



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 KARDİYORENAL SENDROMLU HASTALARDA VOLÜM
YÜKÜNÜN KİLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. LEYLA SEYHAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 KARDİYORENAL SENDROMLU HASTALARDA VOLÜM
YÜKÜNÜN KİLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. LEYLA SEYHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. YAŞAR YILDIRIM

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ , Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Hüsnâ SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocam Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'a ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen değerli dostlarım Dr. Laleş YANIK GÖKTÜRK ve Dr. Necla GÜNGÖRLER'e, yetişmemde büyük emekleri olan annem, babam ve sevgili kardeşlerime ayrıca hayatıma sevgi nehri olan çok sevgili yeğenlerim Safa Armanç ve Aram Asaf'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. LEYLA SEYHAN

DİYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: Kardiyorenal sendrom kardiyak disfonksiyon ile renal disfonksiyonunun birlikte bulunması durumudur. Tip 2 KRS kronik kalp hastalığına bağlı gelişen böbrek fonksiyonlarındaki azalmadır. Bu çalışmamızda kliniğimizde Tip 2 kardiyorenal sendrom tanısı alan ve volüm yükü olan hastalarda, yatış ve taburculuk sırasında hastaların ekokardiyografik bulguları, bioempedans elektrik analiz sonuçları, laboratuvar tetkikleri diüretik veya ultrafiltrasyon tedavisi uygulanan hasta gruplarında inceledik. Bu tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Yöntem: 1 Nisan 2021–1 Şubat 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Kardiyoloji kliniği ve yoğun bakıma yatışı yapılan Tip 2 KRS tanılı ve volüm yükü olan 61 hasta prospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki genel özellikleri, yatış ve taburculuk sırasındaki laboratuvar değerleri, ekokardiyografik bulguları, bioempedans elektrik analiz sonuçları, sağkalımları ve mortalite ile ilişkili faktörleri inceledik.

Bulgular: Çalışmamız yaşları 35 ile 88 ($67,97 \pm 13,265$) arasında değişen ve 32'si (%52,5) kadın, 29'u (%47,5) erkek olmak üzere 61 vakadan oluşmaktadır. Vakaların 42'si (%68,9) diüretik tedavisi, 19'u (%31,1) ise ultrafiltrasyon tedavisi almaktadır. Pretibial ödem, NYHA fonksiyonel sınıfı ve TİT'de proteinüri ultrafiltrasyon grubunda daha yüksek izlendi ($p < 0,05$). Yine ultrafiltrasyon grubunda olan hastalarda daha fazla yoğun bakım takibi olduğu ve takiplerde ultrafiltrasyon grubundaki hastaların daha fazla rutin hemodiyaliz programına alındığı izlendi ($p < 0,05$). Ultrafiltrasyon tedavisi alan hastaların hastanede yattığı gün sayısının ve iki ay içinde hastaneye yeniden başvuru sayısının yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). NTproBNP, kreatinin, spot idrarda proteinüri, TİT'de proteinüri değerlerinin ultrafiltrasyon tedavisi alan grupta daha yüksek olduğunu bulunduk ($p < 0,05$). GFH ise diüretik tedavisi alan grupta yüksekti ($p < 0,05$). Giriş ve çıkış kreatinin değerlerinin, ultrafiltrasyon tedavisi alan daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Aksine sol atriyum volümü çıkış değeri ise diüretik tedavisi alan grupta daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKO elde edilen sonuçlar hem diüretik hem de ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda VCI, PABS ve LAV değişkenlerinde giriş ve çıkış değerlerinde anlamlı farklılık izlendi($p<0,05$). Ayrıca diüretik tedavisi alan vakalarda MY değişkeninde giriş ve çıkış değerlerinde farklılık izlendi($p<0,05$). EKO parametrelerinde giriş ve çıkış değerlerinden elde edilen farklarda LAV değişkeninde ultrafiltrasyon grubunda daha fazla azalma izlendi ($p<0,05$). Hastaların kilogram (KG) ve BIA parametrelerindeki değişkenlerin overhidrasyon, ekstrasellüler sıvı, OH/ECW oranı, total vücut suyu (TBW), E/I oranı değişkenlerinin giriş ve çıkış değerlerinde her iki grupta da azalma izlendi($p<0,05$). Hastaların biokimya parametreleri incelendiğinde her iki grupta da NA, K ve GFH değişkenlerinin giriş ve çıkış değerlerinde farklılıklar saptandı($p<0,05$). Ayrıca diüretik tedavisi alan vakalarda albumin değişkeninde, ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda ise üre, kreatinin ve ürik asit değişkenlerinde farklılıklar izlendi($p<0,05$). Biokimya parametrelerindeki değişkenlere ilişkin giriş ve çıkış değerlerinden elde edilen farklarda ultrafiltrasyon grubunda kreatinin ve kalsiyum değişkeninde daha fazla artış izlendi($p<0,05$). Elde edilen sonuçlarda NYHA fonksiyonel sınıfı ve NTproBNP değerlerinin ölen hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0,05$). Mortalite ile ilişki faktörleri değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda sadece NTproBNP, NYHA fonksiyonel sınıfı, kreatinin değeri ve PABS değişkenlerinin mortalite ile ilişkili görülmüştür. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan bağımsız değişkenler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizinde elde edilen sonuçlar NYHA fonksiyonel sınıfı ve PABS düzeyi mortalite ile ilişkisi anlamlı olarak izlendi($p<0,05$).

Sonuç: Tip 2 KRS günümüzde hala hastaneye sık yatış gerektiren ve kötü prognozu olan bir hastalıktır. Hastalarda volüm yükünün azaltılması klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularda düzelme sağlayabilir. Volüm yükü diüretik veya UF tedavisi ile azaltılabilir. Diüretik direnci olanlarda UF uygulanması daha makul bir yaklaşım olarak görülmektedir. NYHA fonksiyonel sınıfı ve NTproBNP değeri mortalite ilişkili bağımsız değişkenlerdir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 KRS sendrom, volüm yükü, klinik sonuçları



ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL RESULTS OF VOLUME LOAD IN TYPE 2 CARDIORENAL SYNDROME

Purpose: Cardiorenal syndrome is the coexistence of cardiac dysfunction and renal dysfunction. Type 2 CRS is the decrease in kidney function due to chronic heart disease. In this study, we analyzed the echocardiographic findings, bioimpedance electrical analysis results, laboratory tests, and patient groups who were treated with diuretic or ultrafiltration during hospitalization and discharge in patients diagnosed with Type 2 cardiorenal syndrome and volume overload. We aimed to contribute to the literature on the efficacy and safety of these treatments.

Methods: Between April 1, 2021 and February 1, 2022, 61 patients with a diagnosis of Type 2 CRS and volume overload who were admitted to the Dicle University Faculty of Medicine Nephrology and Cardiology clinic and intensive care unit were prospectively analyzed. We examined the general characteristics of the patients included in the study at the time of diagnosis, laboratory values during hospitalization and discharge, echocardiographic findings, bioimpedance electrical analysis results, survival and mortality-related factors.

Results: Our study consisted of 61 cases aged between 35 and 88 (67.97 ± 13.265), 32 (52,5%) female and 29 (47,5%) male. Forty-two (68,9%) of the cases received diuretic therapy and 19 (31,1%) were receiving ultrafiltration therapy. Pretibial edema, NYHA class and proteinuria in complete urinalysis were higher in the ultrafiltration group ($p < 0,05$). It was observed that the patients in the ultrafiltration group were mostly followed in the intensive care unit ($p < 0,05$). In addition, it was observed that patients in the ultrafiltration group were included in more routine hemodialysis programs in the follow-ups ($p < 0,05$). It was observed that the number of days hospitalized and the number of re-admissions to the hospital within two months were higher in patients who received ultrafiltration therapy ($p < 0,05$). It was found that NT proBNP, creatinine, proteinuria in spot urine and proteinuria in complete urinalysis were higher in the group that received ultrafiltration treatment ($p < 0,05$). GFR was higher in the group receiving diuretic

therapy($p<0.05$). Inlet and outlet creatinine values were found to be higher in those receiving ultrafiltration treatment($p<0.05$). On the contrary, LAV output value was found to be higher in the group receiving diuretic therapy($p<0.05$). The results obtained from the pre-treatment and post-treatment echocardiography of the patients showed a significant difference in the input and output values of the VCI, PABS and LAV variables in cases who received both diuretic and ultrafiltration treatment($p<0.05$). In addition, there was a difference in the entry and exit values in the mitral regurgitation variable in cases receiving diuretic therapy($p<0.05$). In the differences obtained from the input and output values in echocardiography parameters, a greater decrease was observed in the LAV variable in the ultrafiltration group($p<0.05$). When the kilograms (KG) and BIA measurements of the patients were examined, a decrease was observed in both groups in terms of overhydration, extracellular fluid, OH/ECW ratio, total body water, E/I ratio, and entry and exit values($p<0.05$). When the biochemistry parameters of the patients were examined, there were differences in the input and output values of the NA, K and GFR variables in both groups($p<0.05$). In addition, differences were observed in albumin values in patients receiving diuretic therapy, and in urea, creatinine and uric acid variables in patients receiving ultrafiltration therapy($p<0.05$). In the differences obtained from the input and output values of the variables in the biochemistry parameters, a higher increase was observed in the creatinine and calcium variables in the ultrafiltration group($p<0.05$). In the results obtained, NYHA class and NTproBNP values were found to be statistically significantly higher in the deceased patient group($p<0.05$). As a result of univariate logistic regression analysis to evaluate the factors associated with mortality, NTproBNP, NYHA class, creatinine value and PABS variables were found to be associated with mortality. The independent variables that were significant in the univariate logistic regression analysis and the results obtained in the multivariate logistic regression analysis showed a significant relationship between NYHA class and PABS level ($p<0.05$).

Conclusion: Type 2 CRS is still a disease that requires frequent hospitalization and has a poor prognosis. Reducing the volume load in patients may improve clinical, laboratory and echocardiographic findings. Volume load can be reduced with diuretic or UF therapy. UF is considered a more appropriate approach in

patients with diuretic resistance. NYHA functional class and NTproBNP value are mortality-related independent variables.

Keywords: Type 2 CRS syndrome, volume load, clinical results



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kardiyorenal Sendrom.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3.Epidemiyoloji.....	3
2.1.4.Sınıflandırma.....	4
2.1.5 Patofizyoloji.....	6
2.1.6. KRS Oluşumunu Kolaylaştıran ve KRS yi Progrese Eden Faktörler.....	12
2.1.7. KRS’de Tedavi Seçenekleri.....	13
3. MATERYAL VE METOT.....	36
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi.....	36
3.2. Çalışma protokolü.....	39
3.3 Değerlendirme ve izlem.....	40
3.4.İstatiksel Analiz.....	40

4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	70
7. KAYNAKLAR.....	71
8. ÖZGEÇMİŞ.....	84



SİMGELER VE KISALTMALAR

A1 : Adenozin-1

AB : Albumin

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

ACEi : Angiotensin converting enzyme inhibitör

ADH : Antidiüretik Hormon

ADHERE : The Acute Decompensated Heart Failure National Registry

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

AF : Atrial Fibrilasyon

ANP : Atrial natriüretik peptid

APD : Aletli Periton Dializi

ARB : Angiotensin receptor blockers

ARNI : Anjiotensin Reseptor Neprilisin İnhibitorü

AT II : Anjiotensin-II

AVOID-HF : Aquapheresis vs Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure

BB : Beta Bloker

BNP : B tipi natriüretik peptid

CA : Kalsiyum

CANVAS : Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

CARRESS-HF : Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure

CUORE : Konjestif Kalp Yetmezliği için Sürekli Ultrafiltrasyon

CVP : Central venous pressure

DM : Diyabetes Mellitus

DOSE : Diuretic Optimization Strategies Evaluation

ECW : Extracellular Water

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO : Ekokardiyografi

EPO : Eritropoetin

ESC : European Society of Cardiology

ESCAPE : Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness

EVEREST : Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan

GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HB : Hemoglobin

HCT : Hematokrit

HDL : High Density Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

ICW : Intracellular Water

IL-6 : İnterlökin-6

K : Potasyum

KBH : Kronik Böbrek Hasarı

KKB : Kalsiyum Kanal Bloker

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KRS : Kardiyorenal sendrom

LAV : Left atrium volüme

LDL : Low Density Lipoprotein

MI : Mıyokard enfarktüsü

Mmol : Milimol

MRA : Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

MY : Mitral Yetmezlik

NA : Sodyum

NGAL : Nötrofil-Jelatinaz İlişkili Lipokalin

NO : Nitrik Oksit

NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

OH : Overhydration

PABS : pulmoner arter basıncı

PARADIGM-HF : Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure

PD : Periton diyalizi

PTÖ : Pretibial Ödem

RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

RALES : Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması

ROPA-DOP : Diuretics and Dopamine in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

RAPID-CHF : The Relief for Acutely Fluid Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure

REVIVE II : Randomized Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy

ROM : Reaktif oksijen Mediatörleri

ROPA-DOP : Diuretics and Dopamine in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

ROSE-AHF : Renal Optimization Strategies Evaluation-Acute Heart Failure

Rz : Rezistans

SAPD : Sürekli ayaktan Periton Dializi

SGLT : Sodyum-glukoz kotransporter

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

TBW : Total Body Water

TİT : Tam İdrar Tetkiki

TNF-a : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TY : Triküspit Yetmezlik

UF : Ultrafiltrasyon

UNLOAD : Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure

V2 : Vazopressin-2

VCI : Vena kava inferior

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Xc : Reaktans

TABLÖLAR

Tablo 1. Kardiyorenal Sendrom sınıflandırması.....	6
Tablo 2. Diüretik direncinin nedenleri ve yönetim stratejileri.....	26
Tablo 3. Loop diüretikleri ve izole ultrafiltrasyonun farklı özellikleri.....	31
Tablo 4. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	42
Tablo 5. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakaların Hastanede Yattığı Gün Sayısı ve İki Ayda Yeniden Başvuru Sayısının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 6. Biyokimya, hemogram, TİT ve diğer laboratuvar bulguları.....	45
Tablo 7. DM Olan ve Olmayan Vakaların OH Giriş ve OH/ECW Oranının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 8. Klinik takip Sonuçları.....	47
Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası Diüretik ve Ultrafiltrasyon grubunda EKO Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 10. EKO parametrelerindeki tedavi öncesi ve sonrası farkın Diüretik ve Ultrafiltrasyon grubunda karşılaştırılması.....	50
Tablo 11. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda KG ve BIA parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 12. KG ve BIA Farklılıklarının Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda Karşılaştırılması.....	52
Tablo 13. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda HB, HCT ve Platelet Değişkenlerinin Giriş ve Çıkış Değerlerinin Karşılaştırılması.....	53

Tablo 14. HB, HCT ve Platelet Farklılıklarının Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda Karşılaştırılması.....53

Tablo 15. Lasix ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda ÜRE, CRE, NA, K, CA, AB, Ürikasit ve GFR Değişkenlerinin Giriş ve Çıkış Değerlerinin Karşılaştırılması.....54

Tablo 16. ÜRE, CRE, NA, K, CA, AB, Ürikasit ve GFR Farklılıklarının Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda Karşılaştırılması.....55

Tablo 17. Eksitus Olan ve Olmayan Vakalarda NYHA, EF Giriş, LAV Giriş, AF, kalp hızı, NTPROBNP, HB Giriş, CRE Giriş, GFR Giriş, NA Giriş, ve OH Giriş Değerlerinin Karşılaştırılması.....57

Tablo 18. Mortalite ile İlişki Faktörler.....58

ŞEKİLLER

Şekil 1. KRS patofizyolojisinde etkili temel mekanizmalar	11
Şekil 2. Tip 2 KRS patofizyolojisinde etkili mekanizmalar	12
Şekil 3. Kalp yetmezliği ve böbrek hasarı arasındaki ilişki	12
Şekil 4. Tip 2 KRS’de patofizyolojik etkileşimler	12
Şekil 5. SGLT-2 inhibisyonunun kardiyorenal etkileri	22
Şekil 6. KY olan hastalarda diüretik yanıtınlığının mekanizmaları	25
Şekil 7. Kardiyorenal sendromlu volüm yükü olan hastaya yaklaşım	28
Şekil 8. UF'nin böbrek fonksiyonu ve böbrekle ilgili diğer parametreler üzerindeki etkisi için önerilen mekanizmalar	30
Şekil 9. UF ve diüretik tedavisi alan hastaların oranı	41
Şekil 10. Diüretik ve UF grubunda tedavi sonrası EKO verilerindeki değişim	54
Şekil 11. Diüretik ve UF grubunda tedavi sonrası KG, OH, TBW değişimi	56
Şekil 12. Diüretik ve UF grubunda tedavi sonrası üre, CRE, GFH değişimi	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

KRS hastalarında, konjestif kalp yetmezliği (KKY) tedavisinde kullanılan renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokajı yapan ilaçlar, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, beta blokerler, diüretikler, digoksin gibi pek çok ilaç kullanılmaktadır. KRS hastalarında tedavinin en önemli basamağı ise sıvı dengesinin sağlanmasıdır. Diüretikler konjesyonu azaltmak için kullanılan ana tedavilerden biridir. Ancak çeşitli mekanizmalarla kalp yetersizliğinin ilerleyen dönemlerinde diüretik direnci gelişir ve bu hastalarda konjesyonu kontrol etmek daha zordur(5).

Diüretik tedavisine dirençli veya elektrolit dengesizliği gelişen hastalarda övoleminin sağlanması için bir diğer tedavi seçeneği, suyun ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin yarı geçirgen bir membran aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan ultrafiltrasyon (UF) tedavisidir. UF tedavisi diüretiklerden daha fazla sodyum uzaklaştırılmasını sağlar ve diüretiklere göre daha az nörohumoral aktivasyona yol açmaktadır. Diüretik cevabında düzelme sağlar.

Bunun yanında UF, proinflatuvar ve vazokonstrüktör bazı ajanların da uzaklaştırılmasını sağlayarak kardiyak ve renal fonksiyonları iyileştirebilir(6,7).

Ekstrakorporeal UF ve peritoneal UF olmak üzere iki çeşit UF vardır. Ekstrakorporeal UF tedavisinde hidrostatik basınç farkından yararlanılırken, peritoneal UF’de osmotik basınç farkı oluşturularak ultrafiltrasyon sağlanır. Ekstrakorporeal UF, vücuttan hızlı bir şekilde sıvı uzaklaştırılmasını sağlar, bu nedenle hemodinamide dengesizliklere yol açarak nörohumoral aktivasyonu tekrar artırabilir. Hasta bu tedaviyi hastanede alır. Peritoneal UF ise günlük olarak evde uygulanır. Düzenli ve sürekli bir solüt klirensi sağlar. Yavaş ve sürekli bir şekilde sıvı uzaklaştırıldığından hemodinami bozulmaz ve nörohumoral denge korunur. Rezidüel renal fonksiyonları korur. Periton diyaliz (PD) solüsyonlarında potasyum bulunmadığından daha iyi potasyum kontrolü sağlanır. Bunun yanında, PD ile doğrudan asit boşaltılarak karın içi basıncın azalmasıyla, kalbin ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi ve diüretik yanıtının artması sağlanabilir(8,9).

Bu  alışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Kardiyoloji Kliniğinde takip edilen Tip 2 kardiyorenal sendrom tanısı olan ve volüm yükü olan hastalara diüretik veya ultrafiltrasyon tedavisi uygulandı. Hastaların ekokardiyografik bulguları, bioempedans elektrik analiz sonuçları, hemogram ve biokimya parametreleri, idrar tetkiği hastane yatış sırasında ve taburculuk öncesinde bakıldı. Bu tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyorenal Sendrom

2.1.1. Tanım

KRS, kalp ve böbrekte karmaşık patofizyolojik bozukluklar nedeniyle bir organda ortaya çıkan akut veya kronik fonksiyon bozukluğunun, diğer organda akut veya kronik fonksiyon bozukluğuna neden olmasıdır(10).

2.1.2 Tarihçe

Kalp ve böbreğin birbiri ile etkileşim içinde olan organlar olduğu uzun zamandır bilinmekle birlikte bu etkileşime bir isim verilmesi ve bu etkileşim için resmi bir sınıflandırma ortaya konması yakın dönemde olmuştur. Kardiyorenal Sendrom (KRS) terimi ilk kez 1951 yılında Ledoux(11) tarafından kullanılmıştır. 1997 de Martin ve Schrier(12) KRS patogenezinde tuz ve su tutmanın yanında nörohormonal etkinin de olduğundan bahsetmiş ve ilerleyen yıllarda bu yöndeki görüşler artmıştır. 2000’li yıllara kadar KRS ile ilgili daha az sayıda çalışma varken, sonrasında bu alandaki çalışmalar artış göstermiştir.

Şu an kullanımda olan KRS tanım ve sınıflandırması İtalyan Nefrolog Claudio Ronco önderliğindeki Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acut Dialysis Quality Initiative, ADQI) uzlaşma grubu tarafından 2008 yılında yapılmıştır(10)

2.1.3.Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30-60’ında GFH (glomerüler filtrasyon hızı) <60 ml/dk/1.73m²’in altındadır(13–17). 16 çalışmanın gözden geçirildiği bir çalışmada; 80.000’den fazla kalp yetmezliği olan hasta incelenmiş ve bu hastalarının %29’unda orta-ileri böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir(13).

ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry) çalışmasında 100.000’den fazla hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliği hastası incelenmiş ve yaklaşık %30’unda kronik böbrek hastalığı tespit edilmiştir(16). Bu hastaların %9’unda normal GFH (GFH>90 ml/dk/1,73 m²) değerleri saptanmış(17).

2.1.4.Sınıflandırma

KRS, 2008 yılında ADQI konsensusunda alınan ortak karar ile 5 alt tipe ayrılmıştır(10)(Tablo 1). Bu tiplendirme, disfonksiyonu daha erken gelişen organa göre ve hastalığın akut veya kronik olmasına göre yapılmaktadır. Bununla beraber, organlarda ortaya çıkan hasar ile klinik bulguların ortaya çıkma zamanı farklılık gösterebilir. Bu nedenle KRS tipini belirlemek bazen güç olabilmektedir. En doğru tanımlama için, yalnızca zamanlamaya değil hangi organa ait problemlerin baskın olduğuna da bakmak, doğru bir yaklaşım olacaktır(18). Tüm KRS tipleri artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu alt tipleri ve patofizyolojilerini anlamak, risk faktörlerini modifiye etme, hastalığı yönetme, tedavi stratejileri geliştirme ve gelecekteki klinik çalışmaları yönlendirme açısından önemlidir(19). Ancak hastalığın seyri sırasında hastaların KRS'nin alt tipleri arasında geçiş gösterebileceği de bilinmelidir(10,20).

Tip 1 KRS (Akut KRS)

Akut dekompanse kalp yetmezliğine bağlı akut böbrek hasarı gelişmesidir. Akut dekompanse kalp yetmezliğine ile hastaneye yatan hastaların %27-40'ında Tip 1 KRS görülmektedir(20). Akut koroner sendromlu hastada koroner anjiyografi sırasında verilen kontrast maddeye bağlı böbreklerde vazokonstriksiyon ve tübüllerde hasar gelişerek Tip 1 KRS oluşabilir. Ayrıca bypass cerrahisi sırasında, ekstrakorporeal dolaşımın kullanılması ile renal kanlanmanın azalması Tip 1 KRS'ye yol açabilir(21). Akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda serum kreatininde 0,3 mg/dl'den fazla artış olması hastane başvuruları ve mortalitede artış ile ilişkilidir(22).

Tip 2 KRS (Kronik KRS)

Kalpdeki kronik disfonksiyonun neden olduğu ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğudur. Kronik kalp yetmezliği olan hastaların %45-63'ünde kronik böbrek hasarı vardır(17,23,24). Bu hastalarda tip 2 KRS prevalansı %25'tir(25). Kronik sol ventrikül disfonksiyonu sonucu kronik böbrek hasarının ilerlemesi tip 2 KRS'ye örnek olarak verilebilir(26). KKY ile KBH (Kronik Böbrek Hasarı) sık olarak birlikte görülür, bu hastalarda hangi patolojinin daha erken geliştiğini söylemek,

dolayısıyla tip 2 KRS'yi tip 4 KRS'den ayırt etmek mümkün olmayabilir. Böyle durumların 'tip 2/4 KRS' olarak adlandırılması önerilmektedir(27).

Tip 3 KRS (Akut Renokardiyak Sendrom)

Renal fonksiyonlardaki akut bir bozukluğun, kardiyak fonksiyonlarda akut bir bozulmaya sebep olmasıdır. Akut tübüler nekroz, akut glomerulonefrit veya akut böbrek yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda gelişen akut kalp yetmezliği, aritmi veya akut koroner sendrom gelişmesi tip 3 KRS'ye örnektir. Tip 3 KRS'nin prevelans ve insidansı net olarak bilinmemekle birlikte Tip 1 KRS'den daha nadir görülür. Ancak bu, Tip 3 KRS ile ilgili sistematik çalışmaların az olmasına bağlı olabilir(18).

Tip 4 KRS (Kronik Renokardiyak Sendrom)

Kronik böbrek hastalığı'nın yol açtığı kardiyak disfonksiyon (sol ventrikül yetmezliği veya diyastolik KY) ile karakterizedir(28). Kronik böbrek hastalığı; otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı veya glomerüler hastalık zemininde gelişmiş olabilir. Bu hastalarda zamanla ventrikülerde hipertrofi, diyastolik disfonksiyon veya myokard enfarktüsü sonucu kardiyak fonksiyonlarda bozulma meydana gelebilir. KBH kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür(29). KBH olan hastalardaki olumsuz kadiyak sonuçlar, KBH'nın ciddiyeti ile koreledir(28). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ölümlerin yaklaşık %50'si kardiyak nedenlerle gerçekleşmektedir(30).

Tip 5 KRS (Sekonder KRS)

Sistemik bir hastalığa bağlı kalp ve böbrek fonksiyonlarının birlikte bozulmasıdır. En sık sebebi sepsis olarak gösterilmektedir. Bağ dokusu hastalıkları, enfeksiyonlar, toksinler, ilaçlar akut tip 5 KRS yapar. Hipertansiyon (HT), kronik karaciğer hastalığı, multipl myelom, diyabetes mellitus (DM) ve sistemik amiloidoz, kronik tip 5 KRS yapar. Ayrıca sistemik lupus eritematozuse bağlı akut ve kronik tip 5 KRS görülebilir(31).

Tablo 1. Kardiyorenal Sendrom sınıflandırması

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

2.1.5. Patofizyoloji

Akut KY ve agresif diürez durumunda yükselen serum kreatininin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle kötüleşen böbrek fonksiyonu patolojik böbrek hasarını doğru bir şekilde yansıtmayan yükselen kreatinine bağlıdır. Kötüleşen böbrek fonksiyonu, akut böbrek hasarı ile aynı anlama gelmemektedir(32).

KY olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında azalmaya çeşitli faktörler katkıda bulunabilir. Değerlendirilen başlıca mekanizmalar arasında nörohumoral adaptasyonlar, azalmış renal perfüzyon, artmış renal venöz basınç, intraabdominal basınç artışı ve sağ ventrikül disfonksiyonu yer alır. Ayrıca hipotansiyon, kardiyak output (CO) azalması ve buna bağlı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sistemin hiperaktivasyonu da altta yatan diğer mekanizmalardır(33,34).

KRS oluşumunda etkili olduğu düşünülen faktörler ve mekanizmalar şöyledir:

Renal venöz basınç artması, Sağ ventrikül disfonksiyonu: Sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı oluşan sistemik konjesyon, EF'den bağımsız olarak böbrek üzerinde negatif etkilidir. Yapılan çalışmalarda santral venöz basınç ve sağ atriyum basıncının yüksek olması renal fonksiyon kaybıyla ilişkili bulunmuştur.

Mekanizması net bir şekilde açıklanamasa da damar endotel hasarına bağlı salınan sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir. Sistemik konjesyonun azaltılması ile renal fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir. İntrarenal ve sistemik anjiotensin-II (AT II) artışı, damarlara dıştan kompresyon veya artan santral venöz basınç, renal venöz basıncın artmasına neden olur. Renal venöz basınç artması ile renal kan akımını azalır ve üre atılımı azalır(9,35,36). Renal venöz basıncın yüksek olması, triküspit yetmezliğine neden olur. Triküspit yetersizliği kalp hastalarında renal disfonksiyon gelişimine katkı sağlar. Triküspit yetersizliğinin şiddeti ile GFH arasında korelasyon vardır(37). Santral ven basıncının yükselmesi sonucu renal vende konjesyon, tubuler kollaps gelişir. Tubüller kollaps gelişmesi ile RAAS uyarılır, daha fazla sodyum ve su tutulur. Böylece sistemik konjesyon daha da artarak bir kısır döngü meydana gelir(38).

RAAS Aktivasyonu: KY de kardiyak output ve ortalama arterial basınç azalır. Buna bağlı olarak renal perfüzyon basıncı azalır ve makula densaya ulaşan sodyum miktarı azalır. Tübüloglomeruler feedback mekanizmasının etkisiyle jukstaglomeruler aparattan renin salınır ve afferent arteriolde vazodilatasyon oluşur. Renin salınımı ile başlayan RAAS aktivasyonu sonucu anjiotensin 2 (AT II) oluşur (39). AT II sistemik vazokonstriksiyon yaparak vasküler direnci artırır. Miyokard hücreleri üzerindeki doğrudan etkisiyle miyokard hipertrofisine katkıda bulunur, apoptozisi uyarır. Reaktif oksijen radikalleri oluşumunu artırır(40,41). Ayrıca AT II, aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron, distal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonunu artırarak su retansiyonuna yol açar. Ayrıca TGF-beta ve fibronektin artışına yol açarak glomerüler fibrozise neden olur(21,42) .

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu: Kardiyak outputun azalmasına yanıt olarak aorta ve aortik arkta bulunan baroreseptörler uyarılır, böylece sempatik sinir sistemi aktive olur. Sistemik vazokonstriksiyon meydana gelir. Ayrıca miyokard üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etki oluşur. Bunlar, başlangıçta kardiyak outputun sürdürülüp hayati organların korunmasını sağlar. Ancak aktivasyonun devamlı hale gelmesi ile kardiyak beta reseptör sayısı ve duyarlılığı azalır. Kardiyomiyozit apoptozu, hipertrofisi, fokal miyokard nekrozu, yeni vasküler oluşumlar meydana gelir. Bunların etkisi ile KRS gelişme süreci tetiklenir(38,43,44).

Endotelin: AT II uyarısı ile salınan, güçlü bir profibrotik, proinflamatuvar, vazokonstrüktör peptiddir. Miyokard hücrelerinde hipertrofi oluşumuna neden olur. Sistemik vazokonstrüksiyon yapar. AT II, aldosteron ve noradrenalinin etkilerini potansiyelize eder(45).

Antidiüretik Hormon (ADH): Efektif sistemik arterial basıncın azalmasına cevap olarak arka hipofizden salınır. ADH, V2 (vazopresin) reseptörü üzerinden toplayıcı kanallarda serbest su emilimini artırır. V1a reseptörü üzerinden de arteriyel ve venöz vazokonstrüksiyon yapar. Bunların sonucunda kardiyak afterload ve preloadu artırır(39,46).

İnflamasyonun tetiklenmesi ve sitokin aktivasyonu: Bazı sitokinler miyokard üzerinde depresör etkisi ile KY'nin gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlar. KKY ve KBH inflamatuvar süreçlerdir. Atrial natriüretik peptid (ANP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1'in miyokardta apoptozu indüklediği ve negatif inotropik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir(47). Bu sitokinler, aynı zamanda böbrekte apoptozisi uyarır. Sonuçta renal fonksiyon kaybı ve kronik böbrek hasarı gelişir(1). Sitokinler, direk veya indirekt yollarla miyokard hücrelerinin kontraktilitesini baskılar ve negatif inotropik oluşturur. EF'nun azalmasının bir başka sebebi de bu olabilir.(48,49). Kalp yetmezliğinde meydana gelen RAAS ve sempatik sistem aktivasyonu, ADH'nin yükselmesi ve sistemik inflamasyon, böbrekte tubulointerstisyel fibrozis ve beraberinde fokal veya segmental glomeruloskleroz yapar(19).

İntraabdominal Basınç Artışı: Asit, interstisyel ödem, visseral ödem abdominal basınç artışına yol açabilir. İntraabdominal basınç artması, renal damarlara bası yapar ve renal perfüzyonu bozabilir. İntraabdominal basınç azaltıldığında renal fonksiyonlarda iyileşme meydana gelir(9,50).

Anormal Endotel Aktivasyonu: Kardiyak ve renal disfonksiyon sonucu gelişen venöz konjesyon, endotel hücrelerinin mekanik olarak gerilmesine neden olur. Bu biyomekanik stres, endotelden prooksidan ve proinflamatuvar sitokin salınımı yaparak vazokonstriksiyona yol açar. Sonuçta, KRS' nin progresyonunu hızlandırır(51).

Adenozin: KY hastalarında adenozin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir(52). A1 (Adenozin) reseptörleri ile volüm durumunu düzenler. Renin salınımını uyarır.

Adenozin, afferent glomeruler vazokonstruksiyona neden olan tübüloglomeruler feedback mekanizmasının bir parçasıdır. Afferent glomerüler vazokonstrüksiyonun sonucu, GFH'de azalmaya yol açar. Ayrıca adenozin yüksek miktarda salındığında nitrik oksit (NO) gibi lokal vazodilatatörlerin üretimini inhibe eder(53). Adenosinin KY'de renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. Ayrıca diüretik direncinin önemli bir sebebidir(54).

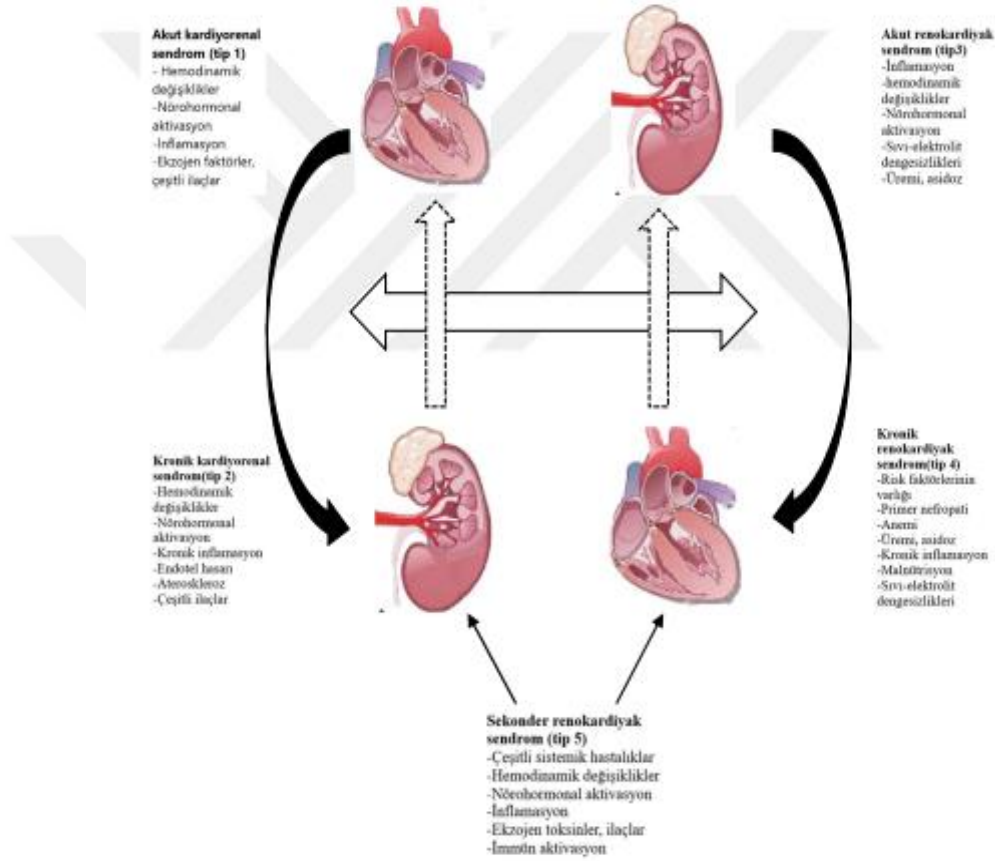
Oksidatif Stres: Fizyolojik olarak NO ve reaktif oksijen mediatörleri arasında bir denge vardır. KRS'de reaktif oksijen mediatörleri üretimi artar ve bu denge bozulur. Sonuçta antioksidan etki azalır ve oksidatif stres oluşur. Bu oksidatif stres, proinflatuar sitokinlerin üretim ve aktivasyonunu artırarak inflamatuvar süreçte katkıda bulunur. Ateroskleroz gelişimi hızlanır ve trombotik komplikasyonların gelişimine neden olabilir(38). Oksidatif stres ve inflamasyon sonucunda, hücresel disfonksiyon, doku hasarı ve organ yetmezliği birbirini takip eden süreçlerdir(18).

Epigenetik Modifikasyonlar: Epigenetik kalıtım, çok hücreli organizmalarda hücre tipleri arasındaki fenotipik farklılıklardan sorumludur. Böbrek ve kalp hastalığının fizyopatolojisi incelendiğinde özellikle histon modifiye edici enzimler düzeyinde epigenetik modifikasyonlar meydana gelir. Bu modifikasyonların inflamasyonda ve KRS progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir(55).

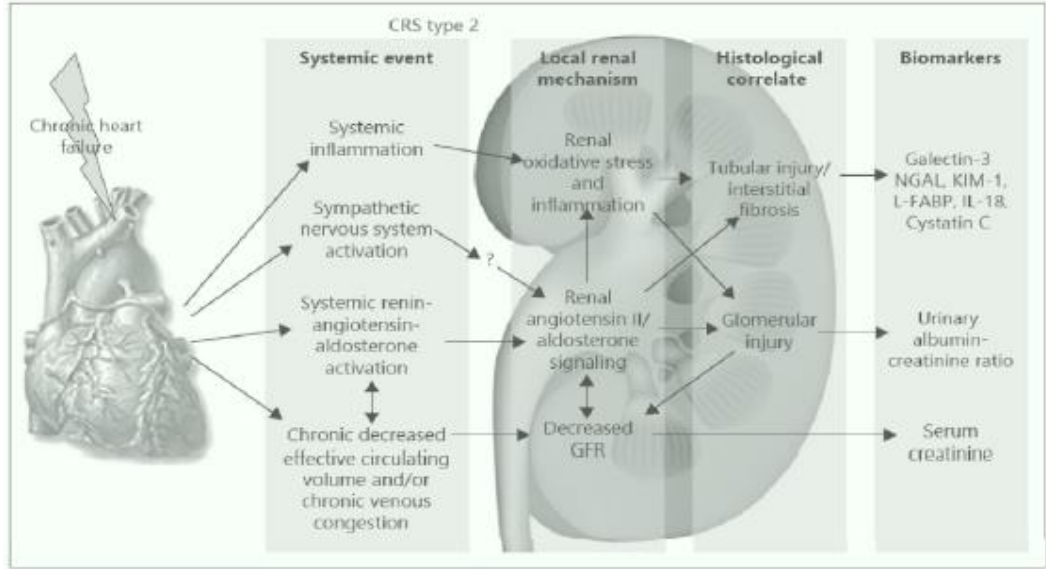
Hipotalamik Pituiter Stres Reaksiyonu: Kalp ve böbrek hastalarında, özellikle akut dönemlerinde, hemodinamik dengenin bozulmasıyla hipotalamopituiter aks devreye girer. Bunun sonucunda stres hormonları olan kortizol ve ADH düzeyleri artar ve bununla beraber sitokin salınımını meydana gelir. Bu da sodyum, su dengesinin bozulmasına yol açar(18).

Kontrregülatuar Mekanizmaların Yetersizliği: Kalpte duvar gerilimi artınca miyokard hücreleri yüksek miktarda natriüretik peptidler üretir. Bu peptidler natriürez, diürez ve vazodilatasyon meydana getirerek duvar gerilimini azaltmaya çalışırlar. Ayrıca iskeminin kendisi de natriüretik peptid üretiminde rol alan bir uyarıcıdır. Natriüretik peptidler, tübül ve glomerüldeki reseptörlerine bağlanarak siklik guanozin monofosfatı aktive eder ve sodyum geri emilimini azaltırlar. Ancak bu kontrregülatuar mekanizma tip 1 KRS'de yetersiz kalmaktadır. B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyi yükselmesine rağmen hastalar klinik olarak kötüleşmeye devam

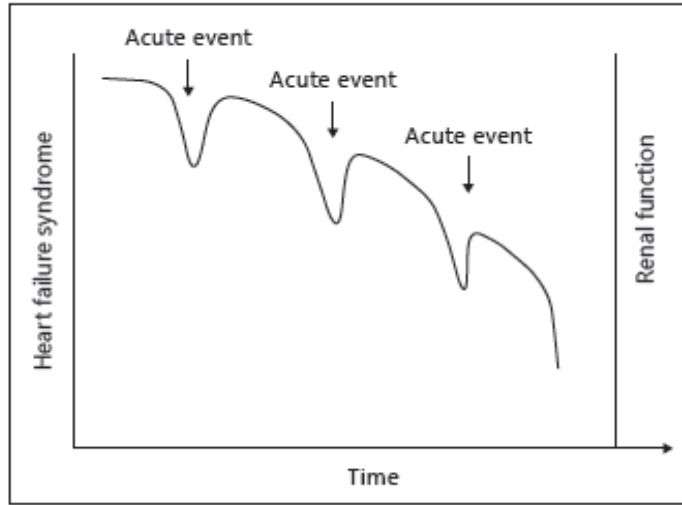
eder ve oligüri meydana gelir. Diğer taraftan böbrekler de hücre hasarı azaltmak için Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) veya siderokalin gibi kontregülatuar proteinler üretirler. Ancak bu mekanizmalar da KRS’de yetersiz kalmaktadır(1).



Şekil 1. Kardiyorenal sendrom patofizyolojisinde etkili temel mekanizmalar

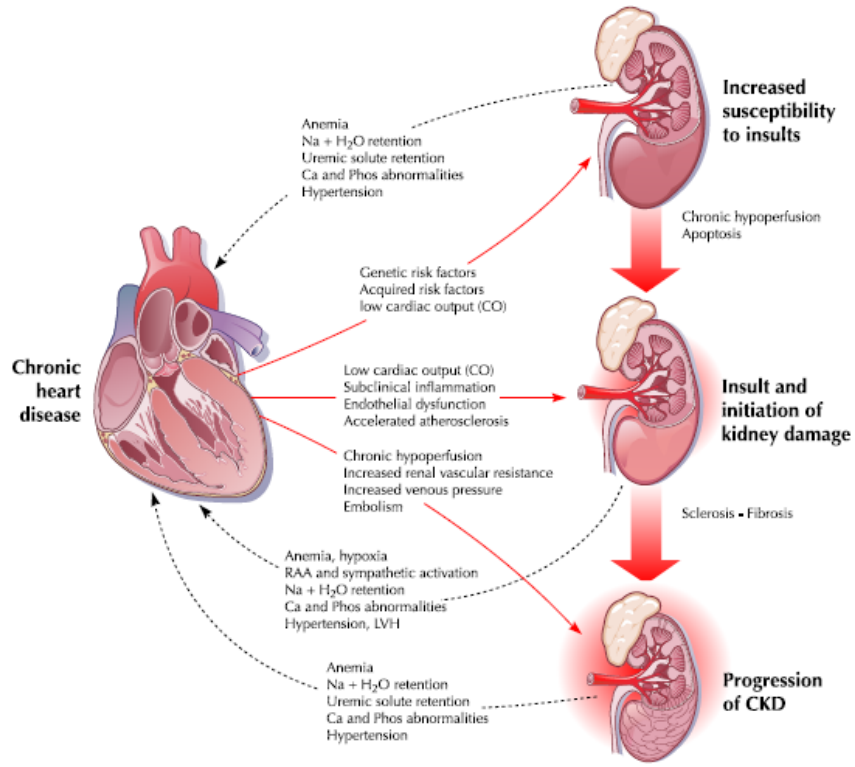


Şekil 2. Tip 2 Kardiyorenal sendrom patofizyolojisinde etkili mekanizmalar



Şekil 3. Kalp yetmezliği ve böbrek hasarı arasındaki ilişki

Tekrarlayan akut olaylar (dekompanse KY ve/veya akut böbrek hasarı) Kronik kalp ve böbrek hastalığının ilerlemesine neden olabilir.



Şekil 4. Tip 2 kardiyorenal sendromda kalp ve böbrek arasındaki patofizyolojik etkileşimler

2.1.6. KRS Oluşumunu Kolaylaştıran ve KRS yi Progrese Eden Faktörler

Hipertansiyon: Doğrudan kardiyak ve renal hasar yapar. Beraberinde nörohumoral aktivasyonu artırır. Dekompanse KY hastalarında böbrek yetmezliğinin artmasına neden olur(56).

Obezite ve Metabolik Sendrom:, Obezitenin glomerul hasarına ve KRS'ye (özellikle de tip 2 ve tip 4 KRS'ye) yol açtığı bilinmektedir. Adipositler, hem böbrek hem de kardiyak hastalığın ilerlemesinde rol oynayan IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinleri salgırlar(57).

Eritropoietin (EPO) ve Anemi: KBH ve KY olan kişilerde anemi sık görülür. Anemi, proinflatuar sitokin artışına ve anormal renal oksidatif durum oluşmasına katkıda bulunabilir. Hemoglobin bir antioksidandır. Anemi, eritropoetin artışına neden olmasına rağmen, KRS'li hastalarda EPO düzeyi azalmıştır. Sonuçta, anemi ve azalmış EPO düzeyi, KRS'ye neden olan bir başka faktördür(58).

Radyolojik ve Cerrahi Prosedürler: KKY hastalarında radyolojik işlemler sonrası gelişen kontrast nefropatisi veya cerrahi işlemlere bağlı hemodinamik stres akut böbrek hasarı gelişimini tetikleyebilir(1).

İlaçlar: KRS patogeneğinde rol alan çeşitli yollar üzerinde etkili olarak KRS gelişimine katkıda bulunabilir. İnotropik ilaçlar nörohormonal aktivasyonu artırabilir. Yüksek doz diüretik kullanımı hipovolemi yapar. İntravenöz vazodilatatör ilaçlarda hipotansiyona neden olarak renal perfüzyonu azaltabilirler(59).

Diyabetes Mellitus: Birçok mekanizma ile glomerüler disfonksiyona katkıda bulunur. Fonksiyonel filtrasyon ünitelerinin kaybına yol açar ve böylece KBH'nin ilerlemesine katkıda bulunur(60).

Barsaklar ve Endotoksemi: KRS'li hastalarda, barsak perfüzyonu azalır. Venöz konjesyona bağlı barsak duvarı geçirgenliği artar. Bakteriyel endotoksinler sistemik dolaşıma geçer ve sitokin aktivasyonu, miyosit disfonksiyonuna yol açarak kalp yetmezliğinin progresyonuna sebep olur(61,62).

2.1.7. KRS'de Tedavi Seçenekleri

Tedavi hastanın bireysel özelliklerine göre planlanmalı, ilaç yan etkilerine dikkat edilmeli, gereğinde kombine tedaviler kullanılmalıdır. Hastanın volüm durumu ve tedaviye verdiği klinik yanıt yakından takip edilerek tedavisi düzenlenmelidir.

RAAS Blokajı Yapan İlaçlar

RAAS blokerleri olarak bilinen ACEi/ARB (angiotensin converting enzyme inhibitör/Angiotensin receptor blockers) grubu ilaçlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılır. Renoprotektif etkilerinin yanında sol ventrikül remodellingini düzenler. KY'ne bağlı semptomları düzeltir, hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltır(63). KBH hastalarında kan basıncı regülasyonundan bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozisi azalttıkları kanıtlanmıştır(64).

ACEi/ARB'nin böbreklerde başlangıç etkisi, efferent arteriyolu dilate ederek glomerüler filtrasyon basıncını azaltmaktır. Glomeruler filtrasyon basıncı yükselmesi proteinüriyi ve glomerüler hasarı artırır. Bu basıncın azalması istenen bir etkidir. Öte yandan, glomerüler filtrasyon basıncının azaltılması, GFH'de azalmaya neden olur ve böbrek yetmezliği gelişmesine sebep olabilir. Bu yüzden, ACEi/ARB kullanan

hastalarda böbrek fonksiyonunun yakın takibi gerekmektedir. Glomerüler filtrasyon basıncının azalması ve renal perfüzyonun artması sonucu renoprotektif etki doğar(65). KRS hastalarında renal kan akımının düzelmesi, hipoksinin neden olduğu tübüler hasarı azaltır. ACEi/ARB alanlarda kreatinin seviyesi, 2 ay içinde stabilize olması veya %30'a kadar bir artış olması böbrek fonksiyonunun uzun süreli korunması ile ilişkilidir(66). Kreatinin düzeylerinin %30'dan fazla artması durumunda hipotansiyon, dehidratasyon veya renal vasküler hastalıktan şüphelenilmelidir(67).

RAAS blokerleri KRS patogenezindeki nörohormonal aktivasyonu inhibe ederler. Böbrek kan akımı dehidratasyon, hipotansiyon ve nörohormonal aktivasyondan etkilenir. Hastalar, dehidratasyon veya diğer ciddi hastalıklar yaşadığı zamanlarda tedaviyi azaltmaları veya kesmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Daha sonra hekimi tarafından böbrek fonksiyonları düzeldiği zaman tedavinin tekrar başlatılması önerilmelidir(68).

ACEi böbrek tarafından elimine edilir. Evre 4 ve 5 KBH'li hastalarda ACEi dozunun yarıya indirilmesi ve diyaliz hastalarında iki günde bir verilmesi önerilir(69). ARB'ler temel olarak karaciğerde metabolize edilir ve doz ayarına gerek yoktur. Bunun yanında, bu iki ilacın böbrek hastalarındaki hemodinamik etkileri benzerdir(70). Bu iki ilacın beraber kullanılması hem böbrek hastalarında hem de kardiyovasküler hastalarda araştırılmış olup faydası bulunamamıştır. Advers olaylarda, yani daha fazla hiperkalemi izlenmiş. GFH'de daha fazla düşüş saptanmıştır(71).

KY hastalarında renal disfonksiyon nedeniyle ACEi kesilen hastaların mortalitesi, ilacın kesilmediği gruba göre belirgin olarak yüksektir(72). Bu nedenle dirençli hiperkalemi ve uzayan renal disfonksiyon olmadığı sürece bu ilaçlar kesilmemelidir. Bunun yanında ACEi'ne karşı intoleransı olan hastalarda renal arter stenozunun dışlanması gerekir. İlacın kesilmesine neden olabilecek renal disfonksiyon gelişmemesi için ACE inhibitörleri düşük dozda başlanılmalıdır. Dehidratasyondan ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaç kullanımından kaçınılmalıdır(73).

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri, semptomatik KY tedavisinde rehberlerinin önerdiği steroid mineralokortikoid reseptör antagonistleridir (MRA). Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (RALES), EF<%35 olan hastalarda düşük doz spironolaktonun tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(74). Daha sonra eplerenonun, KY ile komplike olmuş miyokard infarktüsü sonrasında sağkalımı artırdığı bulunmuştur(75). Hiperaldosteronizm böbreklerde inflamasyon ve fibroze katkıda bulunduğundan MRA'nın böbrek fonksiyonları da koruma potansiyeli vardır. KBH hastalarında, spironolaktonun mutlak yararının, GFH'si azalmış olan hastalarda daha fazla olacağı yönündedir. Bu nedenle, spironolakton ile tedavi edilen ileri KY hastalarında başlangıçtaki GFH düşüşünün belli bir düzeye kadar tolere edilmesi gerektiği yönündedir. Çünkü ilacın olumlu etkisi meydana geldikçe, böbrek fonksiyonlarının düzelebileceği yönde yorumlar mevcuttur(76). Temkinli yaklaşılarak GFH<30 ml/dk/1.73 m2 olan hastalarda eplerenon verilmemesi, Evre 4 ve 5 KBH'li hastalarda ise MRA dozunun yarıya indirilmesi veya diyaliz hastalarında iki günde bir verilerek tedaviye başlanması önerilir(69).

Finerenon, spironolaktona göre daha yüksek seçiciliğe ve eplerenona göre daha güçlü bağlanma afinitesine sahip yeni çıkan nonsteroidal MRA'dır. Ratlarda yapılan bir çalışmada finerenonun, kardiyak ve renal hipertrofiyi, B tipi natriüretik peptidi (BNP) ve proteinüriyi azaltma etkisi eplerenondan daha üstün bulunmuştur. İnsanlardaki faz 2a çalışmasında spironolakton ile karşılaştırılmış. Finerenon grubunda hiperkalemi ve GFH'deki düşüş gibi advers olayların spironolaktondan daha az olduğu bildirilmiş. Faz 2b çalışmasında ise eplerenon ile karşılaştırılmış. BNP'de düşüş saptanmış ancak bu düşüş eplerenon ile benzer bulunmuştur(77).

Sonuç olarak MRA, KRS tedavisinde faydalı ancak advers etki riski yüksek olan ilaç grubudur. GFH'si çok düşük olan hastalarda etkisi tam bilinmeyen ilaçlardır. Bu nedenle özellikle ACEi ile birlikte kullanılan hastalarda, diyabeti olanlarda ve ileri KBH'li hastalarda, advers etkiler açısından yakından takip gerekir.

Beta Blokerler

Beta blokerler sempatik sinir sistemini bloke etmede önemli bir role sahiptir. KY ve MI (Miyokard enfarktüsü) sonrası mortaliteyi azaltırlar. Bir çalışmada KBH'de

beta bloker kullanımının kardiyak riski azalttığı bulunmuştur(78). Bu ilaçların Tip 1 KRS de hemodinamik stabilizasyon sağlanıncaya kadar kullanılmamaları daha uygundur. Atenolol, satolol ve nadolol böbreklerden atıldığı için, renal fonksiyonları azalmış Tip 2 KRS hastalarında bu ilaçlardan kaçınmak gerekir. Stabil hastalarda ise düşük dozla başlayıp yakın takiple doz titre edilebilir. Ayrıca, KY olan hastalarda iskemik kalp hastalığını tedavi etmek, atriyal fibrilasyonda kalp atım hızını azaltmak için de beta blokerler kullanılabilir. Metoprolol, KBH'li hastalarda kullanılabilecek güvenli bir ilaçtır(79).

Renin İnhibitörleri (Aliskiren)

Aliskiren, bir renin inhibitörüdür. Aynı zamanda diüretikler, ACEi/ARB'ler ve onların kombinasyonlarından daha fazla kan basıncı düşürücü etki göstermiştir. Ancak mortaliteyi azaltmaz. Bir çalışmada, Aliskiren tedavisi kardiyorenal birleşik sonlanım noktasını iyileştirmemiş. Aliskiren ile plasebo karşılaştırmasında aliskiren kolunda daha fazla yan etki görülmüş. Örneğin hiperkalemi (%20,9'a karşı %17,5), hipotansiyon (%17,1'e karşı %12,65) ve böbrek fonksiyon bozukluğu (%16,6'ya karşı %12,1). Sonuç olarak hiperkalemi ve hipotansiyon insidansında artışa neden olmuştur. Bu nedenle HT, DM veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aliskiren ve ACEi/ARB tedavisi kombine edilmemelidir(80).

Natriüretik Peptidler (Nesiritid)

Nesiritid, rekombinant bir insan beyin natriüretik peptidi (BNP) olup orta düzeyde diüretik ve natriüretik etkileri mevcuttur. Arteriyel ve venöz vazodilatördür(17). Akut konjestif kalp yetmezliğinde nesiritid, plaseboya kıyasla 3 saatte nefes darlığında bir iyileşme sağlamış ve pulmoner kapiller kama basıncında bir azalma göstermiş(81). Nesiritid ile tedavi sonrası 6.saat ve 24.saatte dispnede azalma görülmüş ama anlamlı bulunmamış, bileşik sonlanım noktası üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiş (KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış veya 30 gün içinde ölüm)(82). Hipotansiyonda önemli bir artış olduğu izlenmiştir(83). ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation-Acute Heart Failure) çalışmasında KKY ve böbrek fonksiyon bozukluğu (GFH 15-60 mL/dk/1.73m²) olan hastalarda standart diüretik tedaviye ek olarak düşük dozda (0,005 mcg/kg/dk) nesiritid ve 72 saat boyunca düşük doz dopamin (2 mcg/kg/dk) verilen hastalar ile plasebo

karşılaştırılmış. Nesiritid ile tedavi edilen hastalarda hipotansiyon daha çok görülmüş. Birincil sonlanım noktası 72 saatlik idrar hacmi (konjesyon son noktası) ve 72.saat kadar serum sistatin C'deki değişiklik incelenmiş. Dekonjesyonda ve böbrek fonksiyonunu korumada ne dopamin ne de düşük doz nesiritid faydalı görülmemiş. Akut dekompanse KY'li ve hipotansiyonu olmayan hastalarda nesiritid akut dispneyi hafifletmek için bir seçenek olabilir(84).

İnotropik Ajanlar

KRS'de pozitif inotropik ajanların (dopamin, dobutamin, milrinon ve levosimendan) kullanımı tartışmalıdır. Bu ilaçlar, kardiyak outputu ve renal kan akımını artırır, sağ ventrikül outputunu iyileştirir ve sistemik konjesyonu azaltırlar. Bu etkileri ile renal perfüzyonu ve diüretiklere yanıtı iyileştirebilir. Kısa süreli ve yakın takip altında verilmelidirler(84). Bu ajanlar, ciddi kardiyak output düşüklüğü olan ve ciddi hipotansiyondan dolayı vazodilatör ajanların verilemediği kardiyojenik şok tedavisinde, özellikle diüretik direncinin üstesinden gelinemediği durumlarda organ perfüzyonunu sağlamak için verilebilirler(85).

Levosimendan, 10 yıldan fazladır akut dekompanse KY tedavisinde kullanılan vazodilatör etkiye sahip bir inotropdur. Diğer inotropların tersine, beta adrenerejik reseptörlerden bağımsız olarak etki eder. BNP'yi ve proinflatuar sitokinleri azalttığı ve renal perfüzyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir(54,79). Stabil kronik ileri KY hastalarında tekrarlayan levosimendan infüzyonunun kullanılması büyük ilgiye neden olmuştur(86). 24 saatlik levosimendan infüzyonundan sonra, farmakodinamik etkilerinin (kardiyak output ve pulmoner kapiller wedge basıncı) en az bir hafta devam ettiği gösterilmiştir(87). Akut dekompanse KY hastalarında standart tedaviye ek olarak levosimendani (6-12 mcg/kg bolus, ardından yirmi dört saat boyunca 0,1-0,2 mcg/kg/dk) plasebo ile karşılaştıran REVIVE II (Randomized Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) çalışmasında tedavi tamamlandıktan beş gün sonra Levosimendan kolunda nefes darlığı olmayanların yüzdesi daha yüksek izlenmiş(88). Levosimendanın etkisine ilişkin çoğu çalışma, KY olan hastalarda böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği yönündedir(89). REVIVE I ve II çalışmasında böbrek fonksiyonunda önemli bir değişiklik saptanmamıştır(88). Kronik KY hastalarının hastaneye kabulü sırasında semptomları iyileştirmek amacıyla levosimendanın (2-4 haftada bir, 6-24 saat süreyle, 0,2 mcg/kg/dk hızında)

infüzyon olarak verilebileceği konusunda 2014 yılında uzman görüşüne varıldı. Ancak sağkalım üzerine etkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(86).

Vazopressin-2 (V2) Reseptör Antagonistleri (Tolvaptan)

Tolvaptan, distal nefron üzerine etki eden ve elektrolitsiz su kaybına neden olan seçici bir vazopressin V2-reseptör antagonistidir. EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) çalışması, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Akut dekompanse KY hastalarına standart tedaviye ek olarak tolvaptan veya plasebo verilmiş(90). Serum kreatinin düzeyleri >3,5 mg/dL olan hastalar bu çalışmada hariç tutulmuş. Tolvaptanın, KY'nin birçok belirti ve semptomunu azalttığı ve hiponatremiyi iyileştirdiği görülmüş. Kan basıncı veya böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etki yaratmadığı görülmüş. Ayrıca mortalitede veya hastaneye yatış oranı açısından faydası görülmemiş. Şu anda, Amerikan kılavuzuna göre (Sınıf IIb, kanıt B), tolvaptan, akut dekompanse KY ve aşırı volüm yüklenmesi ile ilişkili şiddetli hiponatremisi olan hastalarda kısa süreli kullanılabilir(84).

Adenozin-1 (A1) Reseptör Antagonistleri (Rolofilin)

Adenozinin, kalp yetmezliğinde bozulan böbrek fonksiyonunun ve diüretik direncinin bir parçası olduğu düşünülmektedir. Adenozin, A1 reseptörünü uyararak renin salınımını uyarır ve GFH'yi azaltır. KY hastalarında A1 reseptör antagonistleri GFH'yi koruyup, sodyum atılımını artırır ve diüretik yanıtının iyileşmesine yardımcı olur. Adenozinin olumsuz etkilerini bloke ederek, GFH'yi arttırır. Aynı zamanda glomerüler afferent vazokonstriksiyon ve tübüler reabsorbsiyonu bloke ederek diüreti destekler. En önemlisi, tübüloglomeruler feedback mekanizmasını bloke ederek, glomerüler ve tübüler sistem arasındaki iletişimi koparır. Böylece, glomerüler sistem tübüler sistemi kompanse edemez. Böbrek fonksiyonu ve volüm durumunun iyileştirilmesi ile birlikte, diüretik yanıtta da düzelme sağlar. Ayrıca, seçici A1 reseptör inhibisyonu yaptığından A2 aktivitesi korunur böylece vazodilatasyon yoluyla renal kan akımı desteklenir ve renal iskemi önlenir(91) Ayrıca, A1-reseptörünün bilinen bir yan etkisi olan nöbet nedeniyle güvenlik konusunda endişe mevcuttur.

Serelaksin

Serelaxin, insan relaksin-2'nin rekombinant bir şeklidir. Bu hormon hamilelik sırasında artan ve maternal kardiovasküler ve renal adaptasyonlara aracılık eden ve organ hasarına karşı potansiyel koruyucu etkileri olan peptit yapıda bir hormondur(92). Diğer potansiyel mekanizması, güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in klirensinde rol olan endotelin tip B reseptörlerinin ekspresyonunu artırmasıdır. Bu nedenle relaksin fonksiyonel bir endotelin-1 antagonistidir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, serelaxin ile tedavi alan hastalarda nefes darlığı ve 60. Günde kalp ve böbrek yetmezliğine bağlı kardiyovasküler ölüm ve hastaneye kabulün birleşik son noktası önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir(93). Ayrıca 180 günlük bir takipten sonra kardiovasküler mortalitede %37'lik bir azalma olduğu izlenmiş. Serelaxin grubunda plaseboya kıyasla kardiovasküler mortalitede daha az izlenmiş(94).

Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitorü (ARNI) (Sakubitril)

Neprilisin; atriye natriüretik peptid (ANP), BNP, bradikinin gibi birçok vazodilatör peptidin yıkılmasını katalize eden ve anjiyotensin II'nin parçalanmasına katkıda bulunan nötr bir endopeptidazdır. Kalp yetmezliğinde natriüretik peptid sistemi aktive olur, bu nedenle kalp yetersizliği alevlenmelerinde BNP ve NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) seviyeleri yüksek seyreder. Bu durum, vazodilatasyona, natriüreze ve diüreze yol açan, kan basıncını düşüren, sempatik tonusu düşüren ve aldosteron seviyelerini düşüren kompansatuar bir mekanizmadır. Natriüretik peptit sistemi RAAS antagonistik olarak çalışır. Natriüretik peptitler, neprilisin adı verilen bir enzim tarafından parçalanır.

Sacubitril/valsartan bir kombinasyon ürünüdür. Sacubitril, neprilisin inhibitörü olarak etki eden bir ön ilaçtır. Neprilisinin etkisini bloke eder. Böylece natriüretik peptitlerin parçalanmasını önler. Bu da peptidlerin olumlu etkilerinin uzun süreli olmasını sağlar. Valsartan bir anjiyotensin reseptör blokeridir ve RAAS sistemini bloke etmeye çalışır. Neprilisin anjiyotensin II'yi parçaladığından, neprilisinin inhibe edilmesi anjiyotensin II birikimine neden olur. Bu nedenle, bir neprilisin inhibitörü tek başına kullanılamaz; Neprilisin kullanımı ile biriken anjiyotensin II'nin etkisini engellemek için her zaman bir ARB ile kombine edilmelidir. Neprilisin tarafından

parçalanarak bir diğer önemli madde bradikininin; neprilisin inhibisyonu ayrıca bradikinin oluşumuna neden olur. Bu nedenle, ACEi ve ARNI birlikte kullanıldığında artmış anjiyoödem riski mevcuttur. Bu yüzden sakubitril bir ACEi ile kombine edilemez. ACEi ve sakubitril/valsartan arasında geçiş yaparken, anjiyoödem riskini azaltmak için hastalar 36 saatlik bir ilaçsız dönemden geçmelidir.

PARADIGM-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) çalışmasında semptomatik KY ve EF<40 olan hastalar enalapril ile karşı sakubitril/valsartan ile karşılaştırıldı(95). Hastalar ortalama 27 ay takip edildi. Hastaların yaklaşık yarısı MRA alıyordu. Kardiyovasküler nedeni ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatışın birincil sonlanım noktası sakubitril/valsartan ile önemli ölçüde azalmıştır(95). Sakubitril/valsartan, enalapril'den daha fazla semptomatik hipotansiyona yol açmıştır. Bununla birlikte, sakubitril/valsartan kolunda öksürük veya şiddetli hiperkalemi daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle, semptomatik hipotansiyonu olan hastalar dışında, sakubitril/valsartanın düşük EF'li KY hastalarında ACE inhibitörüne (veya tek başına ARB'ye) tercih edilen tedavi olduğu sonucuna varıldı.

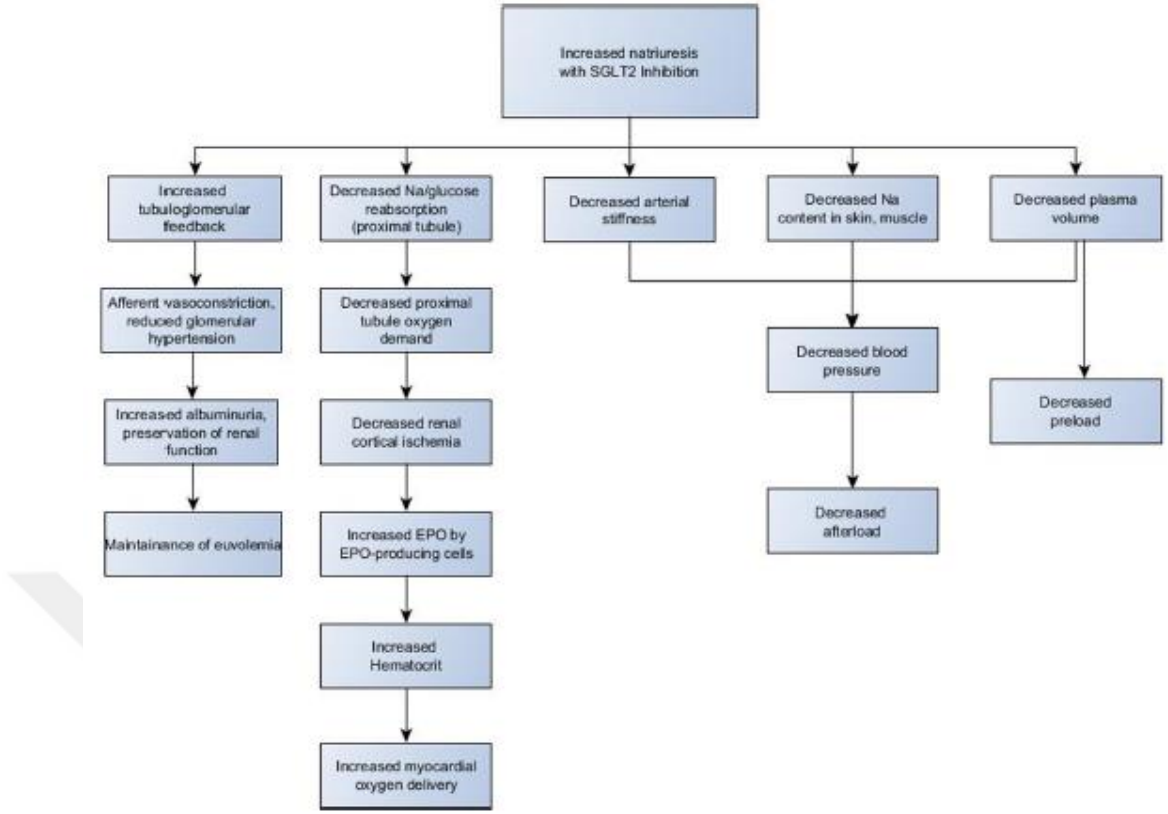
Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 DM tedavisi için onaylanmış bir ilaç grubudur. SGLT-2'yi inhibe ederek böbrekte glikozun reabsorbsiyonunu engellerler, böylece kan şekerini düşürürler. SGLT2 inhibitörü aracılığıyla natriürez ve glikozüri, plazma volümünü azaltır ve kardiyak ön yükü azaltır. Arteriyel basıncı düşürerek art yükü azaltır. Bu nedenle, bu ilaçların KY'de kardioprotektif etkileri vardır(96). SGLT-2 inhibitörlerinin ayrıca renoprotektif etkileri vardır(96).

Hiperglisemi ve hipertansiyon erken dönemde böbrekte glomerüler filtrasyon hızında artış ve mikroalbuminüriye neden olur. Bu iki belirteç prognostik öneme sahiptir. SGLT-2 inhibitörleri, proksimal nefronda sodyum geri emilimini azaltır ve bu da tübüloglomerüler feed back mekanizmasını aktive eder. Afferent arteriyolde vazokonstriksiyonu aktive eden ve glomerüler basıncı azaltan distal jukstaglomerüler aparata sunulan artan sodyum miktarına yol açar. Empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörleri ile albuminüride %30 ila %40'a varan azalma

gözenmiştir. 2015 yılında, plaseboya kıyasla empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışta %35 ve kardiyovasküler ölümden %38 azalma bildirmiştir(97).

CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes) çalışması, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda albüminürinin ilerlemesi ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal replasman tedavisine duyulan ihtiyaç veya renal nedenlerden ölümle ilgili kompozit sonuç açısından kanagliflozinin yararını göstermiştir(98). Empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörlerinin pozitif kardiyovasküler etkilerinin, metabolik etkilerinden mi (Hemoglobin A1c : HbA1c'de azalma, vücut ağırlığında, kan basıncında ve HDL kolesterolünde artış) yoksa hemodinamik etkilerden mi (düşük kan basıncı ve azalmış hücre dışı sıvı) kaynaklandığı hala tartışma konusudur. Bununla birlikte, diyabetik hastalarda kullanımı pozitif bir miyokardiyal etkiye sahip gibi görünmektedir ve diyabetli hastalarda ventriküler disfonksiyonu iyileştirir. EMPA-REG analizi, tip 2 diabetes mellitus tanılı, kronik kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda empagliflozinin kardiyovasküler ölüm riskini plaseboya kıyasla %29 oranında azalttığını, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini %24 ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riski %39 oranında azalttığı gösterilmiştir(99). SGLT-2 inhibitörleri, kardiyorenal sendromlu hastaların tedavisinde potansiyel bir role sahip olabilir.



Şekil 5. SGLT-2 inhibisyonunun kardiyorenal etkileri

Diüretikler ve Diüretik Direnci

Diüretik ajanlar, KRS yönetiminde uzun zamandır kullanılan esas ilaçlardır. Diüretik alan hastalarda tedavi yönetimi, takiplerde bozulan böbrek fonksiyonları ve direnç gelişimi nedeniyle zor bir hal almaktadır. Loop diüretikleri, tiazid grubu diüretikler ve potasyum tutucu diüretik ajanlar, hastaya uygulandıktan sonra natriürece ve diürezise neden olur. Böylelikle hızlı ve etkili semptomatik rahatlama sağlarlar. Ancak, istenmeyen yan etkiler görülebilir. Efektif dolaşan volümde azalmaya yol açabilir. Elektrolit bozukluğuna yol açar, sol ventrikülün işlevini bozar. Nörohormonal sistemi aktive ederek sistemik vasküler direncin artmasına neden olur. Plazma renin düzeyini, aldosteron aktivitesini, norepinefrin, ADH gibi nörohormonların plazma seviyelerini yükseltirler. Bu mekanizmalar aracılığıyla, böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur ve mortalite riskini artırır(79,100). Diüretik kullanımı sırasında ekstrasellüler sıvı volümünü azaltma hızı, interstisyel alandan intravasküler alana yeniden doluşa izin verecek bir hızda olmalıdır. Loop

diüretikleri, tiazidlere tercih edilir çünkü tiazidlerin böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda etkinliği sınırlıdır(79).

Refrakter KY hastasında diüretik dozuna ayarlanırken etkin doz belirlenmelidir. Diüretikler düzgün bir doz yanıtı eğrisine sahip değildirler. Örneğin, 40 mg furosemide yanıtsız bir hasta bu eşiği geçemiyorsa, furosemid dozu 80 mg'a çıkarılmalıdır(101). Hastalar günlük sodyum alımını azaltmalıdır, çünkü yüksek sodyum düzeyi, yeterli diüreze ulaşılsa bile, net sıvı kaybını önleyebilir. Sistolik disfonksiyonu olan, vazodilatör ilaç kullanan ve kardiyak preloadu azalmış hastalarda hipotansiyon riski artacağından, tedavi sırasında renal perfüzyonu bozabilecek hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Agresif diüretik tedavinin hipovolemiye yol açarak renal hasarı artırabileceği unutulmamalıdır. Perfüzyonunun azalmasına bağlı bağırsak hareketliliği azalır. Ayrıca bağırsak mukozasındaki ödeme bağlı olarak oral biyoyararlanım azalır. Bunu önlemek için intravenöz diüretik tedaviye ihtiyaç duyulur. Kuru ağırlık elde etmek için gerekli olan minimum doz kullanılmalıdır. Ototoksisiteden kaçınılmalı, bu amaçla yüksek doz intravenöz loop diüretiği verilirken yavaş olarak (30-60 dk) verilmelidir. Sonuç olarak agresif diüretik tedavi yerine kademeli diürez yapılmalıdır(102,103).

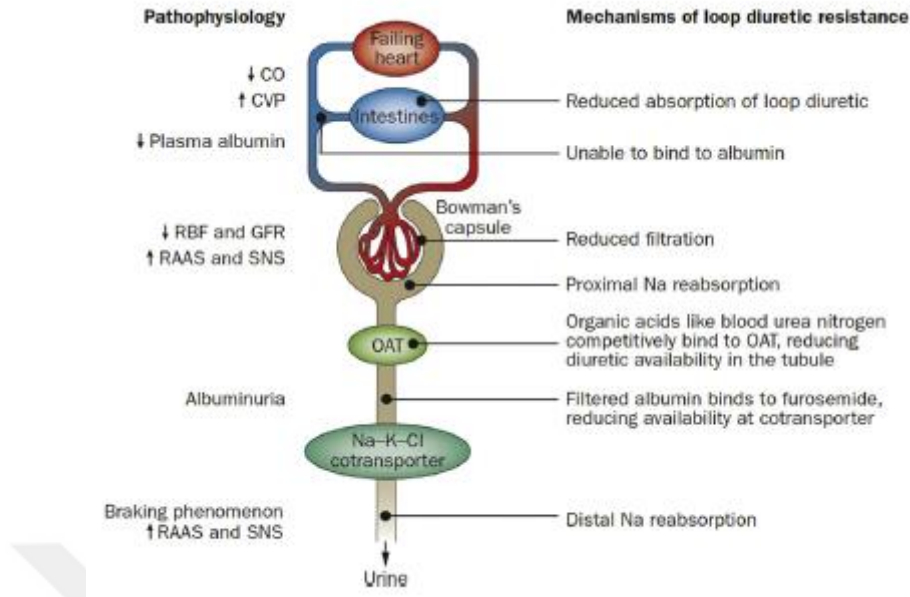
Diüretik Direnci: Diüretik direnci, maksimum dozda diüretik verilmesine rağmen konjesyonda istenen azalmanın gerçekleşmemesidir. KRS hastalarında diüretik direnci oldukça sık görülür. Bunun üstesinden gelmek KRS tedavisinin önemli bir parçasıdır. Aşırı tuz tüketimi veya tedavinin uygun dozda verilmemesi diüretik direnciyle karışabildiğinden bu durumların ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Birçok mekanizma, KRS hastalarında diüretik direnci gelişimine neden olur. Bağırsak ödemi ve bağırsak perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak diüretiklerin oral biyoyararlanımı azalır. Beraberinde non-steroid antienflamatuvar ilaç kullanımı, vazodilatörlerin ve prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek direnç gelişimine sebep olabilir. KRS'de renal perfüzyonun azalması ve diüretiklerin idrara ekskresyonunun azalması dirençten sorumlu olabilir(100,102).

Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, tübüler sodyum ve su tutulumunun artmasına ve böylece diüretik cevabın azalmasına neden olur(85,104).

Diüretik farmakokinetikleri KRS’de belirgin şekilde azalmıştır. Loop diüretikleri ve tiazid grubu diüretikler böbrek tübüllerinin luminal tarafında etkilidirler, proteinlere yüksek oranda bağlanırlar ve dolayısıyla glomerüllerde filtre olmazlar. Organik anyon ve katyon taşıyıcıları aracılığıyla proksimal tübül içine sekrete olurlar. Böbrek fonksiyonları bozulduğunda çeşitli üremik toksinler vücutta birikir ve proksimal tübül içine sekrete olmak için diüretiklerle yarışır. Bazı hastalarda, intratübüler sıvıda diüretik konsantrasyonu belli bir seviyenin altına düştüğünde, bir sonraki diüretik dozunu alana kadar rebound bir etki oluşur ve postdiüretik sodyum retansiyonu meydana gelir(85,104).

“Frenleme fenomeni” de diüretik direncine neden olan bir başka mekanizmadır. Uzun süreli diüretik uygulaması natriüretik yanıtta azalmaya neden olur. Loop diüretikleri henlenin çıkan kalın kolunda sodyum emilimini engeller. Böylece renal meduler interstisyel ozmolariteyi azaltarak su emilimini önler. Özellikle oral sodyum alımı kısıtlanmadığında, rezorbe olmamış sodyum, sodyum-klor kotransporter ve distal nefrondaki epitelyal sodyum kanalı tarafından reabsorbe edilir, böylece diüretik etkinin azalmasına neden olur. Distal tübüler epitelyal hipertrofi gelişiminin bunda etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri proksimal tüpten sodyum emilimini azaltır, ancak bu sodyumun çoğu daha sonra distal tübülden geri emilir. Dolayısıyla diüretik etkisinde bir azalma meydana gelir. Sayılan tüm bu mekanizmalar, diüretik direncinde etkili olabilir(85).

Diretik direnci gelişen hastalarda; diüretiğin infüzyonla verilmesi, diüretiklerin birbiriyle kombine edilmesi, oral alınan diüretik tedavisinin değiştirilmesi ile diüretik direncinin üstesinden gelinebilir. Ayrıca diüretiğin albümin, hipertonic salin yada düşük doz dopamin ile birlikte verilmesi gibi yöntemlerde kullanılabilir. Bu tedavilere de yanıt alınamazsa ultrafiltrasyon tedavisi düşünülmelidir(100,104).



Şekil 6. Kalp yetmezliği olan hastalarda diüretik yanıtınlığının mekanizmaları

(CO, kalp debisi; CVP, santral venöz basınç; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; OAT, organik anyon taşıyıcı; RAAS, renin-angiotensin-aldosteron sistemi; RBF, böbrek kan akımı; SNS, sempatik sinir sistemi)

Korunmuş EF'si olan ve böbrek fonksiyonu bozulan hastalarda verilecek en önemli klinik kararlardan biri, volüm durumunun net değeriendirilmesidir. Böbrek fonksiyonu diürez ile kötüleşmeye devam ederse, sağ kalp kateterizasyonunu yapılarak volüm durumu belirlenebilir. KY yönetimi 2013 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) kılavuzlarında sınıf IIa tavsiyesi olarak listelenmiştir(84). Hasta gerçekten aşırı volüm yüklüyse ve diüretiklere yanıt vermiyorsa, diüretik direncinin üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler denenebilir. Diüretik direncinin olası nedenleri ve bunların üstesinden gelmek için stratejiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Diüretik direncinin nedenleri ve yönetim stratejileri

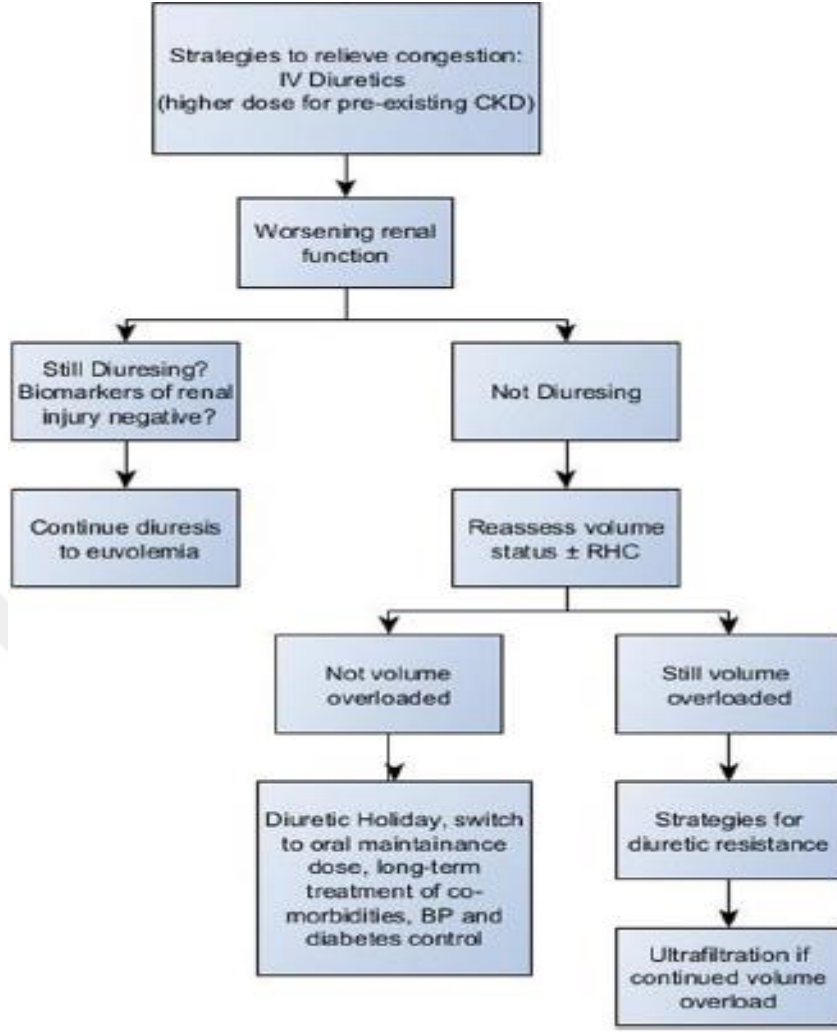
Diüretik direncin nedenleri	Potansiyel çözümler
Yanlış tanı: hasta aşırı yüklenmemiş olabilir	Diüretik tatili veya sağ kalp kateterizasyonunu düşünün
İlaç böbreğe ulaşmıyor olabilir -İlaç, sodyum kısıtlamasına uyumsuzluk - Doz çok düşük veya çok seyrek -Bağırsak ödemi nedeniyle zayıf oral emilim, - Kötü böbrek kan akımı	- Sodyum kısıtlamasına dikkat - Dozu artırın, doz sıklığını artırın -Daha iyi oral biyoyararlanımı olan diüretiğe geçiş (bumetanid/torsemid)
Bozulan intratübüler diüretik sekresyon - Kronik böbrek hasarı -Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	-Daha yüksek diüretik dozu kullanın -Rahatsız edici ilaçları durdurun
Böbrek adaptasyonu -Sodyum retansiyonu ile birlikte distal tübül hipertrofisi	- tiyazid diüretikler-metolazon ilavesi

ESCAPE (Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness) çalışmasından elde edilen verilerin analizi, hastanede yatış sırasında daha agresif dekonjesyon yapılan hastaların böbrek fonksiyonlarını bozulma olasılığının daha yüksek olduğu ancak 180 günde mortalitenin daha düşük olduğu görülmüş(105). Benzer şekilde, DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) çalışmasında, yüksek doz diüretik kullanımı (60 günlük sonuçları olumsuz etkilemeden) böbrek fonksiyonunun daha fazla bozulmasına neden olmuş(106). ESCAPE çalışması sadece düşük EF'li hastaları içerirken, DOSE çalışmasında hastaların dörtte birinde korunmuş EF'li hastalar çalışmaya dahil edilmiş.

ROPA-DOP (Diuretics and Dopamine in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) çalışmasında, hastanede yatan korunmuş EF'li hastalarda sürekli diüretik

infüzyonu ile aralıklı-bolus diüretik stratejisi karşılaştırılmış. Sürekli infüzyon alanlarda, aralıklı-bolus alanlara göre kreatinin değerinde daha fazla artma ve daha fazla böbrek fonksiyon bozukluğu izlenmiştir(107). Bu durum, konjesyon ortamında sürekli infüzyon yapılması ile intravasküler ve ekstrasvasküler hacimlerin yeterli miktarda yeniden dolumuna izin vermeyeceği için bu hastalarda ön yük sürekli artar(107). Bu çalışma ayrıca böbrek hasarını önlemek için diürez ile birlikte düşük doz dopamin tedavisini de incelemiş ancak dopamin tedavisinin kreatinin artışını etkilemediği görülmüş. ROPA-DOP çalışmasında sürekli infüzyon yapılan grupta, kreatinin düzeyinde anlamlı bir artış olmasına rağmen sistatin-C düzeyinde artış izlenmemiş(107).

Diürez ile böbrek fonksiyonunun geçici olarak bozulması, klinisyenleri konjesyonlu bir hastada diüretik tedavisini sonlandırmaya veya azaltmaya sevk etmemelidir. Akut böbrek hasarı için idrar biyobelirteçleri bakılamadığı durumlarda, diüretik tedavisi altında böbrek fonksiyonlarının bozulması, bozulmuş plazma dolumunu temsil edebilir.



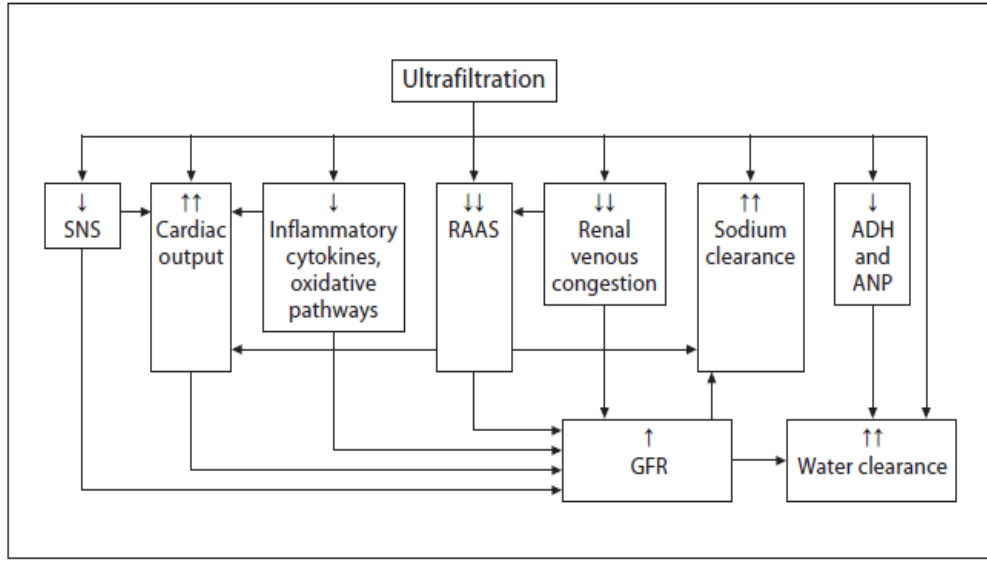
Şekil 7. Kardiyorenal sendromlu volüm yükü olan hastaya yaklaşım

Ultrafiltrasyon Tedavisi

KRS hastalarında hastane başvurularının en sık sebebi pulmoner ve sistemik konjesyona bağlı gelişen nefes darlığıdır(108). KRS hastalarında volüm dengesinin sağlanması tedavinin en önemli basamağıdır. Diüretikler bu amaçla kullanılmakta olup kardiyak ve renal disfonksiyonun ilerlemesi veya diüretiklere direnç gelişimi sonucu bu tedavinin yetersiz kaldığı hastalar olmaktadır. Bu hastalarda, vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılıp övoleminin sağlanması için alternatif tedavilere ihtiyaç vardır. Ekstrakorporeal ve peritoneal ultrafiltrasyon (UF), bu hastalarda uygulanabilecek tedavi yöntemidir.

UF, yarı-geçirgen bir zar boyunca, transmembran basınç gradiyentine bağlı olarak, dolaşım sisteminden sıvı ve molekül ağırlığı 20 kilodaltondan az olan küçük solütleri uzaklaştırmayı sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, vücut sıvısını azalttığı gibi, pulmoner arter kama basıncını ve sağ atrium basıncını azaltır. Kardiyak output ve atım volümü genelde ya değişmez ya da hafifçe artabilir(109). Aynı zamanda miyokardi deprese eden faktörleri uzaklaştırarak olumlu etkiler gösterir.

UF diüretiklere göre daha fazla avantajı olan bir tedavidir. Ultrafiltrat izotoniktir ve izonatriktir, aksine loop diüretiği ile idrar çıkışı hipotoniktir. Bu nedenle UF, aynı volüm kaybında diüretikten daha fazla sodyum uzaklaştırılmasını sağlar. Ultrafiltrat plazmaya göre izotonik olduğundan, her bir litre ultrafiltrat ile yaklaşık 134 ila 138 mmol (milimol) sodyum uzaklaştırılır(110). Ultrafiltrasyon sırasında proinflatuar sitokinlerin veya vazokonstriktif ajanların ortadan kaldırılması, teorik olarak idrar çıkışı ve diüretik yanıtında iyileşmeye yol açar(111,112). UF, diüretiklerden daha hızlı sıvı uzaklaştırılmasını sağlar. En önemlisi, diüretiklere yanıt olarak oluşan idrar miktarı tahmin edilemezken, UF ile vücuttan çıkan sıvı miktarı kontrol edilebilir. Bu nedenle, aşırı volüm kaybı ve buna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyon önlenabilir. İnterstiyel sıvı mobilizasyon miktarı 15 ml/dk'yı geçmezse, intravasküler hacim UF ile korunabilir. Böylelikle, nörohormonal aktivasyonun yarattığı kısır döngü kırılabilir ve loop diüretikler ile ortaya çıkabilecek böbrek yetmezliği önlenabilir. Bu hipotez, UF alan hastaların diüretik alanlara göre tedaviden 90 gün sonra plazma norepinefrin, aldosteron ve renin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren verilerle desteklenmiştir(104). Aynı zamanda, diüretik tedavide makula densada sodyum geri emilim inhibisyonu, renal renin sekresyonunu artırır ve bu da nörohumoral aktivasyon ile diüretiklere yanıtın azalmasına neden olur(113). Ultrafiltrasyon ile daha efektif sodyum uzaklaştırılır ve daha az nörohumoral aktivasyon gelişir(109).



ŞEKİL 8. UF'nin böbrek fonksiyonlarına etkisi

(Çift oklar, daha büyük klinik önemi olan yolları gösterir. SNS = Sempatik sinir sistemi; ADH = antidiüretik hormon; RAAS = renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi; ANP = atriyal natriüretik peptit)

UF'nin diüretiklerden daha üstün olduğunu düşünülebilir, ancak UF'nin de dezavantajları vardır. Öncelikle, UF invaziv bir işlemdir ve kateter ilişkili enfeksiyonlar ve mekanik komplikasyonlar gelişebilir. UF, maliyetlidir. UF hızlı yapılırsa hemodinamiyi bozarak hipotansiyona neden olabilir ve bu da renal hasarı artırarak nörohumoral yanıt oluşabilir(8,114). Bununla birlikte, UF kronik KRS vakalarına uzun vadede bir çözüm sağlamamaktadır. Çünkü bu hastalar genellikle sıvı tutmaya devam ederler. Olumlu etkilerini kanıtlayan yeterince çalışma olmaması ve olumsuz yönleri göz önüne alındığında UF, günümüzde halen klavuzların kesin önerileri arasında yerini alamamaktadır.

Tablo 3. Loop diüretikleri ve izole ultrafiltrasyonun farklı özellikleri

Loop Diüretikleri	İzole UF
Direkt nörohormonal aktivasyon var.	Direkt nörohormonal aktivasyon yok.
Hipotonik idrarın uzaklaştırılır.	İzotonik plazma sıvının uzaklaştırılır.
Sodyum ve su öngörülemez miktarda uzaklaştırılır.	Sıvı uzaklaştırma hızının ve miktarının hassas kontrolü yapılabilir.
Uzun süreli uygulama ile diüretik direnç gelişimi mevcut.	Diüretik yanıtını iyileştirir.
Hipokalemi ve hipomagnezemi riski mevcut.	Potasyum ve magnezyumun plazma konsantrasyonu üzerinde etkisi yoktur.
Periferik venöz erişim gerektirir.	Periferik veya santral venöz kateter erişime ihtiyaç vardır.
Antikoagülasyona gerek yok.	Antikoagülasyona ihtiyaç var.
Ekstrakorporeal devre yok.	Ekstrakorporeal devreye ihtiyaç var.

Ekstrakorporeal Ultrafiltrasyon

Ekstrakorporeal UF, kanı vücut dışına alarak plazmadan suyu uzaklaştırır ve tekrar vasküler yatağa verir. UF tekniğinde, tek kullanımlık bir ekstrakorporeal kan devresi ile birlikte taşınabilir bir UF konsolu vardır. İzole ultrafiltrasyon, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon şeklinde üç çeşit ekstrakorporeal UF yöntemi vardır. KRS hastalarında primer amaç fazla sıvıyı uzaklaştırmak olduğundan solüt uzaklaştırmak önplanda değildir. Bu sebeple, diyalizat kullanmadan yapılan ve yavaş sürekli bir şekilde uygulanan ‘İzole Ultrafiltrasyon’ en çok tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem ile dakikada 2-4 ml sıvı uzaklaştırılır ve replasman sıvısı gerekmez. Genellikle 24 saat sürer ve ortalama bir seansta 3-4 litre sıvı uzaklaştırılır(115). Hastada solüt uzaklaştırılmasına da ihtiyaç varsa hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon işlemlerinden birisi seçilir. Bu iki yöntemde hemodiyaliz ve ultrafiltrasyon işlemi birlikte gerçekleştirilmiş olur. Hemofiltrasyon işleminde

diyalizat kullanılmaz. Kullanılan membran, izole ultrafiltrasyonda kullanılandan daha geçirgendir, küçük ve büyük solütler, pozitif hidrostatik basınç etkisiyle membran boyunca sürüklenir. Daha yüksek kan akımı ile daha fazla sıvı vücuttan uzaklaştırılır. İstenen miktardan daha fazla sıvı çekme ihtimali olduğundan replasman sıvısı kullanılır. Hemofiltrasyon işleminde sağlanan solüt klirensi, hemodiyalizden azdır. Eğer primer amaç solütlerin uzaklaştırılması ise bu durumda hemodiyafiltrasyon işlemini tercih edilir. Bu işlemde konvansiyonel hemodiyalize benzer bir diyalizat akış hızı ve yüksek akımlı bir membran kullanılarak konvektif ve difüzyv solüt transportu yapılır. Yarı geçirgen membranın diğer tarafında, kan akımına ters yönde bir diyalizat akımı kullanılır böylece konsantrasyon gradyentine göre elektrolit ve solüt transportu sağlanır. Daha yüksek kan akımı ile daha fazla ultrafiltrasyon ve daha yüksek solüt klirensi sağlar. Hemodiyafiltrasyon işleminde de replasman sıvısı kullanılır(116,117).

RAPID-CHF (The Relief for Acutely Fluid Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure) çalışması konjestif KY'si olan hastalarda erken UF uygulaması ile diüretik tedavisini karşılaştırır. UF'nin iyi tolere edildiğini, ancak 24 saat sonra önemli bir kilo kaybıyla sonuçlanmadığını gösteren çalışmadır (2,5 kg'a karşı 1,86 kg) (118).

Son dönemde ise, diüretikler ile ultrafiltrasyonun etkinliğini karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında en önemlisi 200 hasta ile yapılan UNLOAD (Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasıdır(119). Bu çalışmanın sonucuna göre tedavinin 48. saatinde net sıvı uzaklaştırılması, net kilo kaybı ve taburculuk sonrası 90 günlük takipte tekrar hastaneye yatış ve başvuru oranları açısından UF tedavisi, diüretiklere üstün bulunmuştur. Dispne skorlarındaki düzelme, üre, kreatinin ve elektrolit dengesi açısından ise iki grup benzer bulunmuştur. Serum kreatininde >0,3 mg/dL artış olan hastaların yüzdesi gruplar arasında benzer bulunmuş. Doksan günlük takipte KY'ne bağlı olaylar UF grubunda diüretik grubuna göre daha azdı(119). UF ile vücuttan sodyum ve sıvının uzaklaştırılması; diüretik ajanlar tarafından hipotonik sıvının uzaklaştırılması veya vazopressin reseptör antagonistleri tarafından serbest suyun uzaklaştırılmasından daha etkili olabilir(82,90,106,120).

CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) çalışması, akut dekompanse KY hastalarında farmakolojik tedavi (ayarlanabilir dozlarda intravenöz loop diüretikleri, tiyazid diüretikler, vazodilatörler ve inotropalar) ile 200 mL/saat'lik sabit bir UF oranını karşılaştırmış(121). 188 hasta üzerinde yapılan CARRESS-HF çalışmasında diüretik kolu ile UF kolunda tedavinin 96. Saatinde anlamlı kilo azalması olduğu ancak gruplar arası anlamlı fark olmadığı saptanmıştır(122). İki grup dispne skorları, konjesyonda gerileme ve 60 günlük mortalite açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark izlenmemiştir. Buna karşılık, tedavi sonrasında kreatinin değerleri ve ciddi komplikasyonlar UF grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

CUORE (Konjestif Kalp Yetmezliği için Sürekli Ultrafiltrasyon) çalışmasında, UF ile tedavi edilen hastalarda, taburculukta benzer kilo kaybına rağmen, standart bakım alan hastalara göre 1 yıl boyunca KY sebebiyle yeniden hastaneye yatış insidansı daha düşük bulunmuş. CUORE çalışmasında, natriürezi arttırdığı inancıyla UF sırasında diüretik tedavisine devam edilmiş(123). Önceki çalışmalarda, loop diüretiğinin neden olduğu nörohormonal aktivasyonun engellenmesi için "diüretik tatili" verilmiştir(119,124,125).

AVOID-HF (Aquapheresis vs Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure) çalışmasının hipotezi, KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda UF ile tedavi edilen hastaların, loop diüretikleri alanlara göre 90 gün içinde KY nedeniyle başvuru süresinin daha uzun olacağıydı(126). Çalışmaya 224 hasta dahil edilmiş. UF grubundaki hastalar diüretik grubundaki hastalara göre kalp yetmezliği nedeniyle daha uzun bir süre sonra hastaneye başvurmuş (62'ye karşı 34 gün). Otuzuncu günde UF grubunda KY'ne bağlı olaylar ve kardiyovasküler olaylar daha az görülmüş(127). UF oranlarının hastaların hemodinamiğine ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlanması; UF ile daha fazla net sıvı kaybına rağmen gruplar arasında serum kreatininin farklılıklarının olmamasını açıklayabilir. AVOID-HF çalışmasında UF oranlarının özenle ayarlanması daha fazla net sıvı kaybıyla sonuçlanmış ve diüretiklerle karşılaştırıldığında serum kreatinin düzeylerinde daha az artış izlenmiş. Ayrıca 30 günlük izlemde KY'ye bağlı olaylar UF grubunda daha az görülmüş. Tedaviye bağlı ciddi advers olaylar, UF grubunda daha fazla bulunmuş (%14,6'ya karşı %5,4) (127).

Bu bulgularla, UF'nin avantajlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Diğer randomize kontrollü çalışmalardan bazıları UF ve diüretiğin etkilerini benzer bulurken, bazıları UF'yi sıvı uzaklaştırılması, kilo kaybı, hastane yatışlarını azaltma veya BNP üzerine etkilerde avantajlı bulmuştur. Bazı çalışmalarda ise UF tedavisi ile yan etkilerin ve kreatinin düzeyinde artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarından elde edilen çelişkili sonuçlar, hasta seçimi ve sıvı çekilme hedeflerinin tam olarak anlaşılmadığını göstermektedir(121,127). Uygulama kılavuzları, intravenöz loop diüretiğinin başlangıç dozuna yetersiz yanıt oluşması halinde diüretik dozunun artırılmasını önermektedir. Bu etkisiz ise, invaziv hemodinamik değerlendirme önerilir. Konjesyon devam ederse daha sonra tiyazid diüretikleri, aldosteron antagonistleri veya loop diüretiği ile sürekli intravenöz infüzyon tedavisi uygulanabilir. Ancak tüm bu tedaviler başarısız olursa UF düşünülebilir(84,128). İntravenöz diüretiklere yanıt vermesi muhtemel kalp yetmezliği hastalarında UF kullanımı önerilmez(129). Oral diüretiklere yanıtı olmayan dekompanse olan hastalarda intravenöz diüretik ajanlar yerine UF önerilmez(126,127). Klinik deneyimler UF'nin uzun süreli ve düşük volümle yapıldığında daha iyi tolere edildiğini gösterir(129). Sıklıkla kullanılan bir yaklaşım "kuru ağırlık" miktarına göre sıvı çekilmesidir. UF ile fazla sıvının %60-%80'inin uzaklaştırılmasının ve tedavi sırasında loop diüretiklere devam edilmesinin daha az hemodinamik instabilite yaptığı veya daha fazla üriner sodyum atılımı yaptığı konusunda fikir birliği yoktur(123,127).

8 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde UF tedavisi, kontrole kıyasla önemli ölçüde daha fazla sıvı kaybına yol açtı. UF tedavisi, kontrole kıyasla 48 saatte önemli ölçüde daha fazla kilo kaybına yol açtı. UF ve kontrol grupları arasında kreatinin seviyelerinde anlamlı bir fark yoktu. Gruplar arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir fark yoktu. UF grubunda ve kontrol grubunda tüm nedenlere bağlı olarak yeniden hastaneye yatış da benzerdi(130).

UF'nin etkili ve güvenli bir tedavi stratejisi olduğu, böbrek fonksiyonunu, mortaliteyi ve hastane yatışlarını etkilemeden diüretikten daha fazla kilo kaybı ve sıvı uzaklaştırılmasını sağladığı sonucu çıkarılmıştır. Bu konuda yapılan diğer iki metaanalizde de benzer bulgular elde edilmiştir(131,132).

Bu çalışmalara dayanılarak Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2016 (128) ve ACC/AHA 2013 (84) klavuzlarında KKY hastalarında UF tedavisinin uygulanabilir olduğu belirtilmiş, ancak tüm diüretik stratejilerin tükendiği zaman düşünülmesi gereken bir yöntem olarak sunulmuştur.

Peritoneal Ultrafiltrasyon (PD)

Medikal tedaviye yanıt vermeyen KKY hastalarında uygulanabilecek bir diğer UF yöntemi peritoneal UF'dir. KY'de PD'nin etkisi göstermek için, çoğu küçük hasta gruplarında olmak üzere, bir çok çalışma yapılmıştır. Hastanın kendisi tarafından, evde uygulanan bu yöntemde diyaliz membranı olarak periton kullanılır. Hemodiyaliz tedavisinde hidrostatik basınç farkından yararlanılırken, periton diyalizinde osmotik basınç farkı oluşturularak ultrafiltrasyon sağlanır. Peritoneal diyaliz sırasında aminoasit, glikoz veya ikodekstrin gibi osmotik yükü fazla olan maddelerin periton içerisine verilmesiyle peritonun osmotik yükü artar. Oluşan osmotik basınç farkı sayesinde, hastanın peritoneal kapiller kanından peritona doğru küçük ve orta molekül ağırlıklı maddeler ve su geçişi meydana gelir. Böylelikle KRS hastalarının konjesyonu azaltılır.

Sürekli ayaktan PD (SAPD) ve Aletli PD (APD) olmak üzere iki çeşit PD vardır. SAPD, diyaliz solüsyonu periton boşluğuna verilirken ve boşaltılırken yerçekiminden faydalanılan ve bu işlemlerin hasta tarafından manuel olarak gerçekleştirildiği PD türüdür(133). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında da KRS hastalarında da en sık kullanılan yöntemdir. Genellikle her seferinde 2-2,5 litrelik sıvı peritona verilerek günde 3-5 kez değişim yapılır. Böbrek yetersizliği olmayan yalnızca ultrafiltrasyon için PD yapılan bazı KRS hastalarında tedavisinde günde bir veya üç değişim yapılabilir(5). PD solüsyonunun periton boşluğunda kalma süresi gündüz 4-6 saat, gece ise 8-10 saattir. SAPD, sürekli ve sabit bir fizyolojik tedavi sağlamaktadır. SAPD'nin basitliği, nispeten ucuzluğu ve makineden bağımsız olması, tercih edilen bir yöntem olmasını sağlamıştır(134,135). APD, PD solüsyonlarının periton boşluğuna verilmesinin ve alınmasının cihaz yardımı ile yapıldığı yöntemdir. APD ve SAPD için kullanılan solüsyonların içeriği aynıdır. APD, daha fazla diyaliz solüsyonu gerektirmesi ve SAPD'ye göre daha düşük oranda orta-büyük molekül ağırlıklı üremik toksin klirensi olması en önemli dezavantajlarıdır(136).

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışma popülasyonu:

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Kardiyoloji kliniği ve yoğun bakıma yatırışı yapılan 1 Nisan 2021–1 Şubat 2022 aralığında başvuran Tip 2 Kardiyorenal Sendrom tanısı olan ve volüm yükü olan hastalar dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- ☐ Tip 2 Kardiyorenal Sendrom tanısı olan hastalar
- ☐ >18 yaşında olmak

Hariç tutma kriterleri:

- ☐ <18 yaş hastalar
- ☐ Gebeler
- ☐ Kanser hastaları
- ☐ Akut kalp yetmezliği ve akut böbrek
- ☐ Tip 1-3-4-5 kardiyorenal sendrom
- ☐ Rutin hemodiyaliz hastaları
- ☐ Ekstremitte amputasyonu

Verilerin toplanması:

1 Nisan2021–1 Şubat 2022 tarihleri arasında kliniğimize başvuran Tip 2 KRS tanılı ve volüm yükü olan hastalardan rastgele seçildi

Bakılan parametreler:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Kardiyoloji kliniği ve yoğun bakıma yatırılan Tip 2 Kardiyorenal sendrom ile takip edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklarına bakıldı.

Komorbid Hastalıklar: Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Atrial Fibrilasyon(AF), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA),

KY etyolojisi incelendi (iskemik, hipertansif, kardiomiopati, kapak hastalıkları ve diğer nedenler).

Kullandığı ilaçlar: ACEi/ARB, beta bloker (BB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), digoksin, aldakton, oneptus, desal tablet incelenerek kaydedildi.

Fizik muayene bulguları: kan basıncı, akciğerde raller ve pretibial ödem (PTÖ) bakıldı.

New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflaması, hastanın takibinin yapılan yer (klinik/yoğun bakım), hastanede yattığı gün sayısı, takiplerde iki ay içerisinde yeniden hastaneye başvuru sayısı, takiplerde rutin hemodiyaliz hastası olup olmadığına bakıldı.

Laboratuvar tetkiklerinde NTproBNP düzeyi, hemogramda (hemoglobin=HB, hematokrit=HCT, platelet) ve biyokimya tetkikleri incelendi.

Lipid profilinde trigliserit, total kolesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) çalışıldı. Biyokimyada üre, kreatinin (CRE), sodyum (NA), potasyum (K), kalsiyum (CA), albümin (AB), ürik asit düzeyine bakıldı.

Spot idrarda protein/kreatinin oranı, tam idrar tetkiğinde (TİT) proteinüri, hematüri, dansite bakıldı.

Hemogram, biokimya, ekokardiyografi (EKO) ölçümleri ve BIA ölçümleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez bakıldı. BIA ölçümlerinde overhidrasyon (OH), ekstrasellüler sıvı (ECW), intrasellüler sıvı (ICW), OH/ECW oranı, total vücut suyu (TBW), E/I oranına (ECW/ICW oranı) bakıldı. Ekokardiyografi’de ejeksiyon fraksiyonu (EF), vena kava inferior (VCI) çapı, pulmoner arter basıncı (PABS), sol atriyum volümü (LAV), mitral yetmezlik (MY) derecesi ve triküspit yetmezlik (TY) derecesine bakıldı.

Hastalar aldığı tedavi modalitesine göre iki gruba ayrıldı; Diüretik tedavisi alanlar (loop diüretik) ve Ultrafiltrasyon. Bu iki grup arasında veriler karşılaştırıldı. Ayrıca eksitus olan ve olmayan grupta yatış sırasındaki NYHA fonksiyonel sınıfı, EF, LAV,

AF, kalp hızı, NTPROBNP, hemoglobin, kreatinin, GFH, sodyum ve volüm yükü parametreleri incelendi. Mortalite ilişkili değişkenler analiz edildi.

New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması

Sınıf 1: Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları

Sınıf 2: Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örneğin yol yürümekle nefes darlığı olması)

Sınıf 3: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması

Sınıf 4: İstirahatte bile nefes darlığı olması

Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografik inceleme 1,5-4,6 MHz transduser sistemine sahip Vivid E9 ultrason sistemi (General Electric, Ultrasound AS, Horten, Norveç) kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol yan pozisyonda standart parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki ve dört boşluk pencerelerinden yapıldı (Lang ve ark 2015). Tüm hastalara standart iki boyutlu ve renkli doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol ventrikülün septum ve arka duvar kalınlığı, sistol ve diyastol sonu çapları, sol atriyum ve aort çapları parasternal uzun aks penceresinden ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden modifiye Simpson yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi (SVK) ve sol ventrikül kitle indexi (SVKI) Devereux formülüne göre hesaplandı (Devereux ve ark 1977).

Biyoimpedans

Biyoimpedans analizi (BIA) birçok hastada kolaylıkla uygulanabilecek noninvazif yöntemdir. İnsan vücuduna alternatif akım uygulanması ile empedans (Z) denilen vektöriyel bir büyüklüğün ölçülmesi prensibine dayanır. Empedans; rezistans (Rz) ve reaktans (Xc) değerlerinin vektöriyel toplamıdır. Rezistans elektrik akımının iletilmesine karşı koyma özelliğidir. İnsan vücudunda rezistans başlıca ekstrasellüler doku tarafından oluşturulur. Reaktans ise elektrik yükünü belli bir süre için depolama

özelliğidir. Yüksek reaktans değerleri bütünlüğü bozulmamış hücre membranı sayısı ile orantılıdır ve vücut hücre kitlesinin indirekt bir ölçütüdür. Rezistansın reaktansa bölümünün arktanjanı ($\arctan(R_z/X_c)$) ile faz açısı (FA) denilen BIA indeksi elde edilir. BIA indeksleri ile vücut sıvılarının miktarları tahmin edilmeye çalışılabilir. BIA'nın tıbbi çeşitli uygulama alanları vardır, önde gelen uygulama alanlarından birisi vücut kompozisyonunun ve hidrasyon özelliklerinin tespit edilmesidir. BIA uygulamalarında kalp pili, protez taşıyanlarda ve extremité amputasyonunda kontrendikedir. İlk BIA uygulaması Thomasset (1962) tarafından gerçekleştirilmiştir (Sung ve ark 2014), 4 elektrotlu BIA tekniği Hoffer ve Nyboer (1969) tarafından geliştirilmiştir (Stahn ve ark 2012). Biyoimpedans uygulamaları klinik yöntemlere bir alternatif değil ancak bir yardımcıdır.

3.2. Çalışma protokolü

Hastaların kullandığı oral diüretik ilaçları kesildi. ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri, beta blokör ve digoxin kullanımı varsa çalışma süresince devam edildi. Hastaların tedavi modalitesi seçilirken ultrafiltrasyon grubu; idrar çıkışı olmayan ve ciddi-semptomatik volüm yüklenmesi olanlara uygulandı.

Ultrafiltrasyon grubu:

- Ultrafiltrasyon hızı en fazla 500 cc/saat uygulandı.
- Ultrafiltrasyonun süresi ve hızı klinisyen doktor tarafından belirlendi.
- Ultrafiltrasyon süresince idrar çıkışı olan hastalara intravenöz diüretik verilmeye devam edildi.
- Kan akım hızı 50-100 ml/dk olarak ayarlandı.
- Santral venöz kateter kullanıldı.
- Standart heparin verildi.

Diüretik grubu:

- İntravenöz diüretik tedavi bolus veya sürekli infüzyon şeklinde verildi.

- Diüretik tedavi loop diüretiği 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.

3.3 Değerlendirme ve izlem:

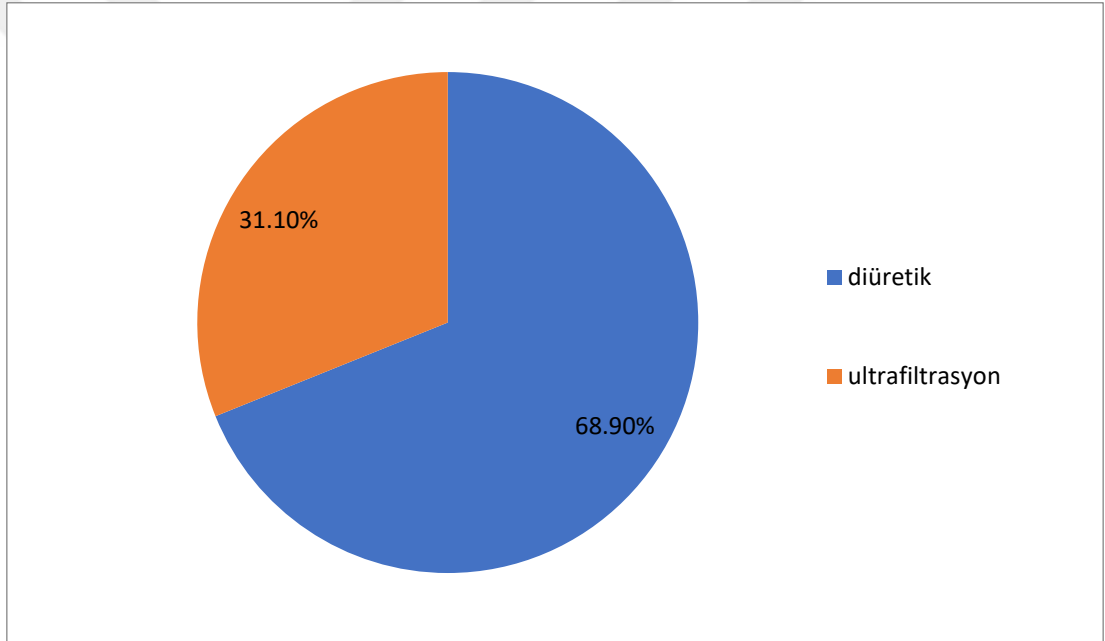
Hastaların kilosu hastaneye başvuru sırasında ve taburculuk öncesi ölçüldü. Vital bulgular, tam kan sayımı, biyokimyasal testler, yatarken ve taburculuk öncesi değerlendirilmiştir. B tipi natriüretik peptit (BNP) düzeyi, çalışma başlangıcında ölçülmüştür. Ekokardiyografi, diüretik grubuna yatışta ve taburculuk öncesi, ultrafiltrasyon grubuna ise ultrafiltrasyon öncesi ve taburculuk öncesi yapılmıştır. BIA ölçümü her iki gruba yatışta ve taburculuk öncesi yapılmıştır.

3.4.İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerşkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min - max) olarak gösterildi. Kategorik değerşkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik veriler Ki-kare ve sürekli veriler ise normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mortalite ile ilişki faktörleri değerlendirmek için bir dizi tek değerşkenli lojistik regresyon analizi yürütölmüştür. Analizler sonucunda ikinci adımda tek değerşkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan bağımsız değerşkenler ile çok değerşkenli lojistik regresyon analizi yürütölmüştür.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Kardiyoloji klinikleri ve yoğun bakımlarına 1 Nisan 2021-1 Şubat 2022 aralığında başvuran Tip 2 Kardiyorenal Sendromu ve volüm fazlalığı olan hastalar dahil edildi. Çalışmamız yaşları 35 ile 88 ($67,97 \pm 13,265$) arasında değişen ve 32'si (%52,5) kadın, 29'u (%47,5) erkek olmak üzere 61 vakadan oluşmaktadır. Vakaların 42'si (%68,9) diüretik tedavisi, 19'u (%31,1) ise Ultrafiltrasyon tedavisi almaktadır.



Şekil 9. UF ve diüretik tedavisi alan hastaların oranı

Her iki grubun demografik, klinik, hemodinamik ve biyokimyasal verilerden oluşan bazal karakteristik özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir. Elde edilen sonuçlar pretibial ödem, NYHA fonksiyonel sınıfı ve TİT'de proteinüri ultrafiltrasyon grubunda daha yüksek izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Yine ultrafiltrasyon grubunda olan hastalarda daha fazla yoğun bakım takibi olduğu ve takiplerde ultrafiltrasyon grubundaki hastaların daha fazla rutin hemodiyaliz (son

dönem böbrek yetmezliğine ilerleme) programına alındığı izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$). Diğer değişkenlerin dağılım oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$). Vakaların genel özelliklerine göre dağılım oranları Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler		Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	Toplam (n:61)	p
Cinsiyet	Kadın	24(%57,1)	8(%42,1)	32(%52,5)	0,417
	Erkek	18(%42,9)	11(%57,9)	29(%47,5)	
Dm	Yok	18(%42,9)	6(%31,6)	24(%39,3)	0,581
	Var	24(%57,1)	13(%68,4)	37(%60,7)	
Ht	Yok	8(%19)	1(%5,3)	9(%14,8)	0,155
	Var	34(%81)	18(%94,7)	52(%85,2)	
Koah	Yok	28(%66,7)	13(%68,4)	41(%67,2)	1,000
	Var	14(%33,3)	6(%31,6)	20(%32,8)	
Af	Yok	24(%57,1)	15(%78,9)	39(%63,9)	0,176
	Var	18(%42,9)	4(%21,1)	22(%36,1)	
KY Etiyoloji	İskemik Ky	29(%69)	17(%89,5)	46(%75,4)	0,153
	Hipertansif Ky	5(%11,9)	2(%10,5)	7(%11,5)	
	Kapak Hast Ky	4(%9,5)	0(%0)	4(%6,6)	
	Kmp Bağlı Ky	1(%2,4)	0(%0)	1(%1,6)	
	Diğer Nedenler	3(%7,1)	0(%0)	3(%4,9)	
Akciğerde Ral	Yok	5(%11,9)	2(%10,5)	7(%11,5)	0,624
	Var	37(%88,1)	17(%89,5)	54(%88,5)	
PTÖ	Yok	4(%9,5)	0(%0)	4(%6,6)	0,039*
	Bir Pozitif	8(%19)	1(%5,3)	9(%14,8)	
	İki Pozitif	21(%50)	12(%63,2)	33(%54,1)	
	Üç Pozitif	9(%21,4)	4(%21,1)	13(%21,3)	
	Dört Pozitif	0(%0)	2(%10,5)	2(%3,3)	
Nyha fonksiyonel Sınıf	Nyha Sınıf 2	17(%40,5)	4(%21,1)	21(%34,4)	0,033*
	Nyha Sınıf 3	22(%52,4)	9(%47,4)	31(%50,8)	
	Nyha Sınıf 4	3(%7,1)	6(%31,6)	9(%14,8)	

Tablo 4(Devamı). Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler		Diüretik Tedavisi	Ultrafiltrasyon Tedavisi	Toplam	P
Tit'de Proteinüri	Yok	23(%54,8)	3(%15,8)	26(%42,6)	0,004*
	Eser	1(%2,4)	0(%0)	1(%1,6)	
	Bır Pozitif	8(%19)	5(%26,3)	13(%21,3)	
	İki Pozitif	5(%11,9)	1(%5,3)	6(%9,8)	
	Üç Pozitif	5(%11,9)	10(%52,6)	15(%24,6)	
Tit'de Hematüri	Yok	18(%42,9)	4(%21,1)	22(%36,1)	0,176
	Var	24(%57,1)	15(%78,9)	39(%63,9)	
ACEi /ARB	Hayır	13(%31)	10(%52,6)	23(%37,7)	0,183
	Evet	29(%69)	9(%47,4)	38(%62,3)	
Betabloker	Hayır	2(%4,8)	3(%15,8)	5(%8,2)	0,342
	Evet	40(95,2)	16(%84,2)	56(%91,8)	
KKB	Hayır	25(%59,5)	7(%36,8)	32(%52,5)	0,172
	Evet	17(%40,5)	12(%63,2)	29(%47,5)	
Digoksin	Hayır	36(%85,7)	18(%94,7)	54(%88,5)	0,555
	Evet	6(%14,3)	1(%5,3)	7(%11,5)	
Aldakton	Hayır	26(%61,9)	16(%84,2)	42(%68,9)	0,149
	Evet	16(%38,1)	3(%15,8)	19(%31,1)	
Desal Tablet	Evet	42(%100)	19(%100)	61(%100)	
Oneptus	Hayır	40(%95,2)	17(%89,5)	57(%93,4)	0,777
	Evet	2(%4,8)	2(%10,5)	4(%6,6)	
Yoğun Bakım takibi	Hayır	22(%52,4)	3(%15,8)	25(%41)	0,016*
	Evet	20(%47,6)	16(%84,2)	36(%59)	
Rutin hemodiyaliz programına alınma	Hayır	41(%97,6)	7(%36,8)	48(%78,7)	<0,001
	Evet	1(%2,4)	12(%63,2)	13(%21,3)	
Eksitus	Hayır	35(%83,3)	13(%68,4)	48(%78,7)	0,327
	Evet	7(%16,7)	6(%31,6)	13(%21,3)	

Diüretik ve UF tedavisi alan hastaların hastanede yattığı gün sayısı ve iki ayda yeniden başvuru sayısı karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar ultrafiltrasyon tedavisi alan hastaların yattıkları gün sayısının (p:0,002) ve iki ayda hastaneye yeniden başvuru sayısının (p:0,024) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakaların Hastanede Yattığı Gün Sayısı ve İki Ayda Yeniden Başvuru Sayısının Karşılaştırılması

Değişkenler	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	Tüm Hastalar (n:61)	P
Yattığı gün sayısı	8,19±3,98	15,79±8,92	10,56±6,88	0,002*
İki ayda hastaneye yeniden başvuru sayısı	1,14±1,11	1,95±1,27	1,39±1,22	0,024*

**Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.*

EF, OH, NTproBNP, biyokimya, hemogram, TİT ve diğer laboratuvar bulguları diüretik ve ultrafiltrasyon grubunda karşılaştırıldı. NTproBNP, kreatinin, spot idrarda ve TİT’de proteinüri UF grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi($p<0,05$). GFH ise diüretik tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi($p>0,05$). Bulgular Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Biyokimya, hemogram, TİT ve diğer laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm Hastalar (n:61)	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	P
NTproBNP (pg/mL)	17097,93±119 28,32	12184,9±9843, 79	27958,32±8528,9 7	<0,001
EF giriş (%)	37,9±9,21	37,71±9,63	38,32±8,44	0,674
GFH giriş (ml/dk/1.73 m2)	28,32±15	33,87±14,4	16,06±6,89	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	2,5±1,21	1,96±0,76	3,69±1,16	<0,001
OH giriş (L)	3,65±2,37	3,32±2,2	4,38±2,64	0,125
Spot ıdrarda proteinüri (g/gün)	3,28±4,01	2,48±3,54	5,05±4,5	0,007*
TİT'de proteinüri	1,23±1,32	0,9±1,25	1,95±1,22	0,002*
TİT hematüri	0,64±0,48	0,57±0,5	0,79±0,42	0,103
TİT dansite	1015,41±6,97	1016,12±8,02	1013,84±3,42	0,203
HB (gr/dL)	10,15±1,98	10,32±1,97	9,77±2	0,259
HCT (%)	32,07±5,89	32,59±5,69	30,94±6,32	0,315
TG (mg/dL)	105,84±50,47	100,08±49,23	118,6±52,15	0,154
HDL (mg/dL)	35,89±13,41	37,27±14,78	32,85±9,37	0,154
LDL (mg/dL)	92,8±47,55	88,13±46,51	103,13±49,48	0,202
Kolesterol (mg/dL)	150,79±59,72	146,68±61,09	159,89±57,1	0,334
VLDL (mg/dL)	100,45±46,91	103,78±49,89	93,11±39,81	0,528

* Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

DM olan ve olmayan hastalarda giriş OH ve OH/ECW karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi($p>0,05$). Bulgular Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. DM Olan ve Olmayan Vakaların OH Giriş ve OH/ECW Oranının Karşılaştırılması

Değişkenler	DM Olan (n:37)	DM Olmayan (n:24)	P
OH Giriş (L)	3,26±1,46	3,91±2,81	0,745
OH/ECW	17,60±7,15	18,60±10,69	0,935

* Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Klinik takip sonuçları açısından Diüretik ve UF grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0,05$). LAV çıkış değeri ise diüretik grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur($p>0,05$). Bulgular Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Klinik takip Sonuçları

Değişkenler	Tüm Hastalar (n:61)	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	P
Ağırlık giriş (kg)	79,17±15,8	81,01±16,52	75,12±13,59	0,224
Ağırlık çıkış (kg)	75,21±16,35	77,53±17,14	70,08±13,48	0,096
OH giriş (L)	3,65±2,37	3,32±2,2	4,38±2,64	0,125
OH çıkış (L)	0,96±2,29	0,77±2,03	1,36±2,81	0,239
OH/ECW giriş	18,21±9,41	16,74±9,07	21,45±9,57	0,074
OH/ECW çıkış	5,89±11,18	4,77±10,13	8,35±13,19	0,265
SKB giriş (mmHg)	135,13±18,73	134,43±18,33	136,68±20,01	0,482
SKB çıkış (mmHg)	120,93±17,8	121,4±17,08	119,89±19,75	0,795
DKB giriş (mmHg)	77,34±13,05	76,43±13,95	79,37±10,89	0,183
DKB çıkış (mmHg)	71,3±9,85	71,12±9,83	71,68±10,14	0,678
CRE giriş (mg/dl)	2,5±1,21	1,96±0,76	3,69±1,16	<0,001
CRE çıkış (mg/dl)	2,18±1,1	1,82±0,9	2,97±1,12	<0,001
EF giriş (%)	37,9±9,21	37,71±9,63	38,32±8,44	0,674
EF çıkış (%)	38,92±11,79	38,83±12,42	39,11±10,58	0,759
VCI giriş (mm)	21,61±4,28	21,69±3,91	21,42±5,12	0,857
VCI çıkış (mm)	18,57±3,23	18,93±3,29	17,79±3,03	0,202
LAV giriş (mL)	32,68±6,82	33,79±6,37	30,22±7,28	0,051
LAV çıkış (mL)	29,34±6,76	30,83±6,17	26,02±6,98	0,005*
PABS giriş (mmHg)	41,72±14,63	41,62±11,77	41,95±19,93	0,596
PABS çıkış (mmHg)	38,9±12,67	39,21±10,8	38,21±16,4	0,564
MY giriş	1,59±0,64	1,62±0,66	1,53±0,61	0,541

MY çıkış	1,42+/0,59	1,45+/0,59	1,37+/0,60	0,463
TY giriş	1,75+/0,68	1,76+/0,66	1,74+/0,73	0,742
TY çıkış	1,66+/0,66	1,69+/0,74	1,58+/0,69	0,402

**Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.*

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKO parametrelerinde (EF, VCI, PABS, MY, TY ve LAV değişkenlerinin) anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakıldı. Elde edilen sonuçlar hem diüretik hem de ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda VCI, PABS ve LAV değişkenlerinde giriş ve çıkış değerlerinde anlamlı farklılık olduğunu izlendi($p<0,05$). Ayrıca diüretik tedavisi alan vakalarda MY derecesinde giriş ve çıkış değerlerinde anlamlı farklılık olduğu görüldü($p<0,05$). Diğer değişkenlerde ise anlamlı farklılık elde edilmemiştir($p>0,05$). Bulgular Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası Diüretik ve Ultrafiltrasyon grubunda EKO Parametrelerinin Karşılaştırılması

EKO	Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
EF (%)	Diüretik Tedavisi	37,71±9,63	38,83±12,42	0,143
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	38,32±8,44	39,11±10,58	0,421
VCI (mm)	Diüretik Tedavisi	21,69±3,91	18,93±3,29	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	21,42±5,12	17,79±3,03	<0,001
PABS (mmHg)	Diüretik Tedavisi	41,62±11,77	39,21±10,8	0,002
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	41,95±19,93	38,21±16,4	0,004
MY	Diüretik Tedavisi	1,62±0,66	1,45±0,59	0,008
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	1,53±0,61	1,37±0,6	0,083
TY	Diüretik Tedavisi	1,76±0,66	1,69±0,64	0,257
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	1,74±0,73	1,58±0,69	0,083
LAV (mL)	Diüretik Tedavisi	33,79±6,37	30,83±6,17	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	30,22±7,28	26,02±6,98	<0,001

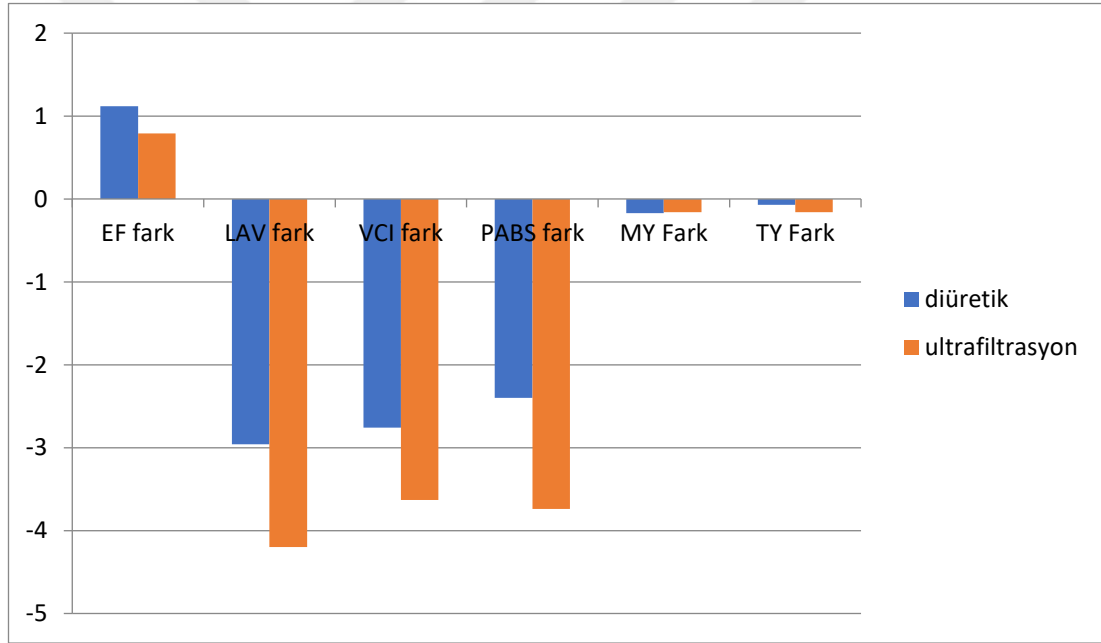
*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

EKO parametrelerinde (EF, VCI, PABS, MY, TY ve LAV) giriş ve çıkış değerlerinden elde edilen farklarda diüretik ve ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakıldı. Sadece LAV değişkeninde gruplar arasında anlamlı farklılık elde edildi($p<0,05$). Diğer değişkenlerde ise anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir($p>0,05$). Bulgular Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. EKO parametrelerindeki tedavi öncesi ve sonrası farkın Diüretik ve Ultrafiltrasyon grubunda karşılaştırılması

Değişkenler	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	P
EF Fark	1,12±5,31	0,79±4,65	0,779
VCI Fark	-2,76±3	-3,63±3,29	0,328
PABS Fark	-2,4±4,56	-3,74±5,09	0,389
MY Fark	-0,17±0,38	-0,16±0,37	0,932
TY Fark	-0,07±0,41	-0,16±0,37	0,445
LAV Fark	-2,96±2,14	-4,2±1,94	0,033*

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.



Şekil 10. Diüretik ve UF grubunda tedavi sonrası EKO verilerindeki değişim

Hastaların kilogram (KG) ve BIA parametrelerindeki değişkenlerin OH, ECW, ICW OH/ECW oranı, TBW, E/I oranı değişkenlerinin giriş ve çıkış değerlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakıldı. Elde edilen sonuçlar hem diüretik hem de ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda söz konusu bütün değişkenlerde biri hariç giriş ve çıkış değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). ICW giriş ve çıkış değerinde

diüretik ve ultrafiltrasyon grubunda bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Bulgular Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda KG ve BIA parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Ağırlık (kg)	Diüretik Tedavisi	81,01±16,52	77,53±17,14	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	75,12±13,59	70,08±13,48	<0,001
OH (L)	Diüretik Tedavisi	3,32±2,2	0,77±2,03	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	4,38±2,64	1,36±2,81	<0,001
OH/ECW Oranı	Diüretik Tedavisi	16,74±9,07	4,77±10,13	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	21,45±9,57	8,35±13,19	<0,001
TBW (L)	Diüretik Tedavisi	36,35±7,61	33,3±7,48	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	36,26±7,08	32,04±5,28	<0,001
ECW (L)	Diüretik Tedavisi	19,19±3,82	16,44±3,58	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	19,28±4,06	15,85±3,4	<0,001
E/I Oranı	Diüretik Tedavisi	1,14±0,16	0,99±0,15	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	1,14±0,17	0,99±0,22	0,004*
ICW (L)	Diüretik Tedavisi	17,08±4,30	16,87±4,36	0,428
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	16,98±3,53	16,12±2,8	0,365

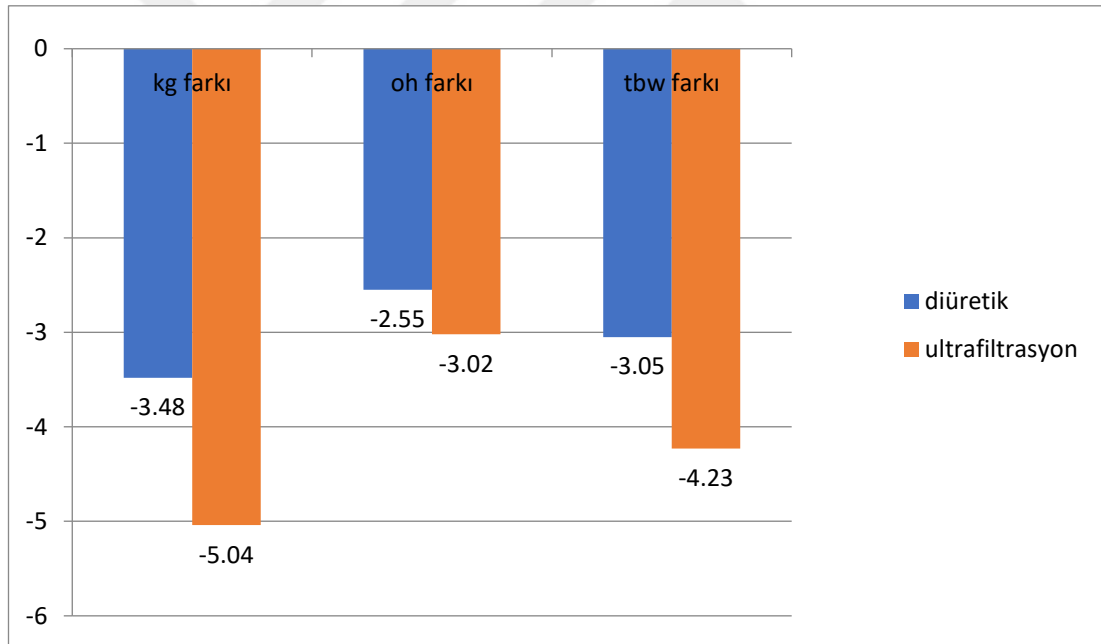
*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

KG ve BIA parametrelerinde (OH, OH/ECW, TBW, ECW, ICW, E/I oranı) değişkenlerine ilişkin giriş ve çıkış değerlerinden elde edilen farklarda diüretik ve ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda anlamlı bir farklılık olup olmadığını bakıldı. Elde edilen sonuçlar, değişkenlerin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi($p>0,05$). Bulgular Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. KG ve BIA Farklılıklarının Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda Karşılaştırılması

Değişkenler	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	p
KG Fark	-3,48±2,89	-5,04±3,96	0,149
OH Fark	-2,55±2,43	-3,02±2,79	0,846
OH/ECW Fark	-11,97±11,72	-13,1±11,95	0,864
ECW Fark	-2,75±2,08	-3,43±2,91	0,674
ICW Fark	-0,21±3,10	-0,86±2,72	0,797
TBW Fark	-3,05±3,73	-4,23±4,96	0,738
E/I Fark	-0,15±0,2	-0,15±0,18	0,708

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.



Şekil 11. Diüretik ve UF grubunda tedavi sonrası KG, OH, TBW değişimi

Hemogram parametrelerinin giriş ve çıkış değerleri değerlendirildi. Hemoglobin, hematokrit ve platelet değişkenlerin hiçbirisinde anlamlı farklılık izlenmedi($p>0,05$). Bulgular Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 13. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda HB, HCT ve Platelet Değişkenlerinin Giriş ve Çıkış Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
HB (gr/dL)	Diüretik Tedavisi	10,29±1,98	10,51±1,85	0,065
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	9,74±2,04	9,39±1,13	0,809
HCT (%)	Diüretik Tedavisi	32,49±5,68	33,23±5,53	0,294
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	30,87±6,42	30,48±3,47	0,379
Platelet (µL)	Diüretik Tedavisi	260,5±100,78	243,5±113,79	0,235
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	266,47±102,78	262,37±120,84	0,872

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Hemogram değişkenlerine ilişkin giriş ve çıkış değerlerinden elde edilen farklarda Diüretik ve Ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda değişkenlerin hiçbirisinde anlamlı farklılaşmalar elde edilmediğini göstermektedir($p>0,05$). Bulgular Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. HB, HCT ve Platelet Farklılıklarının Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda Karşılaştırılması

Değişkenler	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	p
HB Fark	0,22±1,64	-0,34±1,59	0,265
HCT Fark	0,74±4,55	-0,39±5,21	0,559
Platelet Fark	-17±82,08	-4,11±106,68	0,479

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Hastaların biokimya parametreleri incelendiğinde ÜRE, CRE, NA, K, CA, AB, Ürik asit ve GFH değişkenlerinin giriş ve çıkış değerlerinde elde edilen sonuçlar hem diüretik hem de ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda NA, K ve GFH’de anlamlı farklılıklar saptandı($p<0,05$). Ayrıca diüretik tedavisi alan vakalarda albumin

düzeyinde, ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda ise üre, kreatinin ve ürik asit düzeyinde anlamlı farklılık izlendi($p<0,05$). Diğer değişkenlerde ise anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir($p>0,05$). Bulgular Tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15. Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda üre, kreatinin, NA, K, kalsiyum, albumin, ürikasit ve GFH değişkenlerinin giriş ve çıkış değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Üre (mg/dL)	Diüretik Tedavisi	110,65±54,28	98,67±43,06	0,449
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	140,43±43,93	112,79±40,72	0,016*
Kreatinin (mg/dL)	Diüretik Tedavisi	1,96±0,76	1,82±0,9	0,297
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	3,69±1,16	2,97±1,12	0,002*
NA (mmol/L)	Diüretik Tedavisi	134,45±3,51	136,34±4,66	0,025*
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	133,54±4,63	137,9±5,35	0,004*
K (mmol/L)	Diüretik Tedavisi	4,58±0,74	4,35±0,53	0,033*
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	4,73±0,8	4,27±0,5	0,028*
CA (mg/dL)	Diüretik Tedavisi	8,87±0,81	8,8±0,62	0,341
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	8,62±0,96	8,93±0,7	0,083
AB (gr/dL)	Diüretik Tedavisi	3,37±0,41	3,83±4,61	<0,001
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	3,03±0,67	2,94±0,41	0,520
Ürik asit (mg/dL)	Diüretik Tedavisi	9,17±2,98	8,12±1,89	0,110
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	8,34±2,7	7,3±2,48	0,004*
GFH (ml/dk/1.73 m2)	Diüretik Tedavisi	33,87±14,4	39,52±18,89	0,045*
	Ultrafiltrasyon Tedavisi	16,06±6,89	23,09±14,99	<0,001

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

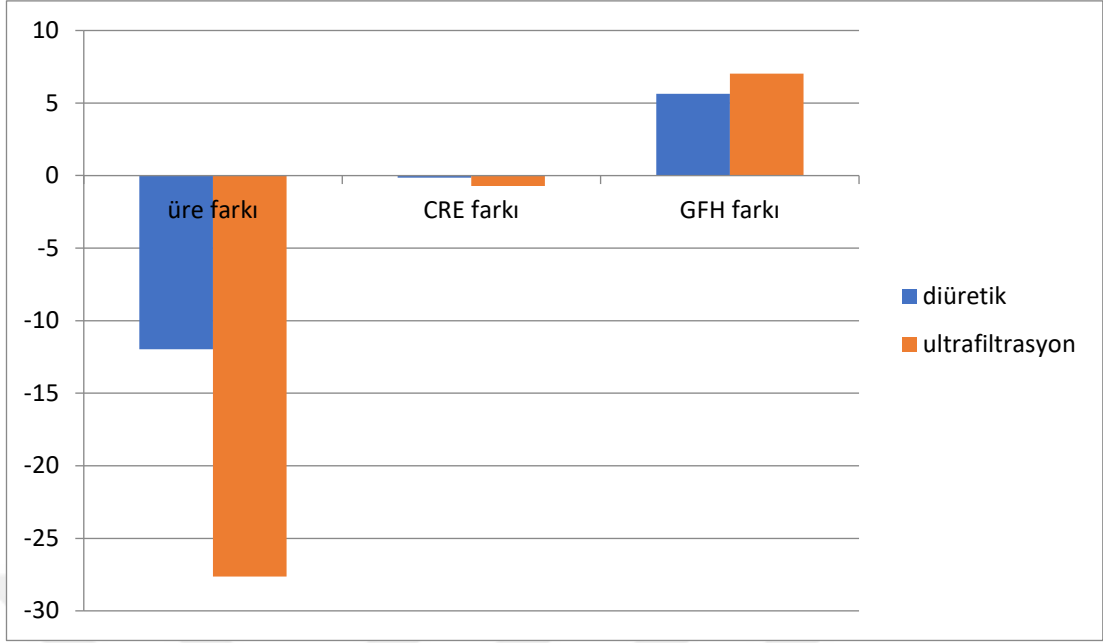
Biokimya parametrelerindeki değişkenlere ilişkin giriş ve çıkış değerlerinden elde edilen farklarda diüretik ve ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda kreatinin ve

kalsiyum değişkeninde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$). Diğer değişkenlerde ise anlamlı farklılaşmalar elde edilmemiştir ($p>0,05$). Bulgular Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Üre, kreatinin, NA, K, kalsiyum, albumin, ürikasit ve GFH Farklılıklarının Diüretik ve Ultrafiltrasyon Tedavisi Alan Vakalarda Karşılaştırılması

Değişkenler	Diüretik Tedavisi (n:42)	Ultrafiltrasyon Tedavisi (n:19)	P
Üre Fark	-11,98±56,63	-27,64±41,44	0,109
Kreatinin Fark	-0,14±0,74	-0,72±0,66	<0,001
NA Fark	1,9±5,15	4,36±5,4	0,072
K Fark	-0,23±0,8	-0,46±0,82	0,473
CA Fark	-0,07±0,71	0,31±0,73	0,042*
AB Fark	0,46±4,64	-0,09±0,52	0,272
Ürik asit Fark	-1,04±2,9	-1,05±1,46	0,334
GFH Fark	5,64±14,63	7,03±9,42	0,199

**Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.*



Şekil 12. Diüretik ve UF grubunda tedavi sonrası üre, CRE, GFH değişimi

Eksitus olan ve olmayan vakalarda yaş, NYHA fonksiyonel sınıfı, AF, kalp hızı, NTproBNP ve hastaneye yatış sırasındaki EF, LAV, HB, kreatinin, GFH, NA ve OH değişkenlerine ilişkin değerlerde anlamlı bir farklılık olup olmadığını analiz ettik. Elde edilen sonuçlarda NYHA fonksiyonel sınıfı ve NTproBNP düzeyi ölen hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p < 0,05$). Diğer değişkenlerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı($p > 0,05$). Bulgular Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Eksitus Olan ve Olmayan Vakalarda NYHA fonksiyonel sınıfı, EF giriş, LAV giriş, AF, kalp hızı, NTproBNP, HB giriş, kreatinin giriş, GFH giriş, NA Giriş, ve OH Giriş Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Eksitus Olanlar (n:13)	Eksitus Olmayanlar (n:48)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	71,77±10,65	66,94±13,81	0,263
NYHA fonksiyonel sınıfı	3,38±0,65	2,71±0,58	<0,001
EF giriş (%)	37,37±10,11	38,04±9,06	0,860
LAV giriş (mL)	30,4±4,84	33,3±7,18	0,178
AF	0,31±0,48	0,38±0,49	0,657
Kalp Hızı	94,23±17,07	90,06±18,46	0,274
NTproBNP (pg/mL)	23728,85±12761,46	15302,06±11162,66	0,033*
HB giriş (gr/dL)	10,52±2,16	10,01±1,96	0,307
Kreatinin giriş (mg/dL)	3,12±1,5	2,33±1,07	0,091
GFH giriş (ml/dk/1.73 m ²)	22,42±13,53	29,92±15,11	0,067
NA giriş (mmol/L)	133,23±4,92	134,42±3,56	0,201
OH giriş (L)	4,36±2,46	3,46±2,34	0,139

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Mortalite ile ilişki faktörleri değerlendirmek için bir dizi tek değişkenli lojistik regresyon analizi yürütülmüştür. Analizler sonucunda sadece NTproBNP, NYHA fonksiyonel sınıfı, kreatinin değeri ve PABS değişkenlerinin mortalite ile ilişkili görülmüştür. İkinci adımda tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan

bağımsız değişkenler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar NYHA sınıfı ve PABS değişkenlerinin mortalite ile ilişkisi anlamlı olarak izlendi($p<0,05$). Bulgular Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Mortalite ile İlişki Faktörler

Değişkenler	Beta	Standart Hata	Wald	sd	p	Exp(B)	% 95 Güven Aralığı	
							Alt Sınır	Üst Sınır
NYHA fonksiyonel sınıfı	2,352	0,822	8,189	1	0,004	10,505	2,098	52,597
Kreatinin giriş	0,356	0,318	1,260	1	0,262	1,428	0,766	2,661
PABS giriş	-0,093	0,045	4,310	1	0,038	0,911	0,835	0,995
Sabit	-5,981	2,952	4,106	1	0,043	0,003		

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği en sık görülen kardiyovasküler hastalıklardan biridir ve insidansı artmaya devam etmektedir(137). Öyle ki sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde bir milyondan fazla yıllık hastaneye yatışı olmaktadır.(138–140). Yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusta prevalansı %1-2 iken 70 yaş üzerinde bu oran %10'u geçmektedir(128). KY kronik seyirli bir hastalık olduğundan önemli bir mortalite sebebidir. Bu hastaların beş yıllık takiplerinde hastaneye yatış oranı %83 iken, birden fazla kez yatma ihtimali %67'dir(141,142). Ancak tedavideki tüm gelişmelere rağmen hastalığın birçok onkolojik hastalıktan daha kötü prognozu vardır (143) ve yıllık ölüm oranı %50'ye kadar çıkabilmektedir(128). ACC/AHA evrelemesine göre Evre D hastaların %50'den fazlası 3 ila 6 ay içinde hayatını kaybetmektedir. KY hastalarının ölümlerinin %90'ından fazlası, ilerleyici kalp yetersizliği (dekompanasyon) ve ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir(144). “Metoprolol Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure” (MERIT-HF) çalışması, NYHA sınıf IV hastalarda hastalar ağırlıklı olarak pompa yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir (143). Tüm nedenlere bağlı mortalite düşük EF'li KY hastalarında korunmuş EF'li KY hastalarına göre daha yüksektir(7).

Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği Ulusal Kayıt defteri (ADHERE), akut dekompanse KY tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %30'unda akut veya kronik böbrek yetmezliği olduğunu göstermiştir(16). McAlister ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KY'li hastaların sadece %17'sinde GFH>90 ml/dk/1.73m² olarak tanımlanan normal böbrek fonksiyonu vardı(141). Gerçekte KY'li hastaların yaklaşık %40-50'sinde, glomerüler filtrasyon hızı<60 ml/dk/1.73m² olarak tanımlanan kronik böbrek fonksiyon bozukluğu vardır(14,25,141,145,146). Bu birliktelik oldukça önemlidir, GFH'deki hafif düşüşler bile, KY'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi güçlü bir şekilde artırmaktadır(25).

Karmaşık patofizyolojik bozukluklar zemininde kalp ve böbrekler birbirini etkileyip adı geçen organlarda akut veya kronik fonksiyon bozukluğuna neden

olur(10). Öyle ki kalp yetmezliğinde volüm yüklenmesi santral venöz basıncı artırır, renal venlerde konjesyona neden olur, renal ven basıncı artar. Takiben RAAS ile sempatik sinir sistemini aktive olur. Bu durumda GFH daha fazla azalır ve kalp ile böbrekte yapısal ve fonksiyonel hasar ortaya çıkar(21,147). Atriyumlarda gerilim ve basınç artışı sonucunda atriyal natriüretik peptidlerin düzeyi artmasına karşın, RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktiflenmesi bu peptidlerin böbrekte etkinliğini azaltır ve volüm dengesi korunamaz(21). Başka bir sorun iyi perfüze olamayan böbreklerin vücuttan fazla su ve tuz atılmasında ki defekt olabilir. Temelde Kardiyorenal sendrom olarak tanımlanmış bu klinik durum ilk kez İtalyan Nefrolog Claudio Ronco önderliğindeki Akut Diyaliz Kalite Girişimi uzlaşma grubu tarafından 2008 yılında tanımlanmıştır(10). Tip 2 KRS ise kalpteki kronik disfonksiyonun neden olduğu ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğudur. Kronik kalp yetmezliği olan hastaların %45-63 ünde kronik böbrek hasarı vardır (17,23,24). Yine bu hasta grubunda tip 2 KRS prevalansı %25'tir(25).

İleri evre konjestif kalp yetmezliğinde hastaneye yatışların büyük bir kısmı volüm yükü ile ilişkilidir(148,149). Hipervolemi ayrıca kalp yetmezliğinde mortalite ile ilişkilidir(113). Mevcut kılavuzlar, kalp yetmezliği tedavisinde övolemi elde etmeyi amaçlanmasını önermektedir(150). Durum böyleyken Tip 2 KRS'de kalp yetmezliğine ek olarak oluşan böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle daha fazla volüm yükü meydana gelmektedir. Kalıcı hipervoleminin böbrek fonksiyon bozukluğu ve kötü sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. Ancak geçici böbrek fonksiyon bozukluğunun daha iyi dekonjesyon sağladığı yönünde görüşler mevcuttur(34,151). Dekompanse KY (DKY) nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır(17,152). Bu yüzden bu popülasyonda hipervolemiye yönelik etkin tedavi yapılmalıdır.

Konjestif kalp yetersizliğinin tedavisi kompartmanlar arasındaki dengeyi bozmamalıdır. Volüm yükü varlığında diüretikler (özellikle loop diüretikleri) akciğerdeki konjesyonu azaltır ve kalp yetmezliği semptomlarını iyileştirir. Bununla birlikte etkinlikleri zamanla azalır ve volüm yükü klinik bir sorun olmaya devam eder(113,153). Bu durumlarda ultrafiltrasyon alternatif bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkar(109,154). Ultrafiltrasyon serum sodyum dengesini korumada daha

iyi bir seçenektir. Hemen daima UF sonrasında ödem sıvısındaki sodyum konsantrasyonu diüretiklere göre daha dengelidir(113). Diüretik direnci de loop diüretiklerine yanıtsızlığın bir başka nedenidir. Loop diüretikleri, elektrolit kaybına neden olarak ciddi aritmileri tetikleyebilirler(113,152).

Ultrafiltrasyon, dekompanse KY hastalarında hipervolemi tedavisinde uzun yıllardan itibaren kullanılmaktadır. Ultrafiltrasyon, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda volüm yükünü azaltan ve hemodinamiyi iyileştiren alternatif bir sodyum ve su uzaklaştırma yöntemidir(155). Yapılan çalışmalarda UF ile fazla miktarda izotonik sıvı uzaklaştırılmasının konjesyon semptomlarını giderdiği, egzersiz kapasitesini artırdığı izlenmiştir. Yine diüretik direnci olan hastalarda UF'nin diüretik cevabını artırdığı ve nörohormon düzeylerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir(109,156,157). Kardiyorenal sendromun patofizyolojisinin (örneğin renal venöz konjesyonun rolü) anlaşılmasındaki son gelişmelere dayanarak ve KY'de mevcut tedavinin yetersiz olması durumunda, ekstrakorporeal UF iyi bir seçenektir. Aşırı sıvı çekilmesi akut böbrek hasarına neden olabileceğinden optimal UF oranını belirlemek zor olmaya devam etmektedir(6).

2005 yılında 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 UF tedavisinin etkisi değerlendirilmiştir. Bu hastalara başlangıç tedavi olarak UF uygulanmış, hipervolemi semptomlarında gerileme ve önemli miktarda sıvı kaybı (8,653±4,314 ml) sağlanmış. Ayrıca semptomatik hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi zıt etkiler görülmemiştir. Ayrıca hastanede yatış süresinde kısalma, klinik durumda iyileşme ve 30-90 günlük izlemde klinik durumun stabil kaldığı gözlenmiştir(158).

CUORE (Continuous ultrafiltration for congestive heart failure) çalışmasında, UF ile tedavi edilen hastalarda, standart bakım alan hastalara göre taburculukta benzer kilo kaybı gözlenmiştir. Yine UF grubunda bir yıl boyunca KY ile yeniden hastaneye yatış oranı daha düşük bulunmuş. Önceki çalışmalarda, loop diüretiğinin neden olduğu nörohormonal aktivasyonun engellenmesi için "diüretik tatili" verilmiştir. CUORE çalışmasında ise UF sırasında diüretiklere natriürezi artırması nedeniyle

devam edilmiş. Bizim çalışmamızda da UF tedavisi uygulanırken, diüretik tedavisine devam edildi(123).

Ultrafiltrasyon ile diüretik tedavisini karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışma RAPID-CHF (The Relief for Acutely Fluid Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasıdır(118). Bu çalışmada 20 hastaya 8 saat UF ve 20 hastaya diüretik tedavi uygulanmıştır. 24.saat ve 48. saat takiplerinde UF grubunda hipervolemi semptomlarında daha fazla gerileme ve daha fazla sıvı kaybı sağlanmış, ancak kilo kaybı ve hastanede kalış süresi açısından iki grup arasında 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(119). Hastalar random dağıtılmıştır. 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, 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 L vs. 3,31 L, $p = 0.001$) UF grubunda daha yüksek izlenmiştir. Dispne skoru ise iki grupta benzer bulunmuştur. Rehospitalize edilen hasta sayısı 90 günlük takipte UF grubunda daha az bulunmuştur($p = 0.037$). Acil servislere başvuru sayısı da UF grubunda 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($p = 0.003$). UNLOAD çalışması ile akut dekompanse KY tedavisinde UF yönteminin güvenli ve etkin olduğu ve diüretik tedaviye alternatif olabileceği gösterilmiştir(119).

Kardiyorenal sendromu olan hastalarda ultrafiltrasyon ile diüretik tedavisini karşılaştıran CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated

Heart Failure) çalışması 2012’de tamamlanmıştır. Çalışmaya, Akut dekompanse KY ile gelen ve hastaneye yatıştan önceki 12 hafta içinde veya yatıştan sonraki 10 gün içinde kreatininde en az 0,3 mg/dl artış olan hastalar alınmıştır. Yatış sırasında serum kreatinini 3,5 mg/dl üzerinde olan, intravenöz vazodilatör veya inotrop kullanılan hastalar dışlanmıştır. Çalışmaya 188 hasta dahil edilmiş ve 94’er hasta olmak üzere UF ve diüretik tedavisine randomize edilmiştir. UF grubundan saatte 200 ml sıvı çekilmiştir. Diüretik grubuna randomize edilen hastalarda, günlük diürez 3-5 litre olacak şekilde, diüretik dozu ayarlanmıştır. UF’ye, ortalama 40 saat devam edilmiştir. Primer sonlanım noktası, serum kreatinin düzeyinde ve vücut ağırlığında, 96 saat sonraki değişim 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, UF grubunda ise $0,23 \pm 0,7$ mg artış meydana gelmiştir ($p=0,003$). Vücut ağırlığındaki değişimde ise, iki grup arasında fark bulunmamıştır (ultrafiltrasyonda 5,7 kg iken diüretik grubunda 5,5 kg azalma). Ayrıca 7. gün ve 30. gün kreatinin değerleri iki grupta farklı değilken 60. gün kreatinin değeri UF grubunda daha yüksek bulunmuştur. Hemodinamisi stabil olmayan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda UF sonrası vasküler dolum oranının yeterli sağlanamamasına bağlı olarak efektif arteriyel hacimde geçici azalma böbrek fonksiyonlarını bozmuş olabilir. Ölüm ve hastaneye tekrar yatış iki grupta da benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada diüretik tedavisi, 96. saatte böbrek fonksiyonlarının korunması açısından UF tedavisine üstün bulunmuştur. Kilo kaybı ve net sıvı kaybı her iki grupta farklı değilken ciddi yan etkiler ultrafiltrasyon grubunda daha fazla görülmüştür(122).

RAPID-CHF ve UNLOAD popülasyonlarından farklı olarak, bizim çalışmamızda diüretik dirençli kalp yetmezliği hastalarına ultrafiltrasyon uygulandı. Biz çalışmamızda sıvı kaybını BIA ile her iki grupta yatış sırasında ve taburculuk öncesi değerlendirdik. Net sıvı kaybı UF grubunda $4,23 \pm 4,96$ ml ve diüretik grubunda ise $3,05 \pm 3,73$ ml saptandı. Gruplar arasında toplam net sıvı kaybı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,738$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası fazla volüm yükü değişimi UF grubunda $3,02 \pm 2,79$ ml, diüretik grubunda ise $2,55 \pm 2,43$

ml azalmış şeklinde saptandı. Gruplar arasında bazal değere göre fazla volüm yükü değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.846$).

Kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde ise çalışmamızda; UF grubunda bazal değere göre $5,04\pm 3,96$ kg kilo kaybı olurken diüretik grubunda $3,48\pm 2,89$ kg kilo kaybı olmuştur. UF grubunda kilo kaybı daha fazla izlendi ancak kilo kaybı açısından gruplar arasında fark görülmedi($p=0,149$). Bu bulgularla çalışmamızda, kilo kaybı ve net sıvı kaybı açısından UF ve diüretik tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilemedi. Tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde ise her iki grupta sodyum, potasyum, GFH ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik görüldü($p<0,05$). Ayrıca diüretik tedavisi alan vakalarda albumin değerinde, ultrafiltrasyon tedavisi alan vakalarda ise üre, kreatinin ve ürik asit değişkenlerinde anlamlı farklılıklar izlendi($p<0,05$).

Biokimya değerlerinde bazale göre tedavi sonrası değişiklik karşılaştırıldığında ise gruplar arasında her iki grupta kreatinin değerinde düşüş izlendi, bu düşüş ultrafiltrasyon grubunda daha fazla izlendi ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$). Ayrıca kalsiyum değerindeki düşüş diüretik grubunda daha fazla izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$).

Bart ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada, loop diüretikleri alan hastalarda kalıcı konjesyon ve bozulan böbrek fonksiyonu karşısında, dikkatli UF uygulaması hem klinik olarak etkili dekonjesyona hem de böbrek fonksiyonunda iyileşmeye neden olduğu izlenmiştir(160). Bizim çalışmamızda ise taburculuk değerlerinde her iki grupta kreatinin düzeyinde gerileme gözlenirken, ultrafiltrasyon grubunda kreatinin değerinde daha fazla gerileme gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$).

CARRESS-HF çalışmasıyla ilk kez akut DKY hastalarında ultrafiltrasyonun diüretik tedaviye göre avantajlı olmadığı gösterilmiştir. Takip süresince tüm nedenlere bağlı mortalite, daha önceki çalışmalara göre yüksek bulunmuştur (Diüretik grubunda %13, UF grubunda %17, $p=0.47$). UNLOAD çalışmasında ise mortalite oranı UF grubunda %9,6 iken 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 fazlaydı. Bu yüzden CARRESS-HF çalışmasındaki hastalar daha ağır kalp yetersizliğine sahiptir.

Bizim çalışmamızda ultrafiltrasyon grubunda tüm nedenlere bağlı genel mortalite %31,6 oranında görülürken diüretik grubunda %16,7 oranında görülmüştür. Ultrafiltrasyon grubunda mortalite oranı belirgin olarak yüksek olmasına rağmen hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme anlamlı sonuçlanmamıştır($p>0,05$). Bizim çalışmamızda diyabeti olan hastalar, ultrafiltrasyon grubunda (%68,4) iken diüretik grubunda (%57,1) oranındadır. Çalışmamızda ultrafiltrasyon grubundaki hastaların %84,2'si yoğun bakımda takip edilirken, diüretik grubundaki hastaların %47,6'sı yoğun bakımda takip edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir($p<0,05$). UF grubundaki hastaların mortalite artışının nedeni diyabetik hasta oranının fazla olması, NYHA fonksiyonel sınıfının daha ileri olması ve hastaların daha fazla yoğun bakım takibi gerektirmesi olabilir.

Ultrafiltrasyonun etkisini değerlendiren çalışmalarda, izlem süresince tekrar hastaneye yatış sayısı kaydedilmiş, ama tekrar yatışlarda ne tedavi uygulandığı belirtilmemiştir. CARRES-HF çalışmasında UF grubunda tüm nedenlere bağlı yeniden yatış oranında anlamlı olmayan bir artış vardı.

Bizim çalışmamızda 2 aylık takip süresince dekompanse KY atağı nedeniyle hastaneye tekrar yatış sayısı UF grubunda $1,95\pm1,27$ ve diüretik grubunda ise $1,14\pm1,11$ izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$). İleride yapılacak çalışmalarda, ultrafiltrasyon veya diüretik uygulanan hastaların dekompanse KY nedeniyle tekrar yatışlarında da aynı tedavinin uygulanması her iki yöntemin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili daha doğru bilgi verebilir.

Patarroyo ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada diüretiğe dirençli ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan 63 DKY hastasına yavaş sürekli ultrafiltrasyon yapılmış, 48 saat sonra $5,7\pm3,8$ L sıvı uzaklaştırılmış ve hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağlanmıştır(161). Hastaların %76'sına ortalama 480 mg loop diüretiği 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 kardiyorenal sendromda hemodinamik parametreler, böbrek fonksiyonları ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Hastalarda hastane içi mortalite oranı %30, bir yıllık mortalite oranı %70 bulunmuştur(161).

Bizim çalışmamızda ultrafiltrasyon grubunda hemodiyalize geçen hasta oranı (%63,2) iken, diüretik grubunda (%2,4) olmuştur. Bu bulgular, ultrafiltrasyon grubunda olan hastaların bazal kreatinin değerinin diüretik grubundan daha yüksek olmasından ($3,69 \pm 1,16$ 'ya karşı $1,96 \pm 0,76$; $p < 0,05$) ve son dönem böbrek hastalığına daha yakın olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubu, daha önce yapılmış olan çalışmalardan farklıydı; 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, VCI, LAV, PABS, MY ve TY derecesi ölçümleri yapıldı. Her iki grupta, PABS, sol atrium volümü ve VCI ölçümlerinde, tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik görüldü($p < 0,05$). MY derecesinde ise diüretik grubunda tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik görüldü($p < 0,05$). Ekokardiyografi bulgularında bazale göre tedavi sonrası değişiklik karşılaştırıldığında ise ultrafiltrasyon grubunda LAV deki değişiklik anlamlı bulundu($p < 0,05$).

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül ölçümleri kadar atriyal ölçümler de kardiyak fonksiyon hakkında bilgi vermektedir. Özellikle sol atrium çapı ve volümü kardiyorenal sendromlu hastalarda prognostik öneme sahiptir. Hastanın artmış volüm yükü ile birlikte erken dönemde diyastolik disfonksiyonu hakkında bilgi verir(159). Hem diyastolik disfonksiyon hem de sistolik disfonksiyon sol atriyum volümü ile yakın ilişkilidir. Bu nedenle kardiyorenal sendromu olan hastalarda sol atriyum volümünün önemi gözardı edilmemelidir. Ayrıca sol atriyum ölçümleri hastanın ekstrasellüler volümündeki akut değişiklikleri hakkında daha erken dönemde bilgi verir(159). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası kalp fonksiyonları EKO ile değerlendirildiğinde her iki grupta da LAV ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik görüldü($p < 0,05$). Ayrıca ekokardiyografi bulgularında bazale göre tedavi sonrası değişiklik karşılaştırıldığında ise UF grubunda LAV'deki değişiklik anlamlı bulundu($p < 0,05$).

Kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasite, mortalitenin ve sağ kalımın çok güçlü bir göstergesidir. Fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için NYHA sınıflaması kullanılır. Bizim çalışmamızda ölen hastalarda NYHA sınıfı yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda NYHA sınıflamasının mortalite ilişkili olduğu izlendi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$).

Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinde artmış dolum basınçları nedeni ile miyokardiyumdan salınır. Natriüretik peptidler içerisinde klinikte en sık kullanılanı beyin natriüretik peptid (BNP) ve Pro-BNP'dir. Pro-BNP kalp yetmezliğinin hem tanısında hem prognozunda önemli bir yer tutar. Daha önceki çalışmalarda kanıtlandığı gibi bizim çalışmamızda da ölen hastalarda NTproBNP düzeyi yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(162). Ayrıca NTproBNP'nin takip süresince mortalite ile ilişkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkmıştır ancak çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır.

Kreatinin düzeyi kalp yetmezliğinde kötü prognozla ilişkilidir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki hafif düşüşler bile mortalite riskini önemli ölçüde artırır ve vasküler hastalığın ciddiyetinin bir belirteci olarak kabul edilir(4). Kociol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum kreatininindeki 1 mg/dl'lik her artış için mortalite oranında %33 artışa neden olmuş. Ayrıca tahmini GFH'deki her 10 ml/dk'lık azalma mortalite oranında %7 artışa neden olmuş(26). Bizim çalışmamızda kreatinin düzeyi tek değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite ile ilişkisi anlamlı olmasına rağmen çok değişkenli analizde anlamlı çıkmamıştır.

Seattle Kalp Yetersizliği Modeli, klinik çalışmalarda KY hastaları arasında sağkalımın öngördücülerini retrospektif olarak olarak değerlendirmiştir. Bu model, kolayca elde edilen demografik, klinik, farmakolojik ve laboratuvar özelliklerinin kullanımı ile 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımın doğru bir tahminini sağlar(163). KY'de kötü sağ kalımla ilgili genel klinik belirleyiciler; ileri yaş, NYHA fonksiyonel sınıf artışı, ejeksiyon fraksiyonu<%25, eşlik eden diyastolik disfonksiyon, sağ ventrikül fonksiyonunda azalma, AF, taşikardi ve azalmış kalp hızı değişkenliği, yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri, norepinefrin, renin, ADH, aldosteron, endotelin-I, TNF, troponin T ve I gibi nörohormonal belirteçlerde artış, anemi, böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi<60 ml/dk), diüretiklere azalmış yanıt, dirençli konjesyon

bulguları, serum sodyum<135 mEq/dl, kardiyak dissenkronidir (QRS>130 msn ve sol dal bloğu). Bizim çalışmamızda bu verilerden NTproBNP, NYHA fonksiyonel sınıfı, PABS ve kreatinin değeri tek değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise NYHA fonksiyonel sınıfı mortalite ilişkili bulunmuştur(p<0,05).

Mevcut kılavuzlar, refrakter kalp yetmezliği durumunda konjestif semptomları hafifletmek için aşırı volüm yükü olan hastalarda (Sınıf IIa) veya diüretiklere dirençli hastalarda (Sınıf IIa) renal replasman tedavisi kullanımını önermektedir(164).

Dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatış sırasındaki kilo kaybı temelinde hesaplanan sıvı çekilme miktarının, klinik iyileşme ile ilişkili olmadığı görülmüştür(54). Bu yüzden biz çalışmamızda hastalarda sıvı kaybı ve kilo takibi açısından BIA yöntemini kullandık. Birincil son nokta olarak serum kreatinin kullanımı, bir hemodinamik etki ile ilişkili GFH'deki çok kısa süreli değişiklikleri izlemek için bir biyobelirteç olarak yetersiz kalabilir. Örneğin, ileri KY'ye bağlı böbrek fonksiyonlarında düşüş olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Buna karşılık, böbrek fonksiyonundaki azalma yeterli diürez veya dekonjesyonu yansıtıyorsa sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir(54).

AVOID-HF (Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure) çalışması Amerika Birleşik Devletleri'nde 810 hastayı içeren ve 40 merkezde yapılan bir çalışmadır ve UF, diüretik tedaviyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre UF oranlarının hastaların bireysel hemodinamiğine ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlanması, UF ile daha fazla sıvı kaybını sağlar. Bizim çalışmamızda da UF miktarı hastaların klinik durumuna göre bireyselleştirilmiştir ve bunun sonucunda UF grubunda daha fazla sıvı kaybı sağlanmıştır. Klinik deneyimler bize ekstrakorporeal sıvı çekilmesinin uzun sürede, düşük volümlerle yapıldığında daha iyi tolere edildiğini öğretir(126).

Ekstrakorporeal ve peritoneal UF, dekompanse veya refrakter KY'de sıvının uzaklaştırılması için faydalı bir yöntemdir. Ultrafiltrasyon tedavisi, akut volüm yüklenmesini etkili bir şekilde düzeltebilir, kardiyak ve fonksiyonel parametreleri iyileştirebilir. KY ile ilişkili hastaneye kabullerin azaltılması gibi uzun süreli faydası da mevcuttur. Aşırı sıvı çekilmesi böbrekleri olumsuz yönde etkileyebilse de,

dikkatli protokollerle diüretik duyarlılığını geri kazanılabilir ve stabil böbrek fonksiyonunu korunabilir(6). KY'deki her iki ultrafiltrasyon modalitesinden elde edilen uzun vadeli sonuçları belirlemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. UF'nin volüm çekilmesi ile böbrek fonksiyon bozukluğunu geriletmesi veya daha iyi kardiyak durumla ilişkili olup olmadığı hala tartışmalıdır. Çünkü yüksek miktarda UF prerenal azotemi, hipotansiyon veya aşırı hemokonsantrasyona neden olabilir. Plazma dolum hızı ile UF hızı arasında bir uyumsuzluk olursa akut böbrek hasarı gelişebilir. Hasta övolemik duruma yaklaştıkça UF miktarı ayarlanmalıdır. UF'den kardiyak bir fayda umulmakla birlikte özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, akut sıvı çekilmesinden kaynaklanan hemodinamik instabilite riski olduğu unutulmamalıdır.

Kardiyorenal sendromun patofizyolojisinin anlaşılmasındaki son gelişmelere dayanarak KY'de mevcut farmakolojik tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, ekstrakorporeal UF iyi bir seçenektir. Aşırı sıvı çekilmesi akut böbrek hasarına neden olabileceğinden optimal UF oranını belirlemek zor olmaya devam etmektedir. UF tedavisinin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisine ve uzun vadeli sonuçlara odaklanan daha titiz çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Tip 2 KRS günümüzde hala hastaneye sık yatış gerektiren ve kötü prognozu olan bir hastalıktır. Hastalarda volüm yükünün azaltılması klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularda düzelme sağlayabilir. Volüm yükü diüretik veya UF tedavisi ile azaltılabilir. Hastaların klinik durumuna göre her iki yöntemin birlikte uygulanması da bir tedavi seçeneğı olabilir. Diüretik direnci olanlarda UF uygulanması daha makul bir yaklaşım olarak görölmektedir. NYHA fonksiyonel sınıfı ve NTproBNP değeri mortalite ilişkili bağımsız değişkenlerdir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, ultrafiltrasyon ve diüretik tedavilerinin, kilo kaybı, toplam net sıvı kaybı, TBW, ECW'nin tedavisi sonrası azaldığı izlendi ancak bu iki tedavinin birbirine üstünlüğü gösterilemedi.

NYHA fonksiyonel sınıfı ve NTproBNP ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Mortalite oranı diüretik grubunda(%16,7), ultrafiltrasyon grubunda ise daha yüksek(%31) bulunmuştur. Bu durum ultrafiltrasyon grubundaki hastaların daha fazla yoğun bakım takibi gerektirmesi ve NYHA fonksiyonel sınıfının daha ileri olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Gruplar arasında üre ve kreatinin değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası ultrafiltrasyon grubunda daha anlamlı sonuçlar elde edildi. Yine tedavi öncesi ve sonrası GFH'de her iki grupta artış izlendi. Kreatinin farkı değerlendirildiğinde ise her iki grupta anlamlı sonuç elde edildi.

Kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası PABS, VCI, LAV'de anlamlı düşüş izlendi. MY derecesi tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde diüretik grubunda anlamlı düşüş gözlemlendi. LAV farkı ultrafiltrasyon grubunda anlamlı sonuçlandı.

Hemodiyalize geçen hasta oranı ultrafiltrasyon grubunda %12 iken, diüretik grubunda %2,4 olmuştur. Bu bulgular ultrafiltrasyona alınan hasta grubunun daha ileri KBH'e olmasına bağlı olabilir.

Ultrafiltrasyonun invaziv ve pahalı bir işlem olması ve tedavi ile ilişkili hipotansiyon, kateter enfeksiyonu ve katater ilişkili diğer komplikasyonlar gelişmesi ayrıca sistemik antikoagülan kullanımına bağlı kanama gibi yan etkileri nedeniyle, ilk basamak tedavi yerine diüretik direnci olan olgularda kullanılması daha uygun bir seçenek olarak görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ronco C. Cardiorenal and Renocardiac Syndromes: Clinical Disorders in Search of a Systematic Definition. *Int J Artif Organs*. 2008 Jan;31(1):1–2.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003 Nov;42(5):1050–65.
3. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1130–6.
4. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(19):1527–39.
5. Cnossen N, Kooman JP, Konings CJ, van Dantzig J-M, van der Sande FM, Leunissen K. Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Jul;21 Suppl 2:ii63–66.
6. Ross EA, Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Cardiorenal Syndrome: Physiologic Basis and Contemporary Options. *Blood Purif*. 2012;34(2):149–57.
7. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M. Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol*. 2010 Jan;55(1):49–54.
8. François K, Ronco C, Bargman JM. Peritoneal Dialysis for Chronic Congestive Heart Failure. *Blood Purif*. 2015;40(1):45–52.
9. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Prompt Reduction in Intra-Abdominal Pressure Following Large-Volume Mechanical Fluid Removal Improves Renal Insufficiency in Refractory Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2008 Aug;14(6):508–14.
10. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010 Mar 1;31(6):703–11.
11. Ledoux P. [Cardiorenal syndrome]. *Avenir Med*. 1951 Oct;48(8):149–53.
12. Martin PY, Schrier RW. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl*. 1997 Jun;59:S57–61.
13. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987–96.

14. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1587–92.
15. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):203–10.
16. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):209–16.
17. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007 Aug;13(6):422–30.
18. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1031–42.
19. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117–36.
20. Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Jan;20(1):56–66.
21. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-Renal Syndrome Type 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol*. 2012 Jan 1;32(1):18–25.
22. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):847–54.
23. Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2010 Aug;12(8):861–5.
24. Cruz DN, Bagshaw SM. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol*. 2010 Dec 29;2011:351291.
25. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):671–8.

26. Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ cross talk in the critically ill: the heart and kidney. *Blood Purif.* 2009;27(4):311–20.
27. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010 May;25(5):1406–16.
28. Glance LG, Wissler R, Mukamel DB, Li Y, Diachun CAB, Salloum R, et al. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2010 Oct;113(4):859–72.
29. Clementi A, Virzì GM, Brocca A, de Cal M, Vescovo G, Granata A, et al. Cardiorenal syndrome type 4: management. *Blood Purif.* 2013;36(3–4):200–9.
30. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2006 Jul;17(7):2034–47.
31. Soni SS, Ronco C, Pophale R, Bhansali AS, Nagarik AP, Barnela SR, et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):49–56.
32. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018 May 8;137(19):2016–28.
33. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007 Sep;9(9):872–8.
34. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 17;53(7):589–96.
35. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 17;53(7):582–8.
36. Blake WD, Wegria R. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol.* 1949 Apr;157(1):1–13.
37. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008 Dec;14(10):824–30.
38. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: “Guyton revisited.” *Eur Heart J.* 2005 Jan;26(1):11–7.
39. Sarraf M, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute heart failure syndromes. *Int J Nephrol.* 2011 Mar 2;2011:293938.

40. Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1130–7.
41. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000 Mar;52(1):11–34.
42. Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2008 Aug;19(8):1459–62.
43. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Nov;5(11):641–9.
44. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2007 Sep;4(3):134–8.
45. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest*. 2006 Sep;36 Suppl 3:78–88.
46. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S47–53.
47. Diwan A, Tran T, Misra A, Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr Mol Med*. 2003 Mar;3(2):161–82.
48. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP. Isolation of “myocardial depressant factor(s)” from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 1996 Oct;42(5):M911–915.
49. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2003 Jun;14(6):1549–58.
50. Bradley SE, Bradley GP. THE EFFECT OF INCREASED INTRA-ABDOMINAL PRESSURE ON RENAL FUNCTION IN MAN. *J Clin Invest*. 1947 Sep;26(5):1010–22.
51. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 May;902:230–9; discussion 239–240.
52. Funaya H, Kitakaze M, Node K, Minamino T, Komamura K, Hori M. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1363–5.
53. Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 5'-nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(2):289–98.
54. Pai P. Cardiorenal syndrome. *Hong Kong J Nephrol*. 2015 Oct;17(2):36–45.
55. Kingma JG, Simard D, Rouleau JR, Drolet B, Simard C. The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017 Nov 29;4(4):E21.

56. Forman DE, Butler J, Wang Y. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *ACC Curr J Rev.* 2004 Mar;13(3):41.
57. Gnanaraj J, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome. *F1000Research.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-2123.
58. Jie KE, Verhaar MC, Cramer M-JM, van der Putten K, Gaillard CAJM, Doevendans PA, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 Nov;291(5):F932-944.
59. Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med.* 2006 Dec;119(12 Suppl 1):S17-25.
60. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA, Zhang X, McClure LA, Zakai N, et al. Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2010 Nov;56(5):861-71.
61. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):632-9.
62. Kraut EJ, Chen S, Hubbard NE, Erickson KL, Wisner DH. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. *J Trauma.* 1999 May;46(5):900-6.
63. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 May 6;355(9215):1575-81.
64. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1997 Nov;30(5):659-64.
65. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000 May;57(5):1803-17.
66. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):685-93.
67. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ.* 2017 Mar 9;356:j791.
68. Waldum B, Os I. The cardiorenal syndrome: what the cardiologist needs to know. *Cardiology.* 2013;126(3):175-86.
69. Damman K, Tang WHW, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency:

practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):853–71.

70. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Aug;65(8):757–73.
71. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Aug 16;372(9638):547–53.
72. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, Nohria A, Lewis E, Givertz M, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):2029–35.
73. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 3;138(11):917–24.
74. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
75. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309–21.
76. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):2082–9.
77. Sato N, Ajioka M, Yamada T, Kato M, Myoishi M, Yamada T, et al. A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Japanese Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016 Apr 25;80(5):1113–22.
78. Chonchol M, Benderly M, Goldbourt U. Beta-blockers for coronary heart disease in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Jul;23(7):2274–9.
79. House AA, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010 Oct;56(4):759–73.
80. Gheorghade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013 Mar 20;309(11):1125–35.

81. Young JB, Abraham WT, Stevenson LW, Horton DP. Results of the VMAC Trial: Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure. *Circulation*. 2000 Nov 28;102(22):2794–2794.
82. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):32–43.
83. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013 Dec 18;310(23):2533–43.
84. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.
85. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2018 Mar;85(3):231–9.
86. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhmer A, Comin-Colet J, Dickstein K, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):360–7.
87. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007 Jan;9(1):75–82.
88. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Apr;1(2):103–11.
89. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, Édes I, Fedele F, Pollesello P, et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013 Dec;27(6):581–90.
90. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1319–31.
91. Weatherley BD, Cotter G, Dittrich HC, DeLucca P, Mansoor GA, Bloomfield DM, et al. Design and rationale of the PROTECT study: a placebo-controlled randomized study of the selective A1 adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function. *J Card Fail*. 2010 Jan;16(1):25–35.
92. Du X-J, Bathgate RAD, Samuel CS, Dart AM, Summers RJ. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Jan;7(1):48–58.

93. Metra M, Teerlink JR, Felker GM, Greenberg BH, Filippatos G, Ponikowski P, et al. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct;12(10):1130–9.
94. Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):196–206.
95. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
96. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643–58.
97. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):717–25.
98. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
99. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Jan 9;137(2):119–29.
100. Koniari K, Nikolaou M, Paraskevidis I, Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol*. 2010 Dec 15;2011:194910.
101. Michael Felker G. Diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2010 Jul;16 Suppl 1:S68–72.
102. Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(4):165–70.
103. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, Lip GYH, Gaze D, Collinson PO, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 31;57(22):2233–41.
104. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 12;59(24):2145–53.
105. 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 Jul 20;122(3):265–72.

106. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):797–805.
107. Sharma K, Vaishnav J, Kalathiya R, Hu J-R, Miller J, Shah N, et al. Randomized Evaluation of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients With Acute Heart Failure and Dopamine: The ROPA-DOP Trial. *JACC Heart Fail*. 2018 Oct;6(10):859–70.
108. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):209–16.
109. 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 Oct;38(4):963–8.
110. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F. Extracorporeal ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(3–4):155–68.
111. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 2010 Jun 15;121(23):2592–600.
112. Rossignol P, Zannad F. Loop diuretics and ultrafiltration in heart failure. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Aug;14(12):1641–8.
113. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(3–4):132–43.
114. Davies S, Lally F, Satchithananda D, Kadam U, Roffe C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Sep;29(9):1648–54.
115. Yumpu.com. Kalp YetmezliÄ°inde Ä°leri Ultrafiltrasyon SeÃ§eneÄ°i - Klinik GeliÅ°im [Internet]. yumpu.com. [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://www.yumpu.com/tr/document/read/33865160/kalp-yetmezliinde-aleri-ultrafiltrasyon-seaeneai-klinik-geliaim>
116. Kuhlmann MK. Hemofiltration and Hemodiafiltration. In: *Handbook of Dialysis Therapy* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2022 Apr 9]. p. 349-355.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323391542000278>
117. Mather PJ, Konstam MA. Newer mechanical devices in the management of acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007 Jun;12(2):167–72.
118. 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 Dec 6;46(11):2043–6.

119. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 13;49(6):675–83.
120. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Oct 7;363(15):1419–28.
121. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH, Tang WHW. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul;20(7):1148–56.
122. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Dec 13;367(24):2296–304.
123. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail*. 2014 Jan;20(1):9–17.
124. Lorenz JN, Weihprecht H, Schnermann J, Skøtt O, Briggs JP. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol*. 1991 Apr;260(4 Pt 2):F486–493.
125. Schlatter E, Salomonsson M, Persson AE, Greger R. Macula densa cells sense luminal NaCl concentration via furosemide sensitive Na⁺2Cl⁻-K⁺ cotransport. *Pflügers Arch*. 1989 Jul;414(3):286–90.
126. Costanzo MR, Negoianu D, Fonarow GC, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, et al. Rationale and design of the Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure (AVOID-HF) trial. *Am Heart J*. 2015 Sep;170(3):471–82.
127. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016 Feb;4(2):95–105.
128. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
129. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 16;69(19):2428–45.
130. Cheng Z, Wang L, Gu Y, Hu S. Efficacy and safety of ultrafiltration in decompensated heart failure patients with renal insufficiency. *Int Heart J*. 2015 May 13;56(3):319–23.

131. Kwong JSW, Yu C-M. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15;172(2):395–402.
132. Zhi Q, Liang JC. Diuretics and ultrafiltration in acute heart failure syndrome. *Int Heart J*. 2013;54(6):390–4.
133. Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Spanó E, Di Loreto P, Kohn CO, Cruz D, et al. Advances in the technology of automated, tidal, and continuous flow peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2007 Jun;27 Suppl 2:S130-137.
134. Venkataraman V, Nolph KD. Utilization of PD modalities: evolution. *Semin Dial*. 2002 Dec;15(6):380–4.
135. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Nov;42(5):1082–96.
136. SEMRA BOZFAKIOĞLU. Periton Diyalizinin Tipleri: Reçetelendirme Prensipleri ve Örnekleri. 2013th ed.
137. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):394–400.
138. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2544–65.
139. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242–52.
140. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194–202.
141. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):1004–9.
142. Eren M, Zoghi M, Tuncer M, Çavuşoğlu Y, Demirbağ R, Şahin M, et al. Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure: TAKTİK study. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2016 Dec;44(8):637–46.
143. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention

- Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000 Mar 8;283(10):1295–302.
144. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 May 31;344(22):1651–8.
 145. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol JASN. 2004 Jul;15(7):1912–9.
 146. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014 Jan;16(1):103–11.
 147. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. Semin Nephrol. 2012 Jan;32(1):26–30.
 148. Costanzo MR. The role of ultrafiltration in the management of heart failure. Congest Heart Fail Greenwich Conn. 2008 Feb;14(1):19–24.
 149. Wertman BM, Gura V, Schwarz ER. Ultrafiltration for the management of acute decompensated heart failure. J Card Fail. 2008 Nov;14(9):754–9.
 150. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008 Oct;10(10):933–89.
 151. Stevenson LW, Zile M, Bennett TD, Kueffer FJ, Jessup ML, Adamson P, et al. Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. Circ Heart Fail. 2010 Sep;3(5):580–7.
 152. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? J Am Coll Cardiol. 2006 Jan 3;47(1):1–8.
 153. Toven DM, Pedrinazzi C, Ogliari V, De Petri G, Mileti M, Inama G. [Non-pharmacological therapy of decompensated heart failure: the extracorporeal ultrafiltration]. G Ital Cardiol 2006. 2008 Oct;9(10 Suppl 1):118S-122S.
 154. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B, Lauri G, Salvioni A, Giraldi F, et al. 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 Dec;72(6):534–9.
 155. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. N Engl J Med. 1974 Oct 10;291(15):747–51.

156. Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, Doria E, Barbier P, Muratori M, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J*. 1993 Aug;70(2):135–40.
157. 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]. *Cardiol Rome Italy*. 1994 Nov;39(11):763–72.
158. Costanzo MR, Saltzberg M, O’Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2047–51.
159. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1173–80.
160. Bart BA, Walsh MM, Blake D, Goldsmith SR. Ultrafiltration for cardiorenal syndrome. *J Card Fail*. 2008 Aug;14(6):531–2; author reply 532-533.
161. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Demirjian S, et al. Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1906–12.
162. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Cosmai L, Meloni F, et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2007 Jul;22(7):2013–9.
163. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Zipes DP. Braunwald’s Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Health Sciences; 2018. 2527 p.
164. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Diyarbakır merkezde doğdum. İlköğretimimi Yenişehir İlköğretim Okulu'nda, Lise öğrenimimi ise Diyarbakır Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2010-2013 yılları arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitime başlayıp eğitime Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde devam ettim ve 2017 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Zorunlu hizmetimde Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev aldım. Mart 2018 den itibaren Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.