>Sınıf 3</b>	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
<b>Sınıf 4</b>	Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilmesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetmezliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde rahatsızlık artar.

ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzunda kalp yetersizliğinin progresif sürecini kliniğe yansıtmak için yeni bir sınıflama yayınlanmıştır (19) (Tablo 2.2). Bu sınıflama sistemine göre kalp yetersizliği gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkilidir ve miyokardiyal hasarla başlar. Bu sınıflamada kalp yetersizliği hastaları 4 evrede incelenir. İlk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetersizliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır.

**Tablo 2.2. Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)**

**Evre A:** Kalp yetersizliğinin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar bu grup hastalardır. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve KY'nin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.

**Evre B:** Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar bu grup içinde yer alırlar. Örnekler: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.

**Evre C:** Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalardır. Örnekler: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar.

**Evre D:** Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır. Örnekler: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

#### 2.1.4. Fizyopatoloji

Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının ürünüdür. Atım hacmi; önyük, miyokard kontraktilesi ve ardyük tarafından belirlenir. Önyük (preload), miyokard liflerinin diyastolik gerilme derecesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanır. Ardyük (afterload), kanın ejeksiyon sırasında ventrikülden atılabilmesi için yenilmesi gereken basıncı, sol ventrikül duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Ardyük, ventrikül yarı çapı, sol ventrikül sistol sonu basıncı ve arteriyoler direnç tarafından belirlenir. Volüm yüklenmesi ve diyastolik yüklenme önyük artışı ile, basınç artışı ve sistolik yüklenme ardyük artışı ile aynı durumları ifade eder.

Önyük, kalbin ileri doğru atmak zorunda olduğu, diyastol sonu volüm olarak tanımlanabilir. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (Frank-Starling Yasası). Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktada, aktin ve miyozin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı, birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır. Artyük, ventrikülün kasılıp, içeriğini ileri atmasına karşı koyan kuvvet, direnç olarak da ifade edilebilir. Artyükün esas bileşenleri; sol ventrikül için, arteriyel kan basıncı ve sistemik damar direnci, sağ ventrikül içinse pulmoner arter basıncı ve direncidir. Normal kalpte, artyükte önemli derecede artma meydana gelse bile sistolik boşalma fazla etkilenmez. Sol ventrikül bu durumda diyastol sonu volümünü artırıp Frank-Starling mekanizması yolu ile kasılma gücünü artırır ve normal atım hacmini devam ettirir. Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını zaten maksimum olarak kullanmaktadır, bu nedenle artyükteki en küçük bir artma bile atım hacminde düşme meydana getirir.

Miyokard kasılabilirliği (kontraktilesi) kalbin atım hacmini belirleyen önemli bir faktör olup Frank-Starling yasasına uygun olarak fizyolojik sınırlarda miyokardın kasılma gücünü yansıtır. Nörohormonal değişiklikler, hücre içindeki kalsiyum yoğunluğundaki veya miyofilamentlerin kalsiyuma olan hassasiyetindeki değişiklikler, diyastol sonu hacim gibi faktörler kasılabilirliği etkileyebilir. Miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati (KMP), miyokardit gibi durumlarda, miyokard



kontraktilitesinde azalmaya bağlı olarak, KY ortaya çıkar. Bütün kalp hastalıkları, eninde sonunda miyokard kontraktilitesini bozarlar (17).

Kalp yetersizliği, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve periferik organ perfüzyonunda azalmayla sonuçlanan, esitli nedenlere bağlı miyokard hasarı ile başlar. Sol ventrikül disfonksiyonu, kalp debisinde düşme ve sistemik kan basıncında azalma ile sonuçlanır. Kalp yetersizliği, yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmayı (remodelling) içeren dinamik bir olaydır. Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değisiklikler başlar. Sol ventrikül geometrisi, giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha küresel bir hal alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi ağırlastırır ve papiller adale-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak mitral yetmezliği gelişmesine neden olur. Bu değisiklikler "remodelling" sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak remodelling, KY semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder.

Miyokard kontraktilitesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda, kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için bir çok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal aktivasyon
3. Miyokardiyal yeniden yapılanma (remodelling)

İlk iki mekanizma kısa sürede aktive olarak kalbin pompalama işlevini nisbeten devam ettirirken, remodelling haftalar veya aylar içinde yavaş gelişir ve kalbin hemodinamik yüke uzun dönemde uyumunda önemli rol oynar. Kompansatuar mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirmek ve kan akımının redistürbasyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokard kütlesini artırır. Ancak, bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progressif olarak azalır ve KY kötüleşir (17,18).

Remodelling sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Sempatik tonus artar. Kalp yetersizlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da arttırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteryel ve venöz konstrüksiyon gelişir, sonuçta artan önyük ve artyüke bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar.

Nörohumoral aktivasyon, ayrıca terminal diferansiye kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi arttırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur, apopitoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin (tümör nekroz faktörü TNF- $\alpha$ , interlökin IL-1 $\beta$ ) matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir (17-20). Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). Ekstrasellüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonuçta kardiyomiyosit diziliminde ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ardından ventriküler dilatasyon gelişimi ile sonuçlanır (remodeling) (17,20-21).

Değişen kardiyomiyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve dal bloklarına (özellikle sol dal bloğu) neden olur. Sol dal bloğu, ani ölümün önemli bir nedenidir ve kalp yetersizlikli hastalarda sık görülür. Sol dal bloğu ayrıca anormal ventriküler aktivasyon ve kontraksiyona, ventriküler dissenkronizasyona, mitral ve aortik kapakların gecikmiş açılış ve kapanışına ve diyastolik disfonksiyona neden olarak kardiyak siklusun mekanik özelliklerinde de değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin sonucu ise daha da azalmış EF, azalmış

kardiyak output, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliğidir. Yeniden yapılanmaya yol açan temel olaylar: miyositlerde hipertrofi, apoptozis, interstisyel fibrozis ile başlar ve kalp boşluklarında dilatasyon, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar.

Kalp yetersizlikli hastalarda diyastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi önemlidir. Diyastol sonu basıncı artmış olan ventrikülün doluşu için atriyal kontraksiyonun önemi büyüktür. Atriyal fibrilasyonda olduğu gibi efektif atriyal kontraksiyonun kaybolması, kompanse seyreden bir kliniği dekompanse hale getirebilir. Ayrıca, AF inme gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (22). Yetersizlikli kalpte kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibroze bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, yetersizlikli kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile ventrikül fibrilasyon eşliğini düşürür, ani ölüm riskini artırır (17).

### **2.1.5. Kalp Yetersizliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi**

KY hastasının ilk değerlendirilmesinin birkaç amacı vardır:

- Tanı doğrulanmalıdır;
- Sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir;
- Bazı hastalarda miyokard iskemisini de içeren spesifik geri döndürülebilir nedenler tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir
- Özellikle kardiyak transplantasyon veya araştırma yaklaşımları için aday olabilecek hastalarda prognozun değerlendirilmesine olanak verecek bilgiler toplanmalıdır (23).

#### **2.1.5.1. Semptomatoloji**

Kalp yetersizliği ile uyumlu semptomlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

- Pulmoner ödeme bağlı olanlar
- Sistemik venöz konjesyona bağlı olanlar
- Düşük kardiyak debiye bağlı olanlar (23)

KY'de belirtiler, etkilenen kalp boşluğu ve yetersizliğin ciddiyeti ile doğru orantılı olarak meydana gelir. Nefes darlığı KY'nin en sık semptomudur. Egzersiz dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne hastalığın çeşitli derecelerinde görülen semptomlardır. Dispneye hemen her zaman öksürük ve hırıltılı solunum da eşlik etmektedir. Sol kalp yetersizliğinin ileri dönemlerinde ve sağ kalp yetersizliğinde konjestif semptomlar görülmektedir.

Egzersiz intoleransı (sistolik sol ve sağ kalp yetersizliğinde meydana gelen düşük kardiyak output, iskelet kaslarının fonksiyonu için, gerekli metabolitlerin yeterli miktarda taşınmamasına ve dokulardan uzaklaştırılmamasına neden olmaktadır) ve müküler atrofi meydana gelebilir. Kardiyak kaşeksi kalp yetmezlikli hastaların % 15'inde ve daha sık olarak yüksek NYHA fonksiyonel kapasitedeki hastalarda görülür ve artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir.

Gece saatlerinde yatar pozisyonda kanın kalbe dönüşü kolaylaşır, dolayısıyla önyük artar. Bu da kardiyak outputu artırarak glomerüler filtrasyon hızını artırır ve noktüri oluşabilir. İleri dönem kalp yetersizliğinde kardiyak outputun ciddi azalması sonucunda ise oligüri meydana gelebilir. Özellikle ileri dönem kalp yetersizliğinde yaşlı hastalarda konfüzyon, hafıza bozukluğu, anksiyete, uykusuzluk ve nörotik bozukluklar görülebilir.

Sağ kalp yetmezliğine bağlı konjesyon sonucu sağ üst kadran ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, karın ağrısı ve distansiyon gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir (17,18).

#### **2.1.5.2. Fizik Muayene**

Fizik muayenede aşağıdaki bulgular saptanabilir:

##### **İnspeksiyon:**

Anksiyete, ikter, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, solukluk, çomak parmak, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı soğukluk ve terleme, bacaklarda ve karında şişlik, dekübitüs ülserleri, kaşeksi, solunum dakika sayısında artış, Cheyne-Stokes solunumu.

##### **Palpasyon:**

Kalp tepe atımının yer değiştirmesi, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit.

**Perküsyon:**

Asit, plevral efüzyon, kardiyomegali.

**Oskültasyon:**

S3, S4 varlığı, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller.

**2.1.5.3. Laboratuvar Bulguları**

**2.1.5.3.1. Biyokimyasal Tetkikler**

**Tam Kan Sayımı:** Kan hemoglobin ve hematokrit değerleri, kalp yetmezliği veya semptomlarının sebebinin anemiden kaynaklı olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik KY’nde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

**Elektrolitler:** Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anomalileri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi, görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

**Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi:** Böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom, KY’ne benzer semptomlara neden olabilir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, kreatinin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler, KY hastalarının monitörizasyonunda önemlidir.

**Karaciğer Fonksiyon Testleri:** Konjestif karaciğer sirozu sonrasında kan bilirübin düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

**Endokrinolojik Değerlendirme:** Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Diyabetes mellitus, önemli bir KY sebebidir. Dislipidemi de diyabet gibi koroner arter hastalığı risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP (c-reaktif protein), fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetersizliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atriyal natriüretik

peptid, brain natriüretik peptid, N-terminal B tip natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid, endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir. Egzersiz sırasında konjestif kalp yetersizlikli tüm hastalarda plazma norepinefrin seviyeleri yükselmektedir. 24 saatlik idrarda norepinefrin salınımı KY'nin ciddiyetiyle korele olarak yükselmektedir. Deneysel KY modellerinde kardiyak sempatik sinir stimülasyonuna kalp hızı ve kontraktilite yanıtı azalmıştır. Norepinefrin, anjiyotensin II ve arginin vasopressin, damar duvarından endotelin salınımını artırır. Endotelin ise vazokonstüksiyona sebep olur ayrıca konjestif kalp yetersizliğinde kötü prognozla ilişkilidir (17,18).

Plazma brain natriüretik peptid seviyeleri, KY'de yaşam beklentisinin altın standart göstergesi olarak bilinen ejeksiyon fraksiyonuna göre daha üstün görülmektedir ve KY'li hastaların tanı, risk değerlendirmesi ve takibinde faydalı bir biyokimyasal parametredir. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (% 90'dan daha fazla). Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların kardiyak sebepli olup olmadığının dışlanması çok daha değerlidir (24).

#### **2.1.5.3.2. Akciğer Grafisi**

Kardiyomegali, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nin üzerinde olan hastaların % 46'sında tespit edilen en sık radyolojik bulgudur. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, interstisyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon, konjestif KY'nin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca PA akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayırımında da önemlidir.

#### **2.1.5.3.3. Elektrokardiyografi (EKG)**

KY'de altta yatan etiyolojik sebebi belirlemede önemlidir. EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Kaba ve ince

dalgalı AF, medikal tedavi seçiminde önemlidir. Elektrolit anomalilerinde meydana gelecek EKG değişiklikleri, tanı ve tedavinin takibinde faydalıdır.

#### **2.1.5.3.4. Egzersiz Testi**

Egzersiz testi, pik egzersizde oksijen ihtiyacının tespiti, fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi ve EKG yanıtının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Pik oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dak altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi % 50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp transplantasyonu için belirleyici olarak düşünülebilir.

#### **2.1.5.3.5. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografik inceleme, KY'nin tanısında ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı, efektifliği ve zararsız ultrason dalgası teknolojisinden temel alması nedeniyle şüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda KY'nin ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetersizliğinin tanısı ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Dobutamin stres ekokardiyografi, hibernasyon ve bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanı ve tedavi planlamasında faydalı bir tetkiktir.

#### **2.1.5.3.6. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon**

Koroner arter hastalığı, KY'nin en sık sebebidir. Etiyolojik faktörler arasında iskeminin saptanması önemlidir. Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu ölçümü ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri, ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalıklarının tanısında hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların değerlendirilmesinde koroner anjiyografi ve sağ / sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen

hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir (25).

#### **2.1.5.3.7. Elektrofizyolojik Monitorizasyon**

Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. KY hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların % 50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter monitorizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde ICD (Implantable cardioverter-defibrillator) kullanılmasıyla prognozda iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır.

#### **2.1.5.3.8. Endomiyokardiyal Biyopsi**

Sistemik hastalık nedenli kardiyomyopatiiden şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

#### **2.1.6. Kalp Yetersizliğinde Prognoz**

Tüm KY'li hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır. İleri dönem KY'de ise yıllık mortalite % 30-40 oranındadır. KY'de ölümün % 90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen KY (dekompansasyon) ve ani kardiyak ölümdür. Fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (% 64) ani ölüm ile kaybedilirken, fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (% 33) pompa yetersizliğidir (26).

##### **2.1.6.1. Mortalite ile ilgili faktörler**

**Klinik faktörler:** Erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı varlığı, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, yüksek istirahat kalp hızı, düşük sistolik arteriyal basınç, daralmış nabız basıncı, persistan S3 varlığı, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi, istirahatte kullanılan oksijen miktarında azalma.



**Hemodinamik faktörler:** Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, yüksek sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, düşük sol ventrikül sistolik basıncı, düşük ortalama arteriyal basınç, düşük kardiyak indeks, azalmış egzersiz kardiyak output ve artmış sistemik vasküler rezistans.

**Biyokimyasal faktörler:** Artmış plazma norepinefrin, artmış plazma renin, artmış plazma arginin vazopressin, artmış plazma atriyal ve brain natriüretik peptid, artmış plazma endotelin-1, artmış plazma interlökin 1, artmış plazma interlökin 6, artmış plazma TNF- $\alpha$ , azalmış serum sodyum, azalmış serum potasyum ve total potasyum deposu, azalmış serum magnezyum, artmış NT proB-tip natriüretik peptid düzeyleri.

**Elektrofizyolojik faktörler:** Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, nonsustained ventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon olarak belirlenmiştir.

### **2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Tedavi**

#### **2.1.7.1. Tedavinin Amaçları**

KY tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini artırmaktır. Uzun dönemde ise KY sendromunun karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini artırmak amaçlanır.

#### **2.1.7.2. Semptomatik Tedavi**

KY hastalarında, kısa dönem semptomları kontrol altına almak için verilen tedavinin amaçları, dolaşım sal konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu artırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını belirlemek için hastanın yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

##### **2.1.7.2.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Hastaların tuz alımı kısıtlanmalıdır. Tuz alımındaki kısıtlama (günlük tuz alımı 2-3 g) hastanın diüretik ihtiyacını azaltacaktır. KY hastalarında fizik egzersizin kısıtlanması kondisyonu azaltır, düzenli fizik egzersiz ise efor kapasitesini artırır. Hastaların semptomlarının izin verdiği derecede düzenli egzersize yönlendirilmesi veya rehabilitasyon programlarına sokulması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım geleneksel yatak istirahati yaklaşımına

karşıdır, fakat her iki durumun da etkinliği ve emniyeti yeteri kadar incelenmemiştir. Düzenli egzersizin uzun dönem sol ventrikül "remodelling" üzerine etkilerinin anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. İskemik olaylardan kaynaklanan sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen rekürren akut konjesyon epizodları gösteren hastalarda miyokardiyal reperfüzyonu sağlayan anjiyoplasti veya koroner arter by-pass cerrahisi (KABC) düşünülmelidir. Düzeltilebilen kapak hastalığı olan hastalarda giderek şiddeti artan semptomların varlığı da cerrahiye gündeme getirmelidir, fakat ileri derecede ventrikül dilatasyonu olan vakalarda cerrahiye yanıt iyi olmayabilir. Kalp transplantasyonu semptomatik tedavi için oldukça etkilidir, fakat donör sayısındaki yetersizlikten dolayı bu işlem, operasyon olmadan yaşam kalitesi ve beklentisi oldukça kısıtlı olan hastalarla sınırlandırılmıştır.

#### **2.1.7.2.2. Farmakolojik Tedavi**

Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar ; diüretikler, vazodilatörler ve kardiyak glikozidlerdir. Diüretikler ayrı bir başlık altında anlatılacaktır.

##### **2.1.7.2.2.1. Vazodilatörler**

Hem arteryel hem de venöz düz kasları gevşeten ajanlar sol ventrikül ejeksiyonuna direnci azaltırlar ve venöz kapasitansı artırır. Dilate olmuş sol ventrikülü olan yetersizlik hastalarında bu hemodinamik etki artmış atım volümüne, azalmış ventriküler doluş basınçlarına ve efor kapasitesinde artışa neden olur. Özellikle akut KY'nde etkili intravenöz (IV) nitroprussid infüzyonu ve daha az etkili olmakla birlikte nitrogliserin infüzyonu tedavisi gibi kronik KY'nde de günde üç-dört kez izosorbid dinitrat-hidralazin tedavisi veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü verilmesi ile bu etkiler gözlenir. ADE inhibitörleri başlangıçta vazodilatör özellikleri nedeniyle kullanıma girmiş olsalar da, bu ajanların biyokimyasal ve genetik seviyede etki göstererek remodelling sürecine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (21,27).

##### **2.1.7.2.2.2. Kardiyak Glikozidler**

Kardiyak glikozidler atrial fibrilasyon ve herhangi bir derecedeki semptomatik kalp yetmezliğinde ventriküler hızı yavaşlatmak amacıyla ve böylece

fonksiyon ve semptomları düzeltmek için kullanılırlar. Sinüs ritminde, ADE inhibitör ve diüretik tedavisine rağmen sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağlı kalıcı KY semptomları olan hastaların klinik durumlarını iyileştirmek için digoksin önerilir. Digoksin ve digitoksin en yaygın kullanılan kardiyak glikozidlerdir. Farmokodinamik etkileri aynıdır ancak farmokokinetik profilleri farklıdır. Digoksinin eliminasyonu renaldir. Buna karşılık digitoksin karaciğerde metabolize edilir ve böbrek fonksiyonlarına daha az bağımlıdır. KY'nde digoksin için endikasyon ve birincil fayda, semptomları azaltmak ve klinik durumu iyileştirmek ve böylece sağkalıma etki etmeden KY için hastaneye yatış riskini azaltmaktır. Böbrek fonksiyon testleri ve plazma potasyumu tedaviye başlamadan önce mutlaka ölçülmelidir. Kardiyak glikozidlerin kullanımının kontrendikasyonu bradikardi, ikinci ya da üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, Wolff-Parkinson-White sendromu, hipertrofik obstruktif kardiyomyopati, hipokalemi ve hiperkalsemidir (28).

### **2.1.7.3. Sol Ventrikül Disfonksiyonu Olan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Gösterilmiş Tedavi**

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda amaç, semptomatik olsun veya olmasın hastalık progresyonunu önlemek ve yaşamı uzatmak olmalıdır. Aşağıda, klinik çalışmalarla sol ventrikül progresyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiş farmakolojik ajanlar ve farmakolojik tedaviyle birlikte uygulanması gereken nonfarmakolojik yöntemler ele alınmıştır.

#### **2.1.7.3.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Sol ventrikül disfonksiyonun daha kötüye gitmesini engellemek için günlük alkol alımı 2 oz (60 mL)'un altında tutulmalıdır. Alkolik kardiyomyopatiden (KMP) şüphelenilen olgularda alkolün tamamen bırakılması sağlanmalıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül üzerine akut hemodinamik yük etkisi oluşturması nedeniyle izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır. İskemik KMP'lerde cerrahi veya mekanik olarak koroner reperfüzyon sağlanması ventriküler dilatasyonu önleyebilir ve kalbin kasılma gücünü artırabilir.

#### **2.1.7.3.2. Farmakolojik Tedavi**

##### **2.1.7.3.2.1. ADE İnhibitörleri**

ADE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumlu olan enzimi inhibe ederek etki gösterirler. Daha önce de belirtildiği gibi KY hastalarında kardiyak debinin azalması ile sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda sistemik vasküler direnç ve artyük uygunsuz olarak artar, kardiyak performans daha da bozulur ve bir kısır döngü başlar. Sempatik sistemin ve RAS'nin uyarılması ile proksimal ve distal tübüllerden su ve sodyum emilimi artar, vazokonstrüktör etki ile arteryel ve venöz tonda artış görülür, sonuçta önyük ve artyük artar. ADE inhibitörleri kullanımı ile su ve sodyum reabsorbsiyonu azalır; potent vazokonstrüktör ajan olan anjiyotensin II'nin inhibisyonu ile arteryel ve venöz vazodilatasyon oluşur, sistemik vasküler direnç azalır. ADE inhibisyonu ile bradikinin yıkılımı da azalır ve bradikinin düzeyi ve bradikininin stimüle ettiği prostaglandin ve nitrik oksit sentezi artar. Bu maddeler de vazodilatasyona ve natriürece katkıda bulunurlar. Sonuçta önyük ve artyük azalması ile doluş basınçları azalır, kardiyak debi artar.

Pek çok deneysel ve klinik çalışmada ADE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonu üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. ADE inhibitörlerinin ağır KY hastalarının prognozu üzerine etkilerini araştıran "Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS)" çalışmasında semptomatik durumu NYHA sınıf IV olan toplam 253 hasta, kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak enalapril maleat veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve altı ay sonunda enalapril kullanan grupta plasebo grubuna göre tüm nedenlere bağlı mortalitede % 27 azalma izlenmiştir (29). Ayrıca, enalapril kullanan hastaların NYHA sınıflarında düzelme görülmüş, kalp boyutlarında ise anlamlı oranda küçülme saptanmıştır. Enalapril tedavisinin KY hastalarındaki mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştıran "Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)" çalışmasında, hafif-orta şiddette KY olan hastalar (NYHA sınıf II-III) izlenmiştir (30). Hastalar kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak plaseboya veya enalapril maleata randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda toplam ölümlerde % 16, kardiyovasküler ölümlerde % 18, progresif KY'ne bağlı ölümlerde ise % 22 risk azalması saptanmıştır. KY'ne bağlı ölüm ve hospitalizasyonlarda ise %

26 risk azalması bulunmuştur. SOLVD araştırmacıları tarafından enalaprilin asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada ise hastalar ortalama 37.4 ay izlenmiş, sonuçta toplam mortalitede % 8, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede % 12, semptomatik KY gelişme oranlarında ise % 37 azalma saptanmıştır. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon, plasebo grubunda % 12.9 olarak bulunurken, enalapril grubunda bu oran % 8.7 olarak bulunmuştur (31).

Bu çalışmaların sonucunda ADE inhibitörleri KY tedavisinin en önemli ilaç grubundan birisi olmuştur. ADE inhibitörlerinin, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerine hücresele düzeyde olan zararlı etkilerini (kardiyomiyosit hipertrofisi, kardiyomiyosit apoptozu, fibroblastlara olan mitogenik etki, presinaptik norepinefrin salgılanmasının kolaylaştırılması) engelleyerek, kardiyak remodelling sürecine olumlu etkide buldukları ve KY hastalarında kombine ölüm veya hospitalizasyon oranlarını azalttıkları anlaşılmıştır. ADE inhibisyonunun yararlı etkileri etyolojisi ne olursa olsun hafif, orta veya ağır derecede semptomlar gösteren tüm KY hastalarında izlenmiştir (32-34).

ADE inhibitörleri sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı KY bulguları gözlenen tüm hastalara, kontrendikasyonları yoksa başlanmalıdır (35,36). Daha önce gözlenen ADE inhibitörlerine bağlı yasamı tehdit eden yan etkiler (anjiyoödem, anürik renal yetmezlik) varlığında ve fetal renal gelişim üzerine etkilerinden dolayı gebelikte, ADE inhibitörleri kullanımı kesin olarak kontrendikedir. Düşük kan basıncı durumlarında (sistolik kan basıncı 80 mmHg'nin altında), 3 mg/dL'nin üzerinde kreatinin veya 5.5 mmol/L'nin üzerinde serum potasyum değerlerinde ve bilateral renal arter stenozu varlığında dikkatle kullanılmalıdır.

ADE inhibitörü preparatlarının birbirlerine karşı üstünlüğü olup olmadığı ispatlanmamış olsa da klinik çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine etkinliği kanıtlanmış ADE inhibitörlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

#### **2.1.7.3.2.2. Beta-Blokerler**

KY'nin tanınmaya başlandığı 100 yıl öncesinden başlayarak şiddetli KY'nde taşikardi, kütanöz vazokonstrüksiyon ve azalmış idrar miktarı izlenmiş, tüm bu

bulguların KY'nde artmış olan adrenerjik aktiviteden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu görüş 50 yıl önce KY hastalarında serum norepinefrin düzeylerinde artışın ve kardiyak nörotransmitter depolarında azalmanın gösterilmesi ile desteklenmiştir. Adrenerjik sistem aktivasyonunun, disfonksiyone ventrikül üzerine pozitif inotropik etki yaptığı ve oluşturduğu vazokonstriksiyon ile düşük kardiyak output varlığında vital organların perfüzyonuna yardımcı olduğu düşünülmüştür (21).

Günümüzde adrenerjik sinir sistemi ile yetersizlikli kalp arasındaki ilişkinin ilk zamanlarda düşünüldüğünden çok daha kompleks olduğu anlaşılmıştır. Kalbin kronik olarak artmış adrenerjik sistem ile uyarılması hipertrofiye, iskemiye ve kardiyomiyositler üzerinde büyüme ve oksidatif stres artışına yol açarak programlı hücre ölümüne (apoptozis) neden olmaktadır (17,21). Ayrıca, artmış sempatik tonus, yol açtığı hipokalemiye eğilimin de yardımı ile kardiyomiyositlerin otomatisite özelliklerini arttırmakta, aritmi gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Tüm bu zararlı etkiler alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptörleri aracılığıyla oluşturulmaktadır. Adrenerjik sinir sisteminin disfonksiyone ventrikül üzerine olumsuz etkileri olduğu, KY hastalarında beta-blokajın klinik seyir üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Orta şiddette semptomatik hastaların (NYHA sınıf II-III) çalışıldığı geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olan "U.S Carvedilol Heart Failure Trials Program", "Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT-HF)" ve "Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)" çalışmaları, aktif tedavi grubunda gözlenen anlamlı mortalite ve morbidite azalmasından dolayı erken sonlandırılmıştır (37-39). "The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)" çalışmasında şiddetli KY olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır (40).

Beta-bloker ajanların sol ventrikül fonksiyonları ve boyutları üzerine olan etkileri olumludur. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan KY hastalarında sol ventrikül "remodelling"ini ve EF'nu bu derecede iyileştirdiği gözlenen başka bir farmakolojik ajan yoktur (21). Bu nedenle beta-bloker tedaviye herhangi bir kontrendikasyon yoksa, sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı stabil KY bulguları

gösteren tüm hastalara, hastalık progresyonunun engellenmesi için beta-bloker başlanmalıdır (41). Tedavinin uzun dönemde izlenen bu yararlı etkilerine rağmen tedavi başlangıcından sonra kısa dönemde klinikte ağırlaşma izlenebilir. Beta-adrenerjik blokajın erken döneminde ilk haftalarda azalan sol ventrikül EF, dört hafta içinde düzelir ve sonra giderek artar. Bu nedenle beta-bloker tedavisine küçük dozlarla başlanmalı, hastanın tolerabilitesine göre doz artırılmalıdır. Örneğin; çalışmalarda karvedilole günde iki kez 3.125 mg, bisoprolole günde 1.25 mg, metoprolole günde 5 mg dozunda başlanıp doz giderek artırılmıştır. Ulaşılması gereken hedef dozlar olarak çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlar hedef alınmalıdır. Bu dozlar karvedilol için 50-100 mg/gün, bisoprolol için 5-10 mg/gün, metoprolol için 150-200 mg/gündür (42).

Beta-bloker tedavi altında gelişebilecek yan etkiler, bradikardi veya kalp bloklarıdır. Bu etkiler genellikle asemptomatik olmakla birlikte hemodinamiyi bozacak oranda bradikardik olan veya ikinci veya üçüncü dereceden kalp bloğu gelişen hastalarda dozun azaltılması, hatta tedavinin kesilmesi gerekebilir (36,41).

#### **2.1.7.3.2.3. Aldosteron Antagonistleri**

Aldosteron düzeyleri, KY hastalarında, artan üretimden ve bozulan hepatik klirensten dolayı normal düzeyin 20 katına ulaşabilir (43). Anjiyotensin II ve aldosteron konsantrasyonlarının sürekli yüksek seyretmesi endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres artımı yolu ile anormal vazomotor reaktiviteyi ve baroreseptör disfonksiyonunu artırır. Ayrıca, aldosteronun organ fibrozisini artırıcı etkisi de bildirilmiştir (43).

Bu bilgiler ışığında aldosteron antagonizmasının KY hastalarındaki etkisini araştırmak için 1999 yılında EF'nun % 35 ve altında olduğu, ADE inhibitörü, loop diüretigi, çoğu vakada digoksin ve az bir kısımda beta-bloker tedavisi altında olan 1.663 hastanın çalışıldığı plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" çalışması düzenlenmiş, spironolakton alan grupta toplam mortalitede % 30 azalma tespit edilmiştir (44). Spironolakton (25 mg) kullanılarak yapılan bu çalışmada, bu düşük doz ile ventriküler fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, efor kapasitesinin arttığı izlenmiştir. Hem progresif KY'ne bağlı

ölümlerde hem de ani kalp ölümüne bağlı ölümlerde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlardan sonra spironolakton tedavisi, KY tedavisinin bir parçası olarak kabul edilmiş, 2005 yılı ACC kılavuzunda diüretik, digoksin, ADE inhibitörü ve beta-bloker tedavisi altında halen semptomatik ağır KY olan hastalara spironolakton başlanması önerilmiştir (36). Bu kılavuza göre, tedavi başlangıcında hastanın potasyum düzeyi 5.0 mmol'ün, serum kreatinin değeri ise 2.5 mg/dL'nin altında olmalıdır. Hayatı tehdit eden bradiaritmilere neden olabilen hiperkalemi gelişme riski nedeniyle tedavi sırasında potasyum düzeyleri yakından takip edilmelidir. Spironolakton tedavisinin hafif-orta şiddetli KY hastalarındaki rolü hakkında yeterli veri olmadığı için ACC kılavuzunda, bu hastalara rutin spironolakton tedavisi önerilemediği belirtilmiştir.

Aldosteron antagonistlerinin remodelling üzerine etkisini araştırmak için düzenlenen "Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)" çalışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenon tedavisinin sol ventrikül disfonksiyonu ile komplike olmuş ( $EF \leq 40$ ) MI sonrası mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırılmıştır (45). Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda % 15 mortalite azalması bildirilmiştir. KY'ne bağlı hospitalizasyonda ise % 15 azalma saptanmıştır.

#### **2.1.7.3.2.4. Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri**

Anjiyotensin reseptör antagonistleri, anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin I reseptör seviyesinde bloke eder. Anjiyotensin II üretiminde ADE dışında başka yolların da bulunması ve kronik ADE inhibitörü tedavisi altında gözlenen kaçış fenomeninden dolayı, bu ajanların RAS üzerine daha spesifik etkileri olduğu düşünülebilir. Ancak bu ajanlar ile ADE inhibitörleri tedavisi sırasında gözlenen ve tedaviye katkısı olduğu düşünülen kinin düzeyinde yükselme beklenmez. Anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) grubu ilaçlarla yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen deneyim, ADE inhibitörlerine kıyasla sınırlıdır, ancak bugüne kadar KY hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda ARB'nin etkinliğinin ADE inhibitörleri ile benzer olduğu, fakat üstün olmadığı saptanmıştır. Kronik KY'de ADE inhibitörleri ve ARB kombinasyonu ise ek bir fayda sağlamamıştır (21,36).



Bu bilgiler ışığında ACC kılavuzu, KY tedavisinde ARB'lerin ADE inhibitörlerine tercih edilmemesini, ancak ADE inhibitörü tedavisi altında kinin metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan, hastanın tolere edemeyeceği şiddette öksürük veya anjiyoödem gelişmesi halinde ADE inhibitörü yerine kullanılmasını önermektedir. Aynı kılavuzda, ARB'nin ADE inhibisyonu ile kombinasyonu hakkında yorum yapmak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve ADE inhibitörleri ile ARB yerine beta-bloker kombinasyonunun daha yararlı olduğu ifade edilmiştir (36).

#### **2.1.7.4. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Diüretik Kullanımı**

Kalp yetersizliğinin birçok klinik belirtileri, sıvı tutulmasından ve konjesyonundan dolayıdır. Bu nedenle konjesyonu hedefleyen tedaviler kalp yetersizliği tedavisinde merkezi rol oynar. Kalp yetersizliğinde ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın konjesyonun belirtileri ve bulguları bulunduğu nefes darlığı ve ödemi rahatlatmakta önerilmektedir (46). Aldosteron antagonistleri dışında diüretiklerin kalp yetersizliği progresyonunu azalttığı ya da mortaliteyi düzelttiği gösterilmemiştir. Hatta diüretiklerin kalp yetersizliğinde zararlı olabileceğini düşündüren gözlemsel veriler vardır (47).

Normal bireylerde damar içi hacim ve interstisyel boşluk hücre dışı hacmini oluşturur. Hücre dışı hacmi günlük sodyum ve su alımının değişebilmesine rağmen sabittir. Sodyum, hücre dışı sıvının total katyonlarının % 90'ını oluşturduğu için sodyumun vücuttaki miktarı hücre dışı sıvının öncelikli belirleyicisidir. Sodyum dengesinin ve hücre dışı sıvının kontrolü ise böbrekler yoluyla sağlanır. Eğer hücre dışı sıvı miktarı artar ise böbrek fazla olan sodyum ve suyu vücuttan atar. Kalp yetersizliğinde ise hücre dışı sıvı artışına rağmen sodyum böbrekler tarafından tutulur (48). Sodyum tutulması sonucu zamanla raller, periferik ödem, hepatomegali, asit gelişir, kan hacmi ve kalbin dolmuş basınçları artar. Nefes darlığı, kalp yetersizliğinde en yaygın görülen şikâyettir. Damar içi sıvının akciğerlere redistribisyonu ve sol ventrikül dolmuş basınçlarının artmasına bağlı gelişir. Sol ventrikül önyükü ve artyükünün azaltılması tedavinin en önemli bileşenlerindedir (49).

#### 2.1.7.4.1. Loop Diüretikleri

Loop diüretikleri (LD), sol ventrikül önyükünü, kama basıncını düşürür ve venöz kapasiteyi artırarak nefes darlığı ve akciğer ödemi belirtilerinin düzelmesini sağlar (50). LD, vazodilatörlerle birlikte kullanıldığında ventrikül büyüklüğünü ve mitral yetersizliğini azaltarak kalp atımının artmasını sağlar (51). Böbreklerde filtre edilen sodyumun % 60-65'i proksimal tübüllerden ve % 20'si de Henle kulpundan geri emilir. LD maksimum dozda kullanıldığında filtre edilen sodyumun % 20-25'ine kadarını salgılayabilir (52,53). LD Henle kulpunun çıkan kalın kolunda  $Na^+/K^+/2Cl$  taşıyıcısını inhibe ederek buradaki sodyum ve su tekrar geri emilimini önlerken klor, kalsiyum ve magnezyum atılımını artırır. LD, epitel hücrelerinin lümen yüzeyinde bulunan taşıyıcının klorid bağlanan bölgesine bağlanırlar ve etkili olabilmeleri için idrara ulaşabilmelidirler. LD yüksek oranda proteinlere bağlanırlar ve ayrıca prostaglandinlerin sentezini indükleyerek böbrek ve periferik damar düz kaslarında gevşeme ve venodilatasyon yaparlar (47,49). Prostaglandinler, afferent arteriyollerde vazodilatasyon yaparak, glomerüler mikrosirkülasyonu koruyarak sodyum atılımını desteklerler (54,55). LD, tübüler sıvının ve elektrolitlerin hidrojen ve iyon sekresyonunun yapıldığı distal bölgelere ulaşmasını artırır. Diüretiklerin neden olduğu plazma volum azlığı ise aldosteron salınımını artırır. Bu etkileri nedeni ile distal tübülde sodyum geri emilimi artarken potasyum ve hidrojen iyon kaybı artar. Vazopressinin osmotik olmayan salınımı ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksının aktivasyonu da potasyum ve hidrojen sekresyonunun artmasına katkıda bulunur (49).

Loop diüretiklerinin etkili olabilmeleri için glomerülden filtre edilerek etkili oldukları henle kulpunda tedavi edici konsantrasyona ulaşmaları gerekmektedir. Glomerül filtrasyonunda azalmaya neden olan böbrek ya da kalp yetersizliği doz-yanıt eğrisinde değişiklik yaratır. Bu durumlar geliştiğinde böbrek ve kalp fonksiyonlarının normal olduğu durumlarla karşılaştırıldığında aynı seviyede idrar çıkışı oluşturmak için gereken dozlarda artış olur (2). Bu nedenle akut dekompanzasyon sırasında LD'ne olan yanıt azalabilir. New York Heart Association (NYHA) sınıfı II-III olan hastaların natriüretik yanıtı normal bireylerin 1/3-1/4'ü kadardır. KY ilerledikçe diüretik yanıtı daha da azalır. Ilımlı (moderate) doz diüretik

kullanımı ile bunun genellikle düzelebileceği düşünülmektedir (56). Böbrek yetersizliği olan KY hastasında organik anyon taşıyıcısı için endojen organik anyonların taşıyıcıya bağlanması ile yarışabilmek ve tedavi için gerekli idrar konsantrasyonunu sağlayabilmek için daha yüksek dozlar gerekmektedir.

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde (ADKY) hastaneye yatışların çoğu konjesyon nedeniyle olduğundan yatırılan hastaların % 90'ına loop diüretikleri verilmekte, çoğunluğu sadece LD ile tedavi edilmektedir (1). Oral furosemidin biyoyararlılığının sadece % 50 olduğu ve hastadan hastaya değişebileceği göz önünde bulundurularak dekompanse durumlarda intravenöz loop diüretikleri tercih edilmelidir. Azalmış intestinal perfüzyon ve mukozal ödemin ilaç emilimlerini azalttığı ve böbreklere ilaçların ulaşma oranını düşürdüğü unutulmamalıdır (48).

#### **2.1.7.4.2. Aldosteron Reseptör Antagonistleri ve Tiyazid Diüretikler**

Potasyum tutucu diüretikler olan spironolakton ve eplerenonun kalp yetersizliğinde kullanımının yararlı olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (44,57). Selektif olmayan aldosteron reseptör antagonisti spironolakton, sitoplazmik aldosteron reseptörleri için yarışır, sentetik bir steroiddir. Sodyum ve su sekresyonunu artırırken potasyum sekresyonunu azaltır. Nefronun distal tübülünde bulunan aldosteron-duyarlı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>kanalları için yarışır. Distal tübülde sodyum değişimi az olduğu için potasyum tutucu diüretikler genelde zayıf diüretiklerdir. Selektif aldosteron reseptör antagonisti olan eplerenonun etki mekanizması spironolaktona benzer olmakla birlikte daha az endokrin yan etkileri vardır (47).

Tiyazid diüretikler, distal tübülün başlangıcındaki ve çıkan kolun distal kısmındaki sodyum-klor taşıyıcısını engelleyerek sodyum ve klor atılımını artırır. Diüretik etkilerini nefron membranının lümen tarafında gösterdiklerinden etki ettikleri bölgeye yeterince filtre edilmeleri gerekir. Bu nedenle glomerül filtrasyonu azaldığında etkileri sınırlanır. LD ile ardışık segmental blokaj yapmaları nedeniyle sinerjik etkiye sahiptirler (47). LD ile birlikte kullanılmıyorsa GFR 30 mL/dak. altına indiğinde tek başlarına kullanılmaları uygun değildir (46).

### 2.1.7.4.3. Diüretik Direnci ve Tedavi Önerileri

Hastalar oral ve intravenöz verilen diüretik dozlarının artırılmasına rağmen ilerleyen ödem tablosu içinde ise diüretik direnci olduğu düşünülür. Hastaların bir kısmında yüksek doz diüretiklere rağmen sıvı fazlalığı devam eder. Bu ileri sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastaların % 23-30'unda görülür. Kalp yetersizliği ilerledikçe diüretiklerin tübüler sekresyonunun ve filtre olan sodyumun azalmasına neden olan renal perfüzyonun azalması, ve sodyum tutucu hormonların artması sonucu hastalar günlük kullanılan olağan LD dozlarına daha az yanıt verir hale gelirler (48). Diüretiklere yanıtın azalmasının ya da direncinin nedeni çok fazla su ve tuz kaybına vücudun verdiği fizyolojik yanıt sonucu anjiotensin II veya sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması veya LD'nin uzun süre kullanımı sonucu distal tübülde hipertrofi gelişmesi ile distal tübüler sodyum geri alımının artması ve idrar çıkışını azaltmasıdır (58). Tiyazid diüretiklerin verilmesi ile distal tübülde sodyum geri alımının bloke edilmesi furosemidin etkisini artırabilir (49). Diüretiklerin bolus olarak verilmesi damar içi sıvıda belirgin oynamalar yaparak ve yüksek zirve serum düzeylerinin toksik etkisi ile akut tolerans gelişimine neden olabilir (58). Eğer aralıklı bolus doza rağmen hastanın idrar çıkışında artış sağlanamazsa devamlı infüzyon verilebilir. Devamlı infüzyon verilmesi ile damar içi hacmindeki bu dalgalanmalar azaltılarak sabit idrar çıkışı sağlanabilir. Ayrıca diüretiklerin bolus verilmesiyle serum kreatininde artış olması daha yaygındır. Devamlı infüzyon, diüretiğin tübüllere sabit dozda ulaşmasını sağlar, rebound fenomeni gelişmesi olasılığını azaltır ve daha tutarlı idrar çıkışı olmasını sağlar. Devamlı infüzyon daha düşük zirve konsantrasyon yapması nedeniyle ototoksisite gibi yüksek dozlarla görülen yan etkilerin gelişimini azaltır. Devamlı infüzyon yapılması bolus dozla tedaviye göre prognoza daha olumlu etki göstermektedir (58). Furosemidin saatte 20-40 mg, bumetanidin 1-2 mg ve torsemidin 10-20 mg verilmesi bolus olarak kullanımına göre daha iyi idrar çıkışı sağlar (48).

Loop diüretiklerinin kullanımı sırasında diüretiklere yanıt alınamamasının bir diğer nedeni tübüllere ulaşan dozun terapötik dozu sağlayamamasıdır. Günümüzde kullanılan bütün LD kısa etkili olduğundan verilmesinden bir süre sonra tübüldeki

konsantrasyonları azalır ve terapötik dozun altına inerek diüretik sonrası sodyum retansiyonunun geliştiği bir periyoda neden olurlar (2). Günde bir kez verildiklerinde eğer sodyum kısıtlaması da yoksa sodyum birikimi periyodu sodyum atılımı periyodunu geçer. Bu nedenle günde tek doz yerine bölünmüş dozlarda verilmesi daha etkili olabilir (59). Furosemid verilmesini takiben 6 saatlik periyotta anlamlı sodyum atılımı olurken günün kalan 18 saatlik periyodunda sodyum atılımı çok düşük seviyelere iner ve furosemidin neden olduğu hacim azalması da sodyum tutucu mekanizmaları (RAAS ve sempatik sinir sistemi) aktive eder. Aktifleşen nörohormonlar anjiotensin II, aldosteron ve norepinefrin, tübüllerdeki sodyum geri emiliminin artmasını sağlar (60,61).

Diüretik direnci geliştiğinde tiyazid ya da tiyazid benzeri diüretikler (metolazon) LD'ne eklenebilir. Metolazon gerçek bir tiyazid olmamasına rağmen bir sülfonamid türevidir ve hidroklorotiyazidden daha etkilidir, hatta GFR 30 ml/dak. altına indiğinde de etkisini göstermeye devam eder. Bu kombine tedaviyle idrarla sodyum atılımı 2 kattan daha fazla artarak kilo vermeyi, ödemin çözülmesini sağlarken hipokalemi, hiponatremi ve böbrek fonksiyonunun bozulması riskini artırdığından hastanın bu değerlerinin yakın takibi gerekir (47,62).

#### **2.1.7.4.4. Diüretiklerin Yan Etkileri**

Diüretiklerin en sık görülen yan etkileri sıvı ve elektrolit dengesi üzerinedir. Kronik KY hastasına verildiklerinde stroke volüm indeksinde akut düşme, sol ventrikül dolum basıncında ve sistemik damar direncinde artmaya neden olurlar. Aynı zamanda plazma renin aktivitesi, norepinefrin düzeyi ve arginin-vazopressin düzeyleri artar (63). Loop diüretikleri tiazidlerle birlikte kullanıldıklarında potasyum ve magnezyum düzeylerinde ciddi düşmelere ve bunun sonucu ölümcül aritmilere neden olabildiklerinden yakın takip gerekir.

**Tiyazidler;** hipokalemi veya hipokalemik alkaloz, hiponatremi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipomagnezemi yapabilirler. Nadir olarak trombositopenik purpura, agranülositoz, ciltte vaskülit ve akut pankreatit yaptıkları bildirilmiştir.

**Loop diüretikleri;** hiponatremi, hipokalemi, hipokloremik alkaloz ve hipotansiyon yapabilir. Hiperürisemi, hiperglisemi ve reversibl sağırılık yapabilir. Birlikte ototoksik antibiyotikler de kullanılırsa furosemidin bu etkisi daha sık ortaya çıkar. Sirozlu hastalarda kıvrım diüretikleri hepatic ensefalopati oluşmasını kolaylaştırırlar.

**Spironolakton;** Hiponatremi, hiperkalemi uyuşukluk, mental konfüzyon ve cilt belirtilerine neden olabilir. Zayıf östrojenik ve antiandrojenik etki yapar. Erkeklerde jinekomasti, libido azalması ve impotans, kadınlarda menstürasyon bozukluğu ve metroraji yaptığı bildirilmiştir (64).

#### **2.1.7.5. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Ultrafiltrasyon**

Ultrafiltrasyon, dolaşım sistemindeki sıvı ve molekül ağırlığı 20 kDa'dan az olan küçük molekül ağırlıklı bileşenlerin yarı geçirgen membran kullanılarak vücuttan uzaklaştırılması yöntemidir. Burada kan ile membranın diğer tarafı arasındaki transmembran gradient sayesinde sıvı geçişi sağlanır. Vücut sıvısındaki azalma sağ atrial ve pulmoner arteriyel kama basıncını da azaltır. Kardiyak output ve atım volümü genelde ya değişmez ya da hafifçe artabilir (5). Ultrafiltrasyon işlemi aralıklı ya da sürekli şekilde programlanabilir. Uygun ultrafiltrasyon oranlarında, ekstrasellüler sıvı intravasküler alana geçerek yeterli kan hacminin devamı sağlanabilir. Geniş volümde sıvı uzaklaştırılması sırasında hastalar hemokonsantrasyon ve intravasküler volüm deplesyonu açısından takip edilmelidir.

Diüretik tedavide vücuttan uzaklaştırılan sıvı hipotonik karakterdedir. Ultrafiltrasyon ile uzaklaştırılan ise izo-osmolar ve izo-natrikidir. Kıyaslandığında ultrafiltrasyon ile daha fazla miktarda sodyum uzaklaştırılmış olur (65). Diüretik tedavide makula densada sodyum klorid geri emilimi inhibisyonu renal renin sekresyonunu artırır ve bu nörohormonal aktivasyon sodyum ve sıvı retansiyonuna sonuçta diüretiklere cevabın azalmasına sebep olur (2). Diüretiklerle kıyaslandığında ultrafiltrasyon ile daha efektif sodyum uzaklaştırılmasına rağmen nörohormonal aktivasyon daha azdır (65). Ultrafiltrasyon yapılan KY hastalarında elektrolit anomalliklerini minimuma indirmek ve nörohormonal aktivasyona sebep olmamak için diüretik tedaviye ara verilmesi önerilmektedir (8).

### 2.1.7.5.1. Ultrafiltrasyon Teknikleri

Ultrafiltrasyonda birinci koşul vasküler giriş yolu bulunmasıdır. İki çeşit giriş yolu kullanılabilir: Arteriovenöz ve venövenöz. Arteriovenöz teknikte genelde femoral artere ve vene ayrı ayrı kanüller yerleştirilir. Kan pompasına gerek duyulmaz. Venövenöz teknikte juguler veya femoral vene yerleştirilmiş kateter kullanılır ki bu durumda çoğunlukla konvansiyonel çift lümenli hemodiyaliz kateterleri uygun bir seçenektir. Bir lümeninden alınan kan ultrafiltrasyon cihazından geçer ve diğer lümeninden vücuda geri verilir. Venövenöz erişimde bir kan pompasına ihtiyaç duyulur çünkü kan basıncındaki düşüklük veya değişkenlik nedeniyle yeterli ve sabit bir kan akımı sağlanamayabilir. Ayrıca venöz damarlardaki sodyum ve suyun atılımı kardiyak önyükte daha etkin azalmaya yol açacağından venövenöz yol tercih edilmelidir. Ultrafiltrasyonda eğer düşük volüm ve yavaş hız isteniyorsa uygulaması ve takibinin yardımcı personel tarafından da kolayca yapılabilmesi için geniş kalibrasyonu olan periferik damarlar kanülize edilebilir. Ayrıca çoğu ultrafiltrasyon cihazı sürekli heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da sitrat ile antikoagulasyonu gerektirmektedir. Hastalar kanama açısından her zaman yakın takip edilmelidir.

Üç çeşit ultrafiltrasyon yapılabilir: İzole ultrafiltrasyon, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon. KY hastalarında daha çok tercih edilen diyalizat kullanmadan yapılan izole ultrafiltrasyondur ve çoğunlukla yavaş, sürekli bir şekilde uygulanır. Genelde dakikada 2-4 mL sıvı uzaklaştırılır ve replasman sıvısına ihtiyaç duyulmaz. Bu metodun tercih edilme sebebi KY hastalarında genellikle solüt yükünün ön planda olmamasıdır. Her bir ultrafiltrasyon seansı ile 3-4 litre sıvı uzaklaştırılması hedeflenir. KY yanında hastanın solüt uzaklaştırılmasına da ihtiyaç varsa o zaman hemodiyaliz ve ultrafiltrasyonun birlikte gerçekleştirildiği hemofiltrasyon ya da hemodiyafiltrasyon işlemini seçmek daha doğru olacaktır. Hemofiltrasyon işleminde izole ultrafiltrasyonda kullanılan daha geçirgen bir membran kullanılır, diyalizat kullanmaksızın daha yüksek kan akımında daha yüksek oranda sıvı vücuttan uzaklaştırılabilir. Arzu edilenden daha fazla sıvı çekimi olma ihtimali nedeniyle replasman sıvısına ihtiyaç duyulur. Hemodiyaliz kadar olmasa da önemli miktarda

solüt klirensi sağlanır. Eğer primer amaç sıvı uzaklaştırılmasından ziyade solütlerin uzaklaştırılması ise bu durumdaki bir kalp yetmezliği hastasında hemodiyafiltrasyon işlemini tercih etmek gerekir. Burada yarı geçirgen membranın diğer tarafında kan akımına ters yönde bir diyalizat akımı kullanılması gerekir. Böylece konsantrasyon gradiyentine göre elektrolit ve solüt yükünde bir denge sağlanmaya çalışılır. Daha yüksek kan akımı, daha fazla ultrafiltrasyon ve daha yüksek üre klirensi sağlanır. Ancak yine bu yöntemde fazla sıvı uzaklaştırılması replasman sıvı infüzyonunu gerektirmektedir (3).

#### **2.1.7.5.2. Klinik Uygulamalar ve Sonuçları**

Dekompanse kalp yetmezliği tanısı alan hastaların kardiyolojik takiplerinde genellikle medikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda ultrafiltrasyon uygulanabilir.

Bir kalp yetmezliği hastasında ultrafiltrasyon endikasyonları:

- Volüm yüklenmesinin diğer konservatif ve farmakolojik müdahalelere dirençli olması
- Pulmoner ödem veya beyin ödemi riski olması
- Önemli miktarda intravenöz sıvı verilmesi gereken bir durum varlığı.

Ultrafiltrasyon için kontrendikasyonlar ise:

- Uygunsuz venöz yol
- Ciddi hipotansiyon
- Evre 5 kronik böbrek hastalığı (bu durumda hemodiyafiltrasyon tercih edilir)
- Pıhtılaşma veya kanama eğilimi olan hastalar.

Günümüzde tıbbi bakım imkanlarının giderek artması, kalp yetmezliğinde ultrafiltrasyon tedavisinin daha çok yer bulmasına sebep olmuştur. Bu kullanımın giderek artmasının ardında asıl sebebi büyük çalışmaların sonuçlarıdır.

RAPID-CHF (Randomized Controlled Trial of Ultrafiltration for Decompensated Congestive Heart Failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasında 40 hasta 8 saatlik tek seans ultrafiltrasyon ile diüretik tedavi kollarında karşılaştırılmıştır. Yirmidördüncü saatte ultrafiltrasyon grubunda daha fazla sıvı uzaklaştırılması



sağlanmış, global dispne ve kalp yetmezliği skorlarında daha fazla iyileşme görülmüş, kanama ya da kateter ilişkili komplikasyonlar açısından ise bir fark bulunmamıştır (8). Daha yakın tarihli 28 merkezden 200 hastayı içeren UNLOAD (Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure) çalışmasında da hipervolemi bulguları olan kalp yetmezliği hastalarında en fazla 500 mL/saat hızında ultrafiltrasyon ile ortalama günlük 180 mg intravenöz furosemid tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastaların 48. saat ve 90. gün verileri kıyaslandığında ultrafiltrasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sıvı uzaklaştırılması ve kilo kaybı sağlanmış, dispne skorlarında anlamlı bir fark olmasa da 90. günde yeniden hospitalizasyon, acil başvuru ve hastanede geçen süre ultrafiltrasyon grubunda belirgin olarak daha az olarak bildirilmiştir. Çalışmanın ilginç bir sonucu hem diüretik grubunda hem de ultrafiltrasyon grubunda serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemesidir. Ayrıca ultrafiltrasyon grubunda kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinen hipokalemi ve diğer elektrolit imbalansları daha az gözlenmiştir (9). UNLOAD çalışması bu alanda yapılan en güçlü çalışma olsa da hipotansif hastaların (sistolik kan basıncı <90 mmHg) ve vazopressor/vazoaktif ajan verilen hastaların dışlanması, çok daha uzun dönem mortalite üzerindeki etkilerini belirtilmemesi gibi önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır (66).

Ultrafiltrasyonun kalp yetmezliği hastalarındaki yararlı etkilerinin sadece sıvı uzaklaştırılmasından kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Kullanılan membran vasıtasıyla inflamatuvar sitokin ve myokardiyal depresan faktor gibi toksinlerin vücuttan uzaklaştırıldığını gösteren çalışmalar vardır. Libetta ve arkadaşları hemodiyafiltrasyon yapılan kalp yetmezliği hastalarında interlökin-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir (67).

Ultrafiltrasyonda ekstrakorporeal sistemlerin yanında daha geleneksel olan diğer bir ultrafiltrasyon yöntemi de periton diyalizidir. Renal fonksiyonların korunması, hemodinamik stabilite sağlanması ve orta molekül ağırlıklı madde klirensi açısından periton diyalizi günlük ultrafiltrasyon için iyi bir seçenektir. Sanchez ve arkadaşlarının çalışmasında 17 hastada Tenckhoff periton kateteri

takılarak en az biri icodekstrin içeren periton diyaliz solüsyonları kullanılmıştır (68). Hastalarda günlük ortalama 670 ml net ultrafiltrasyon sağlanmış ve günlük ortalama 1400 cc'lik diürez idame ettirilmiştir. Hastaların vücut ağırlıklarında anlamlı bir fark olmasa da kardiyak fonksiyonlarda ve hospitalizasyon oranlarında anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Yazarlar periton diyalizinin uygun kalp yetmezliği hastalarında göz önünde tutulması gereken bir tedavi seçeneği olduğunu vurgulamışlardır.

Ultrafiltrasyon tedavisinin diüretik tedaviye göre avantaj ve dezavantajları tablo 2.3'de özetlenmiştir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3. Ultrafiltrasyon Tedavisinin Diüretik Tedaviye Göre Avantaj ve Dezavantajları**

<b>Avantajlar</b>	<b>Dezavantajlar</b>
İstenilen miktarda sıvı uzaklaştırılması	Vasküler giriş yolu gereksinimi
Daha az norohormonal aktivasyon	Eğitimli personel gereksinimi
Kısa hospitalizasyon süresi	Yüksek maliyet
Daha az rehospitalizasyon	
Daha az acil başvuru	
Daha az elektrolit imbalansı	

Erken dönemde hastalara ultrafiltrasyon başlanması ve diüretik tedaviye ara verilmesi hastalarda daha etkin volüm azalması ve daha kısa hospitalizasyon süresi sağlar. Eğer dekompanse kalp yetmezliğinde venöz yol bulunamıyorsa, koagulasyon bozukluğu varsa ve hastada kardiyojenik şok tablosu varsa ultrafiltrasyon seçeneği ertelenmelidir. Hipotansif hastalarda vazopressör ajanlarla yeterli kan basıncı sağlandıktan sonra hastalar ultrafiltrasyon açısından yeniden değerlendirilmelidirler. Azalmış GFR'si olan hastalarda hemodiafiltrasyon yapılması önerilir. Ultrafiltrasyon tedavisinde hasta hemodinamisinin bozulmaması, hayat kalitesinin iyileştirilmesi ve maliyetin düşürülmesi gelecekte geliştirilmesi gereken en önemli noktalardır (3).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Örneklem Özellikleri

Çalışmamıza Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji ve Nefroloji Bilim Dalı servislerine akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle yatan hastalar alındı. Bu hastalar IV diüretik veya ultrafiltrasyon tedavisi verilmek üzere gruplara ayrıldı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek yazılı onam formu alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Etik Kurulunca 07.04.2011 tarih ve B.30.2.CUM.0.1H.00.00-09/33 sayılı kararla onandı. Çalışmanın mali kaynağı CÜBAP tarafından sağlandı.

**3.2. Hasta seçimi :** KY nedeniyle yatırılan, 18 yaş üzerinde, hipervolemisi aşağıdaki en az 2 bulguyla saptanan hastalardan;

- 1- Periferik ödem  $\geq 2 +$
- 2- Santral venöz basınç  $> 20 \text{ cmH}_2\text{O}$
- 3- Radyografik pulmoner ödem veya plevral efüzyon
- 4- Hepatomegali veya asit
- 5- Akciğerde raller, paroksizmal nokturnal dispne veya ortopne

İlave olarak sağ ventrikül yetersizliğinin objektif kanıtları (EKO ile, mecburi kriter, TAPSE  $< 16 \text{ mm}$ , S velositesi  $< 10 \text{ mm/sn}$ , RV orta-ciddi geniş ve RA orta-ciddi geniş) olan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlanma kriterleri ise:

- 1- Akut koroner sendrom
- 2- Serum kreatinin  $> 3.5 \text{ mg/dl}$
- 3- Sistolik kan basıncı  $\leq 90 \text{ mmHg}$
- 4- İnotropik ilaç kullanımını gerektiren hemodinamik instabilite
- 5- Uzun hospitalizasyona yol açan komorbiditesi olan hastalar
- 6- Antikoagülasyonun kontrendike olduğu durumlar
- 7- Sistemik enfeksiyon
- 8- Kalp transplantasyonu olarak belirlendi.

**3.3.Çalışma protokolü:** Hastaların kullandığı oral diüretik ilaçları kesildi. ADE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri (ARB), beta blokör ve digoxin kullanımı varsa çalışma süresince devam edildi. Hastalar, yatışlarını takip eden 8 saat içinde ultrafiltrasyon ve diüretik grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve 90 gün izlendi.

Ultrafiltrasyon grubu:

- Ultrafiltrasyon hızı en fazla 500 cc/saat uygulandı.
- Ultrafiltrasyonun süresi ve hızı klinisyen doktor tarafından belirlendi.
- Ultrafiltrasyon süresince IV diüretik verilmedi.
- Kan akım hızı 50-100 ml/dk olarak ayarlandı.
- Santral venöz kateter kullanıldı.
- Standart heparin verildi.

Diüretik grubu:

- IV diüretik tedavi bolus veya sürekli infüzyon şeklinde verildi.
- Diüretik tedavi Furosemid ile, hastaların maksimal tolere edeceği dozda uygulandı. Günlük klinik pratikte oral dozun 2-2.5 misline kadar olan doz parenteral olarak bolus-infüzyon yolları ile uygulanır.

### **3.4. Değerlendirme ve izlem:**

Hastaların kilosu; hastaneye başvuru sırasında, yatış süresince günlük olarak, taburcu olduktan sonra 30. ve 90. günlerde ölçülmüştür.

Toplam net sıvı kaybı, yatış süresince, diüretik grubunda günlük idrar çıkışından aldığı sıvı miktarı çıkarılarak, ultrafiltrasyon grubunda ise ultrafiltrat miktarı ve idrar çıkışından aldığı sıvı miktarı çıkarılarak hesaplanmıştır.

Vital bulgular, tam kan sayımı, biyokimyasal testler, fizik muayene yatarken günlük, taburcu olduktan sonra 30. ve 90. günlerde değerlendirilmiştir.

B tip natriüretik peptit (BNP) düzeyi, çalışma başlangıcında ve taburcu olurken ölçülmüştür.

Ekokardiyografi, diüretik grubuna yatışta ve taburculuk öncesi, ultrafiltrasyon grubuna ise ultrafiltrasyon öncesi ve sonrası yapılmıştır.

Plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyi, yatışta ve taburcu olurken, 2 saat yatar pozisyonda durma sonrası alınan venöz kan örneklerinde radioimmunoassay yöntemi ile ölçülmüştür.

Hastaların 3 ay içinde ADKY atağı nedeniyle tekrar hastaneye yatış sayısı kayıt edilmiştir.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Versiyon:14.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden Mann-Whitney U testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza, diüretik tedavi grubuna 20 hasta, ultrafiltrasyon grubuna 10 hasta olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Ultrafiltrasyon grubuna 9 hasta daha alınmıştı, ancak ultrafiltrasyon cihazının efektif çalışmaması veya sette tıkanma olması gibi teknik nedenlerle ultrafiltrasyon tedavisi sonlandırıldığından bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Her iki grubun tedavi öncesi demografik, klinik, hemodinamik ve biyokimyasal verilerden oluşan bazal karakteristik özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Gruplar arasında bazal değişkenler benzerdi ( $p > 0.05$ ).

Ultrafiltrasyon grubunda, kan akım hızı 50-100 ml/saat arasında ve ultrafiltrasyon hızı 150-400 ml/saat arasında uygulandı. Hastaların ultrafiltrasyonda kalma süresi en az 16 saat, en fazla ise 30 saattir. Ortalama ultrafiltrasyon süresi ise  $20.5 \pm 4.6$  saat olarak saptandı.

Diüretik grubunda ortalama günlük intravenöz furosemid dozu  $164.1 \pm 51.3$  mg saptandı. Ultrafiltrasyonun ve diüretik tedavinin sonlandırma kriteri, klinik olarak dekonjesyonun sağlanması olarak belirlendi.

**Tablo 4.1. Tedavi öncesi hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri**

	<b>Ultrafiltrasyon (s=10)</b>	<b>Diüretik (s=20)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl) O ± SD* (Aralık)	66.50±9.8 (52-79)	66.85±10.2 (47-81)	0.930
Erkek cinsiyet (s- %)	6 - %60	13 - %65	0.789
Hipertansiyon öyküsü (%)	100	85	0.197
KABC (Koroner arter by-pass cerrahisi) öyküsü (s - %)	2 - %60	9 - %45	0.180
Miyokard infarktüsü geçirme öyküsü (%)	30	55	0.196
KOAH öyküsü (%)	40	35	0.789
Diabetes mellitus (%)	60	50	0.605
Ejeksiyon fraksiyonu (%) O ± SD (Aralık)	32.1±11.3 (15-48)	31.75±7.2 (20-45)	0.929
NYHA fonksiyonel sınıf O ± SD (Aralık)	3±0.8 (2-4)	2.95±0.7 (2-4)	0.869
Ağırlık (kg) O ± SD (Aralık)	73.85±13.3 (53-91)	86.48±20.9 (55-130)	0.094

\* O ± SD= ortalama ± standart deviasyon

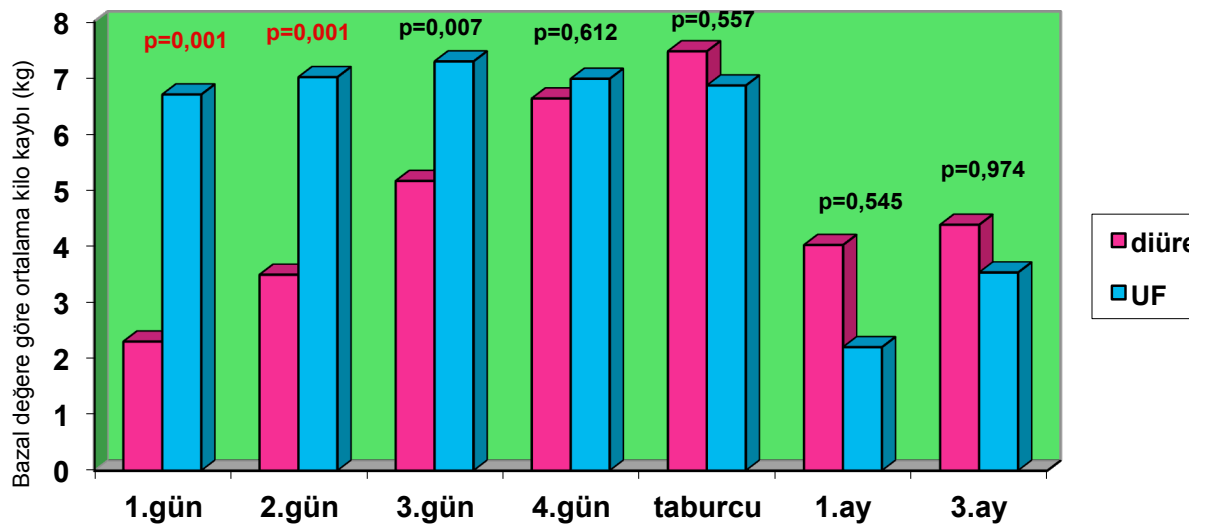
**Tablo 4.2. Tedavi öncesi hastaların bazal hemodinamik ve biyokimyasal özellikleri**

	<b>Ultrafiltrasyon (s=10)</b>	<b>Diüretik (s=20)</b>	<b>p değeri</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg) O ± SD* (Aralık)	118±12.2 (100-140)	112±16.7 (80-130)	0.448
Nabız/dk O ± SD (Aralık)	80.1±11.2 (68-100)	78.45±12.3 (65-120)	0.595
Kan üre azotu (mg/dl) O ± SD (Aralık)	48.59±25.8 (13-93)	37.15±15.1 (12-68)	0.271
Kreatinin (mg/dl) O ± SD (Aralık)	1.56±0.8 (0.6-3.2)	1.39±0.5 (0.8-2.7)	0.482
Sodyum (mmol/L) O ± SD (Aralık)	135.8±4.3 (129-141)	136.8±4.7 (125-145)	0.724
Potasyum (mmol/L) O ± SD (Aralık)	4.33±0.7 (2.8-5.1)	4.63±0.5 (3.6-5.9)	0.343
NT-proBNP (ng/L) O ± SD (Aralık)	15970±11208 (2000-32000)	10759±8863 (730-35000)	0.202

\* O ± SD= ortalama ± standart deviasyon

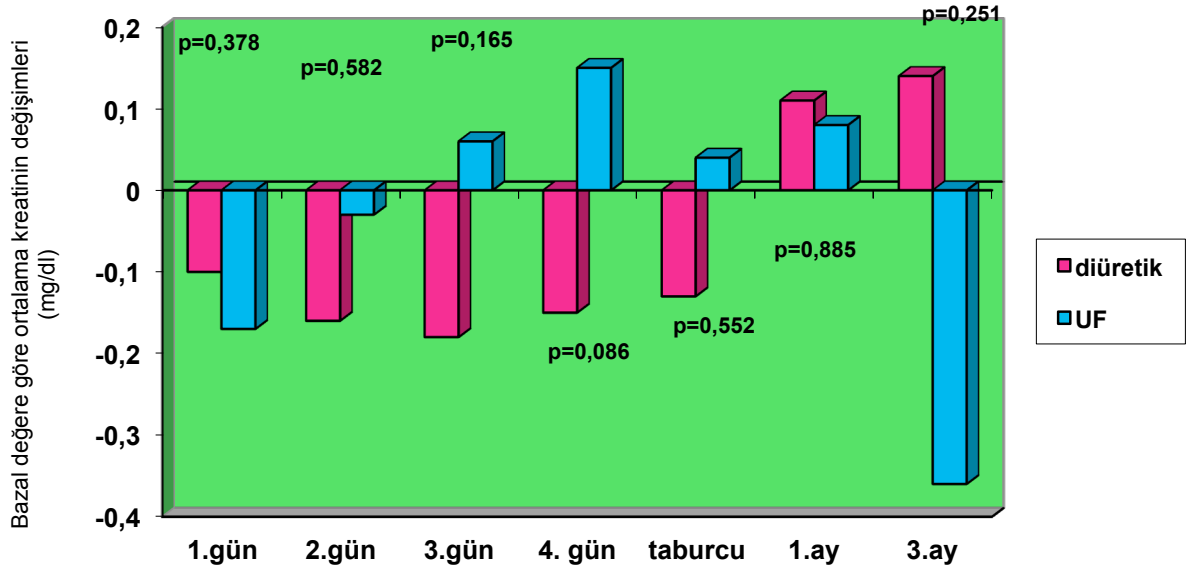


Şekil 4.1 ve 4.2’de grupların kilo kaybı ve kreatinin düzeyindeki değişiklik açısından karşılaştırılması görülmektedir. Bazal değere göre ortalama kilo kaybı, 1. ve 2. günlerde istatistiksel olarak, ultrafiltrasyon grubunda diüretik grubuna göre daha fazla bulunmuştur (1. ve 2. gün  $p = 0.001$ ). Ancak diğer günlerde, taburculukta, 1 ay ve 3 ay sonra kilo kaybı, gruplar arasında farklı bulunmamıştır.



**Şekil 4.1. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Gruplarının Kilo Kaybı Açısından Günlere Göre Karşılaştırılması**

Kreatinin düzeyindeki değişik açısından değerlendirildiğinde ise, gruplar arasında fark görülmemiştir. Üçüncü gün, 4. gün ve taburculuk değerlerinde diüretik grubunda kreatinin düzeyinde azalma gözlenirken, ultrafiltrasyon grubunda artma saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Gruplarının Kreatinin Değişikliği Açısından Günlere Göre Karşılaştırılması**

Toplam net sıvı kaybı, diüretik grubunda günlük idrar çıkışından aldığı sıvı miktarı çıkarılarak, ultrafiltrasyon grubunda ise ultrafiltrat miktarı ve idrar çıkışından aldığı sıvı miktarı çıkarılarak hesaplandı. Yatış süresince toplam net sıvı kaybı ultrafiltrasyon grubunda  $7.872 \pm 1.830$  ml, diüretik grubunda ise  $6.882 \pm 4.211$  ml saptandı. Gruplar arasında toplam net sıvı kaybı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0.052$ ) (Tablo 4.5).

Hastalarda yatış süresince klinik olarak dekonjesyonun sağlanması, pretibial ödemin, dispne ve ortopeninin, akciğerde rallerin olmaması olarak belirlendi. Ultrafiltrasyon grubunda 10 hastanın 7'sinde (% 70), diüretik grubunda ise 20 hastanın 16'sında (% 80) klinik olarak dekonjesyon sağlandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.5).

Her iki grupta nörohumoral aktivasyon olup olmadığını değerlendirmek için yatışta ve taburcu olurken serum renin ve aldosteron düzeyleri ölçüldü. Gruplar

arasında yatış ve taburculuk değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.3). Bazal değere göre taburculuktaki değişim açısından gruplar karşılaştırıldığında yine fark anlamlı bulunmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.3. Grupların Yatış ve Taburculukta Renin ve Aldosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması**

		<b>Ultrafiltrasyon</b>	<b>Diüretik</b>	<b>p değeri</b>
Renin (pg/ml) O ± SD*	Yatış	122±201	117±178	0.947
	Taburcu	161±174	117±130	0.495
Aldosteron (pg/ml) O ± SD	Yatış	169±175	135±145	0.333
	Taburcu	159±135	144±132	0.415

\* O ± SD= ortalama ± standart deviasyon

Uygulanan tedavi şeklinin kardiyak fonksiyonlardaki etkisini değerlendirmek için diüretik grubuna yatışta ve taburcu olurken, ultrafiltrasyon grubuna ise ultrafiltrasyon öncesi ve sonrası ekokardiyografi yapıldı. Her iki grupta, ejeksiyon fraksiyonu, sol atrium çapı, pulmoner arter basıncı ve TAPSE ölçümlerinde, tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo 4.4). Ekokardiyografi bulgularında bazale göre tedavi sonrası değişiklik karşılaştırıldığında ise gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.6)

**Tablo 4.4. Grupların Ekokardiyografi Bulgularının Tedavi Öncesi ve Sonrasında Karşılaştırılması**

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	UF grubu	32.1±11.3	31.1±10.5	0.929
	Diüretik grubu	31.7±7.2	31.5±7.3	0.947
Sol atrium çapı (cm)	UF grubu	5.1±0.6	4.9±0.5	0.453
	Diüretik grubu	5±1	4.7±1	0.343
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	UF grubu	53.6±17.2	51.5±17.5	0.270
	Diüretik grubu	47.2±13.4	46.9±14.2	0.548
TAPSE (cm)	UF grubu	1.41±0.4	1.44±0.3	0.387
	Diüretik grubu	1.27±0.3	1.31±0.3	0.249

Gruplar arasında biyokimyasal ve ekokardiyografik parametrelerdeki değişim Tablo 4.5 ve Tablo 4.6’da görülmektedir. Serum sodyum ve potasyum düzeyleri 4. gündeki değişime göre karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.5). NT-proBNP düzeylerinde her iki grupta taburcu olurken belirgin düşme saptandı, ancak gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.218$ ).

**Tablo 4.5. Olgu ve Kontrol Gruplarının Yatış Süresince Net Sıvı Kaybı, Klinik Dekonjesyon ve Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişim Açısından Karşılaştırılması**

	Ultrafiltrasyon (s=10)	Diüretik (s=20)	p değeri
Taburculukta klinik olarak dekonjesyonun sağlanması s/toplam s (%) *	7/10 (70)	16/20 (80)	0.680
Taburculukta toplam net sıvı kaybı (ml)	7.872±1.829	6.882±4.211	0.052
NT-proBNP 'de bazale göre taburculuktaki değişiklik (ng/L)	5567±3855	4393±5155	0.218
Serum sodyumunda bazale göre 4. gündeki değişiklik (mmol/L)	-0.5±5.2	0.65±5.7	0.691
Serum potasyumunda bazale göre 4. gündeki değişiklik (mmol/L)	0.08±0.9	0.36±0.7	0.537
Renin düzeyinde bazale göre taburculuktaki değişiklik (pg/ml)	-39.73±59.6	-0.7±104.1	0.262
Aldosteron düzeyinde bazale göre taburculuktaki değişiklik (pg/ml)	9.9±207.1	-9±158.3	0.775

\* Klinik olarak dekonjesyon; periferik ödem, dispne ve ortopnenin olmaması, akciğerde rallerin olmaması olarak belirlendi.

**Tablo 4.6. Olgu ve Kontrol Gruplarının Yatış Süresince Ekokardiyografik Parametrelerdeki Değişim Açısından Karşılaştırılması**

	<b>Ultrafiltrasyon (s=10)</b>	<b>Diüretik (s=20)</b>	<b>p değeri</b>
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	1±3.2	0.25±1.1	0.576
TAPSE (cm)	-0.03±0.1	-0.04±0.1	0.872
Pulmoner arter basıncı (mm/Hg)	2.1±4.6	0.35±7.1	0.835
Sol atrium çapı (cm)	0.21±0.3	0.29±0.2	0.400

ADKY atağı nedeniyle 3 ay içinde hastaneye tekrar yatış sayısı ultrafiltrasyon grubunda  $1\pm 0.8$  iken diüretik grubunda  $1.4\pm 1.2$  saptandı. Hastaneye tekrar yatış açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.534$ ).

İstenmeyen olaylar değerlendirildiğinde; ultrafiltrasyon tedavisi sırasında, 1 hastada (% 10) kateter yerinde hematoma geliştiği görüldü (Tablo 4.7). Her iki grupta da enfeksiyon ve kanama komplikasyonları görülmedi. Ultrafiltrasyon grubunda 2 hasta (% 20), takip sırasında hemodiyalize geçti. Hipotansiyon, ultrafiltrasyon grubunda 1 hastada (% 10), diüretik grubunda 2 hastada (% 10) görüldü. Kardiyak arrest ve ölüm ultrafiltrasyon grubunda 4 hastada (% 40) görülürken, diüretik grubunda 2 hastada (% 10) görüldü (Tablo 4.7). Ancak hasta sayısı az olduğundan istenmeyen olaylar açısından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

**Tablo 4.7. Olgu ve Kontrol Gruplarında Görülen İstenmeyen Olaylar**

<b>İstenmeyen Olaylar</b>	<b>Ultrafiltrasyon % (s)</b>	<b>Diüretik % (s)</b>
Kateterle ilgili	% 10 (1)	0
Enfeksiyon	0	0
Kanama	0	0
Hipotansiyon	% 10 (1)	% 10 (2)
Hemodiyalize geçme	% 20 (2)	% 5 (1)
Akut miyokard infarktüsü	% 10 (1)	% 5 (1)
Kardiyak arrest	% 40 (4)	% 10 (2)
Ölüm	% 40 (4)	% 10 (2)

## 5. TARTIŞMA

KY, patofizyolojisi ve tedavisindeki gelişmelere rağmen hala mortalite ve morbiditesi en yüksek hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 milyondan fazla KY hastası vardır ve yıllık hastaneye yatışların 1 milyondan fazlası KY'ne bağlı hipervolemi nedeniyle olmaktadır (69,70). Hipervolemi, KY'nin progresyonunu artırır (71), böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur (72) ve mortaliteyi artırır (73). İntravenöz loop diüretikleri, akut dekompanse kalp yetmezliğinde (ADKY) uygulanan ilk basamak tedavidir ve hastaneye yatırılan ADKY hastalarının yaklaşık % 90'ına verilmektedir (1). Ne yazık ki ADKY nedeniyle yatırılan hastaların % 40 kadarı konjesyon bulguları düzelmeden ve yeterli kilo kaybı sağlanmadan taburcu olmaktadır. Taburcu olduktan sonra 3 ay içinde tekrar başvuru oranı da yüksektir (% 24-31)(70,74,75). Bu yüzden hipervolemi tedavisi için alternatif metodlar araştırılmıştır. Periferal venövenöz ultrafiltrasyon, son zamanlarda ADKY hastalarında diüretiklere alternatif bir tedavi olarak öne çıkmıştır. Biz de çalışmamızda, ADKY hastalarında diüretik ve ultrafiltrasyon tedavilerini etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmayı amaçladık.

KY'de hipervolemi, birçok komplikasyona neden olmaktadır. Pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP), artmış kan hacmini göstermede oldukça duyarlıdır ve ödemli olmayan KY hastalarının % 65'inde yüksek saptanmıştır. Hipervolemik hastalarda normovolemik olanlara göre 1 yıllık ölüm veya acil kalp nakli uygulanma oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (% 39 ve % 0,  $p < 0.01$ ) (76). Gözlemsel bir çalışmada ADKY hastalarında, taburculuk öncesi PCWP'nin 16 mmHg altına düşürülmesi 2 yıllık survide düzelmeye sağlamıştır (77). Hemodinamik değişkenlerin böbrek fonksiyonlarına etkisini araştıran bir başka çalışmada, ADKY olan 145 hastada, santral venöz basıncın başvuru sırasında yüksek olmasının ve taburculuk öncesi yeterince düşmemiş olmasının hospitalizasyon sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi ile korele olduğu saptanmıştır (72). Kardiyak çıkışın ve arter içi kan hacminin azalması parasempatik sistem inhibisyonuna, renin-anjiyotensin-



aldosteron sistem aktivasyonuna ve arginin vazopressinin ozmotik olmayan salgılanmasına neden olur. Artan anjiotensin II, böbrekte efferent arteriolar vazokonstriksiyona neden olur, sonuçta renal kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızı azalır. Böbrekte sempatik sinir aktivasyonu ile birlikte peritübüler kapiller onkotik basıncın artması ve peritübüler kapiller hidrostatik basıncın azalması, proksimal tübülde sodyum geri emilimini artırır. Anjiotensin II, proksimal tübülde direkt sodyum geri emilimini de uyarır. Aynı zamanda aldosteron sekresyonunu uyararak distal nefronda sodyum tutulmasına neden olur (78,79). Proksimal sodyum geri emiliminin artması, distal tübüle daha az sodyum ve su ulaşmasına neden olur; bu da makula densa hücrelerinden renin sekresyonunun artmasıyla sonuçlanır (80). Distal tübüle daha az sodyum ve su ulaşması, aynı zamanda aldosteron aracılı sodyum retansiyonundan kaçış yolunun bozulmasından ve natriüretik peptitlere doku direncinin artmasından sorumludur. Arginin vazopressinin ozmotik olmayan salgılanması, distal tübülden su geri emilimini artırır (78). Renal su ve sodyum geri emiliminin artması, özellikle venöz sistemde kan hacmini artırır, bu da santral venöz ve atrial basınçların artmasıyla sonuçlanır. Artmış venöz basıncın renal venlere yansması sonucu GFH azalır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ADKY hastalarında, asit ve visseral ödem nedeniyle artmış batın içi basınç, böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada batın içi basıncın düşürülmesi ile böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür (72). Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) çalışmasında, sağ atrial basıncın bazal böbrek fonksiyonu ile korele olan tek hemodinamik değişken olduğu ve aynı zamanda mortalitenin ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışların bağımsız göstergesi olduğu saptanmıştır (81). Santral venöz basınç ve GFH arasındaki ilişki iki yönlüdür, çünkü santral venöz basınç aracılı böbrek fonksiyon bozukluğu, sodyum ve su retansiyonuna yol açar, bu da konjesyonu daha da kötüleştirir (78).

Tek bir ADKY atağı bile kısa ve uzun dönemde kötü sonuçla ilişkili bulunmuştur ve hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır. Bu yüzden hipervolemiye yönelik etkin tedavi yapılmalıdır. Günümüzde ADKY tedavisinde sıklıkla intravenöz

loop diüretikler, nitrogliserin gibi vazodilatörler ve morfin sülfat kullanılmaktadır. Kardiyak çıkış yetersizse dobutamin veya milrinon gibi inotropik ajanlar kullanılabilir.

Konjestif kalp yetersizliğinin etkin tedavisi, intravasküler sıvı (erişkinde yaklaşık 3 L), interstisyel sıvı (yaklaşık 8 L) ve intrasellüler sıvı (yaklaşık 24 L) arasındaki dengeyi olumsuz yönde etkilememelidir. Vücuttan fazla su ve tuz atılması, intravasküler sıvıyı azaltarak sonuçta böbrek perfüzyonunun bozulmasına ve nörohormonal aksın uyarılmasına neden olabilir (82). Diüretikler, diürez ve natriürez artırır; ancak idrar, plazmaya göre hipotonik kalır, çünkü filtre edilen sodyumun % 25'i henlenin çıkan kalın kolundan reabsorbe olur. KY hastalarında, ödem sıvısı plazmayla izotoniktir ve yaklaşık 140 mEq/L sodyum içerir. ADKY hastalarında, furosemid tedavisinden sonra ortalama idrar sodyum konsantrasyonu 60 mEq/L'dir, yani 80 mEq/L sodyum atılamamaktadır (2). Bu durum IV diüretiklerle tedavi edilen ADKY hastalarında neden yeterli dekonjesyon sağlanamadığını açıklayabilir (1). Diüretik direnci de loop diüretiklerin yararını sınırlayan bir faktördür. Loop diüretikleri, elektrolit kaybına neden olarak ciddi ventriküler aritmileri tetikleyebilirler (2,78). Renin-anjiotensin-aldosteron sistemini uyararak böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler (83). Ek olarak diüretiklerin KY progresyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir (84).

Bazı gözlemsel çalışmalarda yüksek doz diüretik kullanımının böbrek fonksiyon bozukluğu ve mortalite artışı gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (78,85-88). Ancak bu çalışmalarda daha yüksek doz diüretik alan hastalar, daha fazla hastalık şiddeti ve komorbiditeye sahip olduklarından, diüretik dozu ve kötü sonuçlar arasında ilişki kurmak doğru olmayabilir.

ADKY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesinin kötü sonuçların göstergesi olduğu vurgulanmıştır (78,89). Daha güncel çalışmalarda ise, KY tedavisi sırasında gelişen geçici böbrek fonksiyon bozukluğunun taburculuk sonrası sonuçları etkilemeyeceği savunulmaktadır (90,91). Aksine kalıcı hipervoleminin böbrek fonksiyon bozukluğu ve kötü sonuçlara neden

olabileceği ve geçici böbrek fonksiyon bozukluğunun daha iyi dekonjesyon sağlandığını gösterebileceği ifade edilmiştir (72,92).

DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) çalışmasında 308 ADKY hastasında diüretik tedavi stratejileri, etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar, IV furosemid uygulamasına göre, günde iki kez bolus veya sürekli infüzyon ve düşük veya yüksek doz olacak şekilde randomize edilmişlerdir. İlk 72 saat içinde semptomların gerilemesi ve serum kreatinin düzeyindeki değişiklik açısından, hem bolus tedavi ve sürekli tedavi arasında hem de yüksek ve düşük doz tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (93). Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek doz furosemid uygulanan hastalarda daha fazla kilo kaybı ve net sıvı kaybı sağlanmış ve dispne daha iyi gerileme görülmüştür. Geçici böbrek fonksiyon bozukluğu da yüksek doz furosemid alan grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Buna rağmen yüksek doz grubunda daha az ciddi yan etki görülmüş ve 60 gün içinde kötü sonuç izlenmemiştir. Çalışmanın sonuçları bir bütün olarak ele alındığında, daha yüksek doz diüretik kullanımı, konjesyonu gidermede düşük doz tedaviye göre daha etkili görünmektedir ve geçici böbrek fonksiyon bozukluğu da uzun dönem sonuçları etkilememektedir.

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) çalışmasında, dekompanse KY'de hipotonik sıvı uzaklaştırılmasının etkisi test edilmiştir. 4000'den fazla hasta, standart tedavi ve plasebo veya standart tedavi ve arginin vazopressin antagonisti tolvaptan almak üzere randomize edilmiştir. Tolvaptan kısa dönemde dispne ve ödemi geriletmiş ve kilo kaybı sağlamış ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, kardiyovasküler ölümü veya KY nedeniyle hastaneye tekrar yatışları azaltmamıştır (94). Ekstrasellüler sıvının esas belirleyicisi sodyum olduğundan, vücuttaki fazla sodyumun atılamaması bu hasta popülasyonunda sonuçları iyileştirmemektedir. Bu nedenle tolvaptan gibi hipotonik sıvı kaybı sağlayan diüretiklerin de tedavide yetersiz kaldığı ileri sürülmektedir (95).

Ultrafiltrasyon, ADKY hastalarında hipervolemi tedavisinde 1970'lerden beri kullanılmaktadır (96). Diüretiklerin çok sayıda yan etkisine rağmen yapılan çalışmalarda ultrafiltrasyon ile daha olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalarda, fazla miktarda izotonik sıvı uzaklaştırılmasının konjesyon semptomlarını giderdiği, egzersiz kapasitesini artırdığı, diüretik direnci olan hastalarda diüretik cevabını artırdığı, akciğer fonksiyonlarına ve nörohormon hüzyelerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (4-7,97-103). 1990'lı yıllarda yapılan bu çalışmalar, küçük hasta gruplarıyla yapılan, retrospektif, kontrol grubu olmayan çalışmalardır (4-7,97-103). Bu çalışmalarda çok farklı diüretik tipi ve uygulama yolu kullanılmış, sürekli veya aralıklı ekstrakorporeal tedavi uygulanmıştır. Çoğunda böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik ve ekokardiyografik bulgular değerlendirilmemiş ve kısa süreli izlem yapılmıştır. Ekstrakorporeal tedavi tipi de çok değişik uygulanmıştır. Pompa ve membran tipleri, kan akım hızı (200-400 ml/dk) ve ultrafiltrasyon hızı (200-1200 ml/saat) oldukça farklıdır. O yıllarda yalnızca iki teknik, hemofiltrasyon ve sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon kullanılabilirdi. Bu yüzden bu çalışmalarla ultrafiltrasyonun tedavideki etkinliğini değerlendirmek güçtür.

2000'li yıllarda geliştirilen yeni tekniklerle ultrafiltrasyon daha kolay ve etkin uygulanabilir hale gelmiştir. Bunlar arasında 0.12 m<sup>2</sup> polisülfon filtre kullanımı ve daha düşük kan akım hızıyla çalışan peristaltik pompalar (hemofiltrasyon ile 200-300 ml/dk iken ultrafiltrasyon ile 10-40 ml/dk) sayılabilir. Daha düşük ekstrakorporeal kan hacmi (hemofiltrasyon ile 200-300 ml iken ultrafiltrasyon ile 33 ml) ve periferik veya santral venöz kateter kullanılabilmesi diğer avantajlarıdır. Bununla birlikte düşük kan akım ve ultrafiltrasyon hızı uygulaması, setlerde pıhtılaşma riskini artırdığından heparinle antikoagülasyon yapılması zorunlu olmaktadır. Antikoagülasyon uygulaması, kanama riski açısından monitorize edilmeyi de gerektirmektedir (104).

Bu yeni teknikle yapılan ilk çalışmalardan biri olan EUPHORIA (Early UF in Patients with Decompensated Heart Failure and Observed Resistance to Intervention with Diuretic Agents) çalışmasında, diüretiğe dirençli, yaşlı (ortalama yaş:74±8.5

yıl) ve sol ventrikül EF'si düşük ( EF: %31±16) hastalarda erken ultrafiltrasyonun etkisi değerlendirilmiştir. Bu hastalara başlangıç tedavi olarak ultrafiltrasyon uygulanmış, hipervolemi semptomlarında gerileme ve önemli miktarda sıvı kaybı (8.653±4.314 ml) sağlanmış ve semptomatik hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatininde  $\geq$  %25 artış olması) gibi zıt etkiler görülmemiştir. Ayrıca hastanede yatış süresinde kısalma, klinik durumda iyileşme ve 30-90 günlük izlemde klinik durumun stabil kaldığı gözlenmiştir (105).

Ultrafiltrasyon ile diüretik tedavisini karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışma RAPID-CHF (The Relief for Acutely Fluid Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasıdır (8). Bu çalışmada 20 hastaya 8 saat ultrafiltrasyon, 20 hastaya diüretik tedavi uygulanmış, 24 ve 48 saat sonra ultrafiltrasyon grubunda hipervolemi semptomlarında daha fazla gerileme ve daha fazla sıvı kaybı sağlanmış, ancak kilo kaybı ve hastanede kalış süresi açısından iki grupta fark görülmemiştir. Hasta sayısının az olması ve 48. saatten sonra izlem yapılmaması bu çalışmanın önemli dezavantajlarıdır.

Daha sonra 2007 yılında yapılan UNLOAD (Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure) çalışması, 200 hastayı diüretik ve ultrafiltrasyon kollarında karşılaştıran çok merkezli bir çalışmadır (9). Hastalar toplam 90 gün takip edilmiş ve hastaların kilo ve net sıvı kayıpları hesaplanmıştır. Hastaların takipte dispne skorları ve NYHA fonksiyonel kapasiteleri değerlendirilmiştir. Çalışmada primer sonlanım noktası, randomizasyondan 48 saat sonra kilo kaybı, dispne skoru, biyokimyasal parametrelerdeki değişim ve hipotansiyon atağı iken, sekonder sonlanım noktası da net sıvı kaybı, yatış süresi, NYHA fonksiyonel kapasitesi ile kalp yetersizliğinden dolayı acil servislere başvuru ve hastaneye tekrar yatış olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışmada 48. saatteki kilo ( 5.0  $\pm$  3.1 kg vs. 3.1  $\pm$  3.5 kg; p=0.001) ve net sıvı kaybı (4.6 vs. 3.3 l ; p=0.001) ultrafiltrasyon grubunda daha yüksek saptanmıştır. Dispne skoru ise iki grupta benzer bulunmuştur. Rehospitalize edilen hasta sayısı 90 günlük takipte ultrafiltrasyon grubunda diüretik grubundan daha az bulunmuştur (p

=0.037). Acil servislere başvuru sayısı da ultrafiltrasyon grubunda diüretik grubundan daha düşük bulunmuştur ( $p=0.037$ ). İlk 48 saat içindeki hipotansif atak sayısı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Takip sürecinde serum kreatinin düzeyinde gruplar arasında fark görülmemiştir. Ultrafiltrasyon grubunda hipokalemi, anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p=0.003$ ).

Biz çalışmamızda net sıvı kaybını her iki grupta yatış süresince değerlendirdik. Ultrafiltrasyon işlemi zaten ilk 48 saatte yapıldığından bu grupta sıvı kaybının 48 saat içinde daha fazla olması beklenen bir durumdur. Diüretik tedavi yatış süresince devam ettiğinden tedavi sonlandığında toplam sıvı kaybını değerlendirmek, grupların karşılaştırılması açısından daha sağlıklı olabilir. Toplam net sıvı kaybı ultrafiltrasyon grubunda  $7.872\pm 1.829$  ml, diüretik grubunda ise  $6.882\pm 4.211$  ml saptandı. Gruplar arasında toplam net sıvı kaybı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.052$ )(Tablo 4.5).

Kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde ise çalışmamızda; ultrafiltrasyon grubunda bazal değere göre 1. gün  $6.7\pm 1.3$  kg, 2. gün  $7\pm 1.5$  kg kilo kaybı olurken diüretik grubunda 1. gün  $2.3\pm 1.3$  kg, 2. gün  $3.5\pm 1.8$  kg kilo kaybı olmuştur. İlk 48 saat değerlendirildiğinde ultrafiltrasyon grubunda anlamlı olarak daha fazla kilo kaybı olmuştur ( $p=0.001$ ), ancak sonraki günlerde, taburculukta, 1 ay ve 3 ay sonra kilo kaybı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (Şekil 4.1). Bu bulgularla çalışmamızda, kilo kaybı ve net sıvı kaybı açısından ultrafiltrasyon ve diüretik tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilemedi.

UNLOAD çalışması ile ADKY tedavisinde ultrafiltrasyon yönteminin güvenli ve etkin olduğu ve diüretik tedaviye alternatif olabileceği gösterilmiştir (9). Ancak KY'nin en önemli semptomu olan dispnenin gerilemesi ve yaşam kalitesi açısından ultrafiltrasyonun diüretiklere üstünlüğü gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da dispne, pretibial ödem ve raller gibi konjesyon bulgularının gerilemesi açısından gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 4.5). UNLOAD çalışmasının kısıtlılıkları; hipotansif hastaların dışlanması, uygulanan ortalama diüretik dozunun, önerilen maksimum dozların % 20-25 altında olması (106),

diüretik ve ultrafiltrasyon tedavi şekillerinin klinisyen tarafından belirlenmesi, ayrıntılı kardiyak değerlendirme yapılmaması, nörohormon düzeylerinin ölçülmemesi ve uzun dönem mortalite üzerindeki etkilerinin belirtilmemesidir.

UNLOAD çalışmasında, diüretik grubunda ortalama 180 mg/gün furosemid kullanılmıştır, bizim çalışmamızda ise ortalama  $164.1 \pm 51.3$  mg/gün furosemid kullanıldı. Bizim çalışmamızdaki dozlar da önerilen maksimum dozların altında kalmıştır, ancak hastaların çoğunda klinik olarak dekonjesyon sağlandığından daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmamıştır.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubu, daha önce yapılmış olan çalışmalardan farklıydı; sol kalp yetersizliği üzerine eklenmiş sağ kalp yetersizliği olan hastalar alındı ve ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarımızda, tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik olarak kardiyak fonksiyonlardaki değişimler de değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası, her iki grupta ekokardiyografik parametrelerden EF, sol atrium çapı, TAPSE ve pulmoner arter basıncı ölçümlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 4.4). Gruplar arasında da bu parametrelerdeki değişim açısından fark görülmedi (Tablo 4.6). Daha önce sadece 1993 yılında yapılan bir çalışmada ekokardiyografik değerlendirme yapılmış, ultrafiltrasyon uygulanan hastalarda sağ ve sol dolum basınçlarının daha az olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda dolum basınçları değerlendirilmedi, ancak sol ve sağ kalp yetersizliğini gösteren diğer parametreler üzerinde ultrafiltrasyon ve diüretik tedavisinin olumlu etkisi gösterilemedi.

Böbrek fonksiyonlarındaki değişim açısından da çalışmamızda gruplar arasında fark görülmedi. Günlere göre karşılaştırıldığında, üçüncü gün, 4. gün ve taburculuk değerlerinde diüretik grubunda kreatinin düzeyinde gerileme gözlenirken, ultrafiltrasyon grubunda artma saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.2).

Çalışmamızda, nörohormonal aktivasyon olup olmadığını değerlendirmek için yatışta ve taburculukta her iki grupta renin ve aldosteron düzeyleri ölçüldü. Her

iki grupta renin ve aldosteron düzeylerinde anlamlı artış izlenmedi. Gruplar arasında da yatışta ve taburculukta renin ve aldosteron düzeylerindeki değişim farklı bulunmadı (Tablo 4.5). Önceki yayınlarda, diüretiklere kıyasla ultrafiltrasyonla daha efektif sodyum uzaklaştırılmasına rağmen nörohormonal aktivasyonun daha az olduğu ifade edilmiştir (65,95,105). Marenzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ultrafiltrasyon uygulanan hastalarda plazma, norepinefrin, renin ve aldosteron düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızdaki bulgular, önceki yayınlarla uyumlu bulunmamıştır. Bu durum, hasta grubumuzun salt sol ventrikül yetmezliğinden oluşmayıp, biventriküler kalp yetmezliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Kardiyorenal sendromu olan hastalarda ultrafiltrasyon ile diüretik tedavisini karşılaştıran CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) çalışması 2012’de tamamlanmıştır. Çalışmaya, ADKY ile gelen ve yatıştan önceki 12 hafta içinde veya yatıştan sonraki 10 gün içinde kreatininde en az 0.3 mg/dl artma meydana gelen hastalar alınmıştır. Yatışta serum kreatinini 3.5 mg/dl üzerinde olan ve İV vazodilatör veya inotrop kullanılan hastalar dışlanmıştır. Çalışmaya 188 hasta dahil edilmiş ve 94’er hasta olmak üzere ultrafiltrasyon ve diüretik tedavisine randomize edilmiştir. Ultrafiltrasyonda saatte 200 ml sıvı çekilmiştir. Diüretik grubuna randomize edilen hastalarda, günlük diürez 3-5 litre olacak şekilde, diüretik dozu ayarlanmıştır. Ultrafiltrasyona, ortalama 40 saat devam edilmiştir. Primer sonlanım noktası, serum kreatinin düzeyinde ve vücut ağırlığında, 96 saat sonra meydana gelen değişim olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanımlar ise konjesyonun klinik olarak kontrol altına alınması, genel iyilik hali ve nefes darlığının gerilemesi olarak belirlenmiştir. Randomizasyondan 96 saat sonra yapılan değerlendirmede, diüretik grubunda serum kreatininde  $0.04 \pm 0.53$  mg azalma, ultrafiltrasyon grubunda  $0.23 \pm 0.7$  mg artış meydana gelmiştir ( $p=0.003$ ). Vücut ağırlığındaki değişimde ise, iki grup arasında fark bulunmamıştır (ultrafiltrasyonda 5.7 kg, diüretik grubunda 5.5 kg azalma). Ciddi yan etkiler (böbrek yetmezliği, kanama ve İV kateter komplikasyonları) ultrafiltrasyon grubunda daha fazla görülmüştür. Ayrıca 7. gün ve 30. gün kreatinin değerleri iki grupta farklı değilken,



60. gün kreatinin değeri ultrafiltrasyon grubunda daha kötü bulunmuştur; 96. saatteki klinik dekonjesyon, nefes darlığı ve genel iyilik hali skorları ise benzer bulunmuştur. Ölüm ve hastaneye tekrar yatış iki grupta da benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada diüretik tedavisi, 96. saatte böbrek fonksiyonlarının korunması açısından ultrafiltrasyon tedavisine üstün bulunmuştur. Kilo kaybı ve net sıvı kaybı her iki grupta farklı değilken ciddi yan etkiler ultrafiltrasyon grubunda daha fazla görülmüştür (107). Bu çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da 3. gün, 4. gün ve taburculuk değerlerinde diüretik grubunda kreatinin düzeyinde gerileme gözlenirken, ultrafiltrasyon grubunda artma saptanmıştır. CARESS-HF çalışmasında 96. saat kreatinin düzeyleri ultrafiltrasyon grubunda daha yüksek iken 7. gün ve 1 ayda gruplar arasında fark bulunmamıştır. Yani ultrafiltrasyon grubunda geçici bir böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiştir. ADKY'de kreatinin düzeylerindeki geçici artışlar, kötü prognozün göstergesi olmayabilir (91). 2011'de yayınlanan bir çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarının tedavisi sırasında gelişen renal fonksiyon bozukluğunun, tedavinin etkisinden çok altta yatan bir primer veya sekonder renal hastalık (DM, glomerülonefrit vb.) ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (108). Azotemi artışı, daha çok, önceden renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülmektedir.

CARRESS-HF çalışmasıyla ilk kez ADKY hastalarında ultrafiltrasyonun diüretik tedaviye göre avantajlı olmadığı gösterilmiştir. Takip süresince tüm nedenlere bağlı mortalite, daha önceki çalışmalara göre yüksek bulunmuştur (farmakolojik tedavi grubunda % 13, ultrafiltrasyon grubunda % 17,  $p=0.47$ ). UNLOAD çalışmasında ise mortalite oranı ultrafiltrasyon grubunda % 9.6, diüretik grubunda % 11.6 bulunmuştur. Diyabetik hastaların oranı da CARRESS-HF çalışmasında UNLOAD çalışmasına göre, hem ultrafiltrasyon kolunda (% 65 ve % 50), hem de diüretik kolunda (% 67 ve % 49) daha yüksektir. Bu yüzden CARRESS-HF çalışmasındaki hastalar daha ağır kalp yetersizliğine sahiptir. Hemodinamisi stabil olmayan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan bu hastalarda ultrafiltrasyon sonrası vasküler dolun oranının yeterli sağlanamamasına bağlı olarak efektif arteriyel hacimde geçici azalma ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gelişmiş olabilir.

Bizim çalışmamızda ultrafiltrasyon grubunda erken dönem (3 ay) mortalite % 40 oranında görülürken diüretik grubunda % 10 oranında görülmüştür. Ultrafiltrasyon grubunda mortalite oranı belirgin olarak yüksek olmasına rağmen hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda diyabeti olan hastalar, ultrafiltrasyon grubunda % 60, diüretik grubunda % 50 oranındadır. İstatistiksel olarak, bu fark anlamlı bulunmasa da ultrafiltrasyon grubundaki mortalite artışında diyabetik hasta oranının fazla olmasının rolü olabilir. Çalışmamızdaki hastaların hem sağ, hem de sol kalp yetersizliği olduğundan diğer çalışmalara göre daha ağır hastalar olduğu söylenebilir. Ancak mortalite oranı diüretik grubunda diğer çalışmalarla benzer bulunurken (% 10), ultrafiltrasyon grubunda çok yüksek (% 40) bulunmuştur. Bu durumda ultrafiltrasyonun sağ ve sol kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite artışıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Patarroyo ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada diüretiğe dirençli ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan 63 ADKY hastasına yavaş sürekli ultrafiltrasyon yapılmış, 48 saat sonra  $5.7 \pm 3.8$  L sıvı uzaklaştırılmış ve hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağlanmıştır (109). Hastaların % 76'sına ortalama 480 mg furosemid verilmiştir. Ultrafiltrasyon öncesi ve sonrası kreatinin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamasına rağmen, 37 hasta (% 59) hemodiyaliz tedavisine alınmış ve 9 (% 14.3) hasta taburcu olduktan sonra diyalize bağımlı hale gelmiştir. Bu çalışmada ultrafiltrasyon ve diüretik tedavisi karşılaştırılmamış, ultrafiltrasyonun akut kardiyorenal sendromda hemodinamik parametreler, böbrek fonksiyonları ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Hastalarda hastane içi mortalite oranı % 30, 1 yıllık mortalite oranı % 70 bulunmuştur. Bu çalışmada, hastalarda beraberinde sağ ventrikül yetmezliği olup olmadığı bilinmemektedir (109). Bizim çalışmamızda da kreatinin değerlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen ultrafiltrasyon grubunda hemodiyalize geçen hasta oranı % 20 iken, diüretik grubunda % 5 olmuştur (Tablo 4.7). Bu bulgular, biventriküler yetmezlikli olgularda ultrafiltrasyonun böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkide bulunabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

Ultrafiltrasyonun etkisini değerlendiren çalışmalarda, izlem süresince tekrar hastaneye yatış sayısı kaydedilmiş, ama tekrar yatışlarda ne tedavi uygulandığı belirtilmemiştir. Çalışmaların çoğunda ultrafiltrasyon tek seans uygulanmıştır ve tekrar yatışlarda diüretik kullanılmış olma ihtimali yüksektir. Tek seans ultrafiltrasyonun kısa ve uzun dönem yaşam süresine etkisi olduğunu söylemek güçtür. Bizim alışmamızda 3 aylık takip süresince ADKY atağı nedeniyle hastaneye tekrar yatış sayısı ultrafiltrasyon ve diüretik grubunda benzer bulundu ( $p=0.534$ ). İleride yapılacak çalışmalarda, ultrafiltrasyon veya diüretik uygulanan hastaların ADKY nedeniyle tekrar yatışlarında da aynı tedavinin uygulanması her iki yöntemin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili daha doğru bilgi verebilir.

Ultrafiltrasyon ve diüretik tedavisinin karşılaştırıldığı en geniş kapsamlı alışma, Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure (AVOID-HF) alışması (ClinicalTrials.gov, NCT01474200) halen devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 810 hastayı içeren ve 40 merkezde yapılan çalışmada ultrafiltrasyonun İV diüretik tedaviyle karşılaştırıldığında ADKY nedeniyle hastaneye yatışları azaltıp azaltmadığı araştırılmaktadır.

Genel olarak ultrafiltrasyon tedavisinin uygulandığı tüm çalışmalarda eleştirilen konu, en etkili ve güvenli ultrafiltrasyon hızının, suresinin ve ultrafiltrasyonu sonlandırma kriterlerinin henüz belirlenememiş olmasıdır. řu ana kadar elde ettiğimiz veriler, ultrafiltrasyonun diüretiklere stunluğunu gösterememiştir. Ultrafiltrasyonun invaziv bir işlem olması ve hipotansiyon, kateter ilişkili komplikasyonlar ve sistemik antikoagülan kullanımına bağlı kanama gibi potansiyel riskleri taşması nedeniyle, güncel kılavuzlar tarafından uygun dozda diüretik tedavisine cevap vermeyen hastalarda semptomları kontrol etmek amacıyla uygulanması önerilmektedir (110,111). Bununla birlikte hastanın klinik durumuna göre her iki yöntemin birlikte uygulanması da bir tedavi seçeneği olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, ultrafiltrasyon ve diüretik tedavilerinin, klinik olarak dekonjesyonun sağlanması, kilo kaybı, toplam net sıvı kaybı, böbrek fonksiyonları ve kardiyak fonksiyonlar üzerinde birbirine üstünlüğü gösterilemedi.
2. Nörohormonal aktivasyonu değerlendirmek için, her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası ölçülen renin ve aldosteron düzeyleri arasında fark saptanmadı. Her iki grubun da nörohormonal aktivasyonu daha da artırdığı gösterilemedi.
3. İstenmeyen olaylar değerlendirildiğinde; ultrafiltrasyon grubunda 2 hasta (% 20), takip sırasında hemodiyalize geçti. Kardiyak arrest ve ölüm ultrafiltrasyon grubunda 4 hastada (% 40) görülürken, diüretik grubunda 2 hastada (% 10) görüldü Ancak hasta sayısı az olduğundan istenmeyen olaylar açısından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
4. Çalışmamızdaki hastaların hem sağ, hem de sol kalp yetersizliği olduğundan diğer çalışmalara göre daha ağır hastalar olduğu söylenebilir. Ancak mortalite oranı diüretik grubunda diğer çalışmalarla benzer bulunurken (% 10), ultrafiltrasyon grubunda çok yüksek (% 40) bulunmuştur. Bu durumda ultrafiltrasyonun sağ ve sol kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite artışıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.
5. Gruplar arasında kreatinin değerlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen ultrafiltrasyon grubunda hemodiyalize geçen hasta oranı % 20 iken, diüretik grubunda % 5 olmuştur. Bu bulgular, ultrafiltrasyonun biventriküler yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonlarına olumsuz etkisi olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.
6. Ultrafiltrasyonun invaziv ve pahalı bir işlem olması, hipotansiyon, kateter ilişkili komplikasyonlar ve sistemik antikoagülan kullanımına bağlı kanama gibi potansiyel riskleri taşıması nedeniyle, ilk basamak tedavi yerine diüretik direnci olan olgularda

kullanılması uygun görünmektedir. Hatta biventriküler yetmezliği olan hastalarda kaçınılması düşünölmelidir.

7. ADKY atağı sırasında uygulanan tek seans ultrafiltrasyonun kısa ve uzun dönem yaşam süresine etkisi olduğunu söylemek güçtür. İleride yapılacak çalışmalarda, ultrafiltrasyon veya diüretik uygulanan hastaların ADKY nedeniyle tekrar yatışlarında da aynı tedavinin uygulanması her iki yöntemin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili daha doğru bilgi verebilir. Ayrıca ultrafiltrasyon miktarının daha az ve işlemin daha sıklıkla yapıldığı çalışmaların planlanması ile ultrafiltrasyonun gerçek anlamda etkinliği değerlendirilebilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, Le-jemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 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
2. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132-43.
3. Kahveci A, Tuğlular S. Kalp yetmezliğinde ileri ultrafiltrasyon seçeneği. *Klinik Gelişim* 2011;24:63-66.
4. Agostoni PG, Marenzi GC, 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;96:191-9.
5. 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.
6. Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, Doria E, Barbier P, Muratori M. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 1993;70:135-40.
7. Marenzi G, Guazzi M, Lauri G, Perego GB, Sganzerla P, Agostoni P. Body fluid withdrawal with isolated ultrafiltration effects persistent improvement of functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. Furosemide does not produce the same result. *Cardiologia* 1994;39:763-72.

8. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043-2046.
9. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et.al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-83.
10. Rogers HL, Marshall J, Bock J, Dowling TC, Feller E, Robinson S, Gottlieb SS. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:1-5.
11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Mc-Murray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-89.
12. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.
13. Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2000;1(1):25-33,54.
14. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241.

15. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatrics Society* 1997;45(8):968-974.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co;1994.p.253-6.
17. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. *High-output failure; pulmonary edema in heart disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2001;534-61.
18. LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. *Hurst's The Heart* 9th ed, McGraw-Hill, New York 1998,745-781.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-235.
20. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357:654-655.
21. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. *The heart*. 10<sup>th</sup> ed. International Edition McGraw Hill, 2001;687-725.
22. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1265.
23. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil JJ, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.



24. Stevenson LW: The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
25. Khan MG. Heart Failure. *Heart Disease Diagnosis and Therapy*, Khan MG (ed). Williams and Wilkins 1996; 187-230.
26. Baig MK, Mahon N, McKenna WJ, et al. The Pathophysiology of Advanced Heart Failure. *Am Heart J* 1998;135:216-30.
27. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995;91:2504-2507.
28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
29. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
30. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
31. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
32. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
33. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;1342:821-828.
34. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;33:1670-1676.

35. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001;22:1527-1560.
36. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2005;Sep 20;46(6):e1-82.
37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
38. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
39. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
40. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:20-23.
41. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1711-1712.
42. Aksöyek S. Kalp yetmezliğinde beta blokerler. Oto A (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. Cilt 1, Sayı 2, Ağustos 2001.
43. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:1380-1382.
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
45. 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; 348:1309-1321.

46. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
47. Felker GM. Diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;16 Suppl 1:S68-72.
48. Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. *Congest Heart Fail* 2002;8(6):307-12.
49. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol* 2010;33(6):345-52.
50. Silke B. Central hemodynamic effects of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7 Suppl 1:45-53.
51. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D, Grover-McKay M, Schwaiger M, Schelbert HR, et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):174-80.
52. Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport. *Am J Physiol* 1988;255(6 Pt 2):1269-75.
53. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 1991;39(2):336-52.
54. Edwards RM. Effects of prostaglandins on vasoconstrictor action in isolated renal arterioles. *Am J Physiol* 1985;248(6 Pt 2):F779-84.
55. Scharschmidt L, Simonson M, Dunn MJ. Glomerular prostaglandins, angiotensin II, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1986;81(2B):30-42.
56. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339(6):387-95.

57. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
58. Krämer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999;106(1):90-6.
59. Felker GM. Loop diuretics in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;17(2):305-11.
60. Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, Di Bona GF. Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ Res* 1983;53(3):298-305.
61. Stanton BA. Regulation of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport by mineralocorticoids. *Semin Nephrol* 1987;7(1):82-90.
62. Jentzer JC, De Wald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(19):1527-34.
63. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103(1):1-6.
64. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Hipertansiyon: Genel Bilgiler. *Nefroloji El Kitabı, Güzel Sanatlar Matbaası. İstanbul, 1999, sayfa:97-127.*
65. 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.
66. Kazory A, Ejaz AA, Ross EA. The UNLOAD trial: a “nephrologic” standpoint. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):820.
67. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Cosmai L, Meloni F, Campana C, Rampino T, Monti C, Tavazzi L, Dal Canton A. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2013-2019.
68. Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, Díaz-Molina B, Martín M, Garcia-Cueto C, Vidau P, Gago E, Ortega F. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment

- of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):605-610.
69. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125:e2–e220.
70. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423–33.
71. Boyle A, Maurer MS, Sobotka PA. Myocellular and interstitial edema and circulating volume expansion as a cause of morbidity and mortality in heart failure. *J Card Fail* 2007;13:133-6.
72. 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;53:589-96.
73. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000;140:840-7.
74. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, et al. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006;119(12 suppl 1):S3-S10.
75. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
76. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-229.

77. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimski-Fallick C. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997;96:1165-1172.
78. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality. Marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-8.
79. Schrier RW. Body fluid regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155-159.
80. Castrop H, Schweda F, Mizel D et al. Permissive role of nitric oxide in macula densa control of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F848-F857.
81. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-1274.
82. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
83. Gottlieb S, Skettino S, Wolff A, Beckman E, Fisher ML, Freudenberger R, et al. Effects of BG9719 (CVT-124), an A1-Adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:56-9.
84. McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, Wedam EF, Michalski M, Haigney MC. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1301-7.
85. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705– 8.
86. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064 –9.

87. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:1311–5.
88. Butler J, Forman DE, Abraham WT et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized heart failure patients. *Am Heart J* 2004;147:331-338.
89. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. 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;13:422–30.
90. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:541–7.
91. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265–72.
92. Stevenson LW, Zile M, Bennett TD, et al. Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. *Circ Heart Fail* 2010;3:580 –7.
93. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797– 805.
94. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
95. Bart BA. Treatment of congestion in congestive heart failure: Ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009 Sep;2(5):499-504.
96. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 1974;291:747–751.

97. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, Assanelli E, Guazzi M, Perego GB, Lauri G, Doria E, Pepi M, Guazzi MD. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:793–798.
98. Rimondini A, Cipolla C, Della Bella P, Grazi S, Sisillo E, Susini G, Guazzi MD. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987;83:43–48.
99. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M, Grazi M, Palermo P, Marenzi G. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1600–1604.
100. Forslund T, Riddervold F, Fauchald P, Torvik D, Fyhrquist F, Simonsen S. Hormonal changes in patients with severe chronic congestive heart failure treated by ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:306–310.
101. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B, Lauri G, Salvioni A, Giraldi F, Maturri M, Guazzi M, Marenzi G. Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 1994;72:534–539.
102. Di Leo M, Pacitti A, Bergerone S et al. Ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1988;11:449–452.
103. Simpson IA, Simpson K, Rae AP et al. Ultrafiltration in diuretic resistant heart failure. *Ren Fail* 1987;10:115–119.
104. Rossi GP, Calò LA, Maiolino G, Zoccali C. Ultrafiltration for the treatment of congestion: a window into the lung for a better caress to the heart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;0:1–7 doi:10.1093/ndt/gft371.
105. Costanzo MR, Saltzberg M, O’Sullivan J et al. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2047–2051.
106. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology



- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;119(14):e391-e479.
107. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.
  108. Testani JM, Cappola TP, McCauley BD, et al. Impact of worsening renal function during the treatment of decompensated heart failure on changes in renal function during subsequent hospitalization. *Am Heart J* 2011;161:944-9.
  109. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, et al. Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(19):1906-1912.
  110. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2013;29(2):168-181.
  111. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-869.