

# Olgu sunumu: Konjesiyonu olan bir kalp yetersizliği hastasına yaklaşım

Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Hüseyin Uyarel

Sayın Doç. Dr. Mehmet Eren ve Doç. Dr. Hüseyin Uyarel bir olgu üzerinde konjesiyonu olan bir kalp yetersizliği hastasına yaklaşımı (tanı ve tedavi) tartışmaktadırlar.

**Olgu:** Bilinen Kronik Kalp Yetersizliği Olan, İstirahatte Nefes Darlığı, Bacak ve Karın Şişliği ile Bařvuran 75 Yaşında Kadın Hasta

**Bařvuru nedeni:** Çabuk yorulma, Bacak ve karın şişliği, Gece uyuyamama, İstirahatte nefes darlığı

## Hikaye:

2003 yılında 2 X ACBG (LAD-LİMA, CXOM1-RADİAL ARTER). 5 yıl içinde çok defa hastaneye yatıp İV diüretik tedavi almış. Son 3-4 aydır Őikayetlerinde artış, tedaviye yanıt vermeyen bacak ve karın şişliği Őikayeti ile acile başvuruyor.

**Risk faktörü:** Yaş, HT, Sigara içmiyor

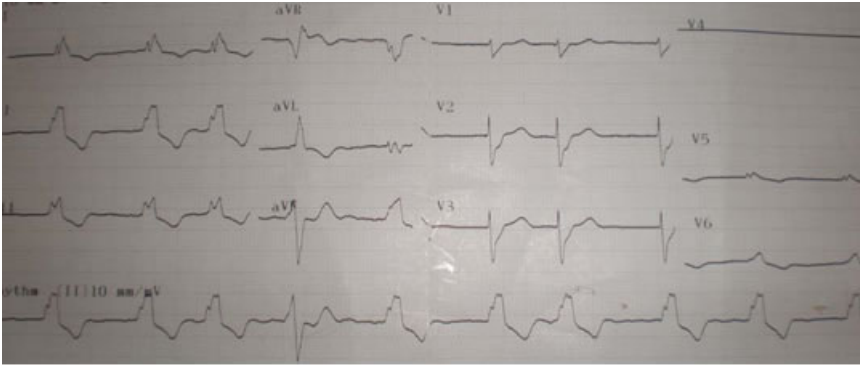
**Soy geçmiř:** Özellik yok

**Kullandığı ilaçlar:** Candesartan 8 mg/gün, Carvedilol 6.25 mg/gün, Spironolakton 25 mg/gün, Hidroklorotiyazid 25 mg/gün, Furosemid 40 mg/gün (günaşırı)

## Laboratuvar (eski-řimdi):

	Eski	Yeni
AKŞ (mg/dl)	90	79
T. Kol (mg/dl)	99	126
TG (mg/dl)	57	55
HDL-K (mg/dl)	39	32
LDL-K (mg/dl)	49	83
Kreatinin (mg/dl)	0.9	<b>2.66</b>
BUN (mg/dl)	25	<b>113</b>
Na (mEq/L)	143	<b>137</b>
K (mEq/l)	4.4	<b>5.9</b>
Hgb (g/L)	Normal	<b>8.9</b>
Hct (%)	Normal	<b>26.3</b>
TİT	Normal	Normal

## Elektrokardiyografi:



## Telekardiyografi:



### Ekokardiyografi:

SV Diyastol sonu çapı: 5,5 cm, SV Sistol sonu çapı: 4.1 cm, SV EF: %25 (Simpson's)  
Orta MY ve Orta TY, Grade III diyastolik disfonksiyon, Sol atriyum: 5.2 cm  
TPAB: 75 mmHg, Apeks anevrizmatik

### Fizik bulgular:

Kan basıncı: 90/40 mmHg , Kalp hızı: 82 atım/dk, Boy: 158 cm, Ağırlık: 72 kg, VKİ: 28.9 kg/m<sup>2</sup>, Ateş:36°C  
Kalp sesleri aritmik. Mitral ve triküspit odakta 2-3/6 pansistolik üfürüm. S3(+), S4(-)  
Akciğer bazallerinde minimal raller mevcut.  
Boyunda venöz dolgunluk (+), Hepatojuguler röflü (+), batında asit ve umbilikal herni (+), bilateral 4(+) pretibial ödem mevcut.  
Periferik nabızlar bilateral zayıf palpe ediliyor.  
Yaygın asit nedeniyle karaciğer ve dalak değerlendirilemedi.  
Nörolojik muayene: normal.

### Kimler hastaneye yatmalı?

#### Hastaneye yatış önerilenler

##### Ciddi dekompanse kalp yetersizliğinin eşlik ettiği

1. Hipotansiyon
2. Kötüleşen renal fonksiyonlar
3. Mental durum bozukluğu

##### İstirahat dispnesi

1. İstirahat taşipnesi
2. Oksijen saturasyonu <% 90

##### Hemodinamik ciddi aritmi

Yeni başlayan hızlı atriyal fibrilasyon

##### Akut koroner sendromlar

#### Hastaneye yatması gerekenler

##### Konjestiyonun kötüleşmesi

1. Dispne olmasa da
2. ≥5 kg alımı

##### Pulmoner ve sistemik konjestiyon bulgu ve semptomları

1. Kilo alımı olmasa da

##### Majör elektrolit bozukluğu

##### İlişkili durumlar

1. Pnömoni
2. Pulmoner emboli
3. Diyabetik ketoasidoz
4. Geçici iskemik atak veya inme

##### Tekrarlayan ICD deajarları

### Hasta hangi klinik tablo içine girmektedir?

Sıcak-kuru (konjestiyon yok)  
Sıcak-yaş (konjestiyon var) (cevap)  
Soğuk-kuru (konjestiyon yok)  
Soğuk-yaş (şok)

### Tanı:

#### Konjestiyon tanımı, etkileri ve gelişimini arttıran faktörler

Akut kalp yetersizliği sendromu (AKYS), hastaneye yatışı ve/veya mevcut tedavinin arttırılmasını gerektiren kalp yetersizliği bulgu ve semptomlarındaki hızlı değişimi tarif eder. Her yıl A.B.D.'de bu tanı ile yaklaşık 2.4 milyon insan hastaneye yatmaktadır.<sup>1</sup> Hernekadar hastane-içi mortalite %3-4 olsa da, 60-90 günlük mortalite %10'lara yaklaşmakta ve bu periyotta tekrar hastaneye yatış % 25 gibi yüksek oranları bulmaktadır.<sup>2</sup> Ülkemizde AKYS hakkında şu anda yeterli veri olmasa da, devam eden TAKTİK çalışması bu konuda bizi aydınlatacaktır. AKYS'nin en önemli nedeni kronik kalp yetersizliğinin kötüleşmesidir. Farmakolojik/nonfarmakolojik yöntemlerdeki gelişmelere rağmen bu hastalar sistemik ve pulmoner konjestiyon artışı nedeniyle hastaneye yatmaktadır.

Hemodinamik ve klinik olmak üzere iki tip konjestiyon vardır. Hemodinamik konjestiyon; artmış SV doluş basıncı (hipervolemiye bağlı) ile oluşur. Erken dönemde meydana geldiği için tanınması klinik konjestiyon gelişimini ve hastaneye yatışı önler. Taburculuk sonrası tekrar hastaneye yatışın nedeni, semptomlarda düzelme olmasına rağmen persisten artmış SV doluş basıncıdır. Bu nedenle tüm çabamız hastayı hemodinamik konjestiyon döneminde yakalamaktır. Klinik konjestiyon ise; artmış SV doluş basıncı nedeniyle oluşan bulgu ve semptomlardır. Bunlar respiratuvar distress, S3, ral, intersitisiyel/alveolar ödem, juguler venöz distansiyon, periferik ödem olarak sayılabilir. Geç dönemde oluşur ve klinik konjestiyonda gerileme olsa bile hemodinamik konjestiyon devam ediyor olabilir. Dikkat edilmesi gereken nokta, hastane

döneminde sadece semptomlardaki rahatlama klavuzluğunda değil, ayrıntılı bir değerlendirme ile hastanın taburculuk planının yapılması gerektiğidir.<sup>3</sup>

Ventriküler yeniden şekillenme, koroner arter hastalığının ilerlemesi, kapak hastalıkları ve nörohormonal aktivasyon konjestiyon gelişiminde büyük rol oynar. Artmış SV doluş basıncı, SV duvar stresini artırır, boşluk dilatasyonuna ve ventrikülün sferik hale gelmesine katkıda bulunarak mitral yetersizliğinin oluşması kolaylaşır. Bu da hemodinamiyi bozar ve ventrikül dilatasyonu daha da artar.<sup>4</sup> Artmış SV doluş basıncının intersitisiyel ve alveolar ödeme sebep olması dışında, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktivelemesi sonucunda taşikardi, vazokonstrüksiyon, sıvı artışı ile subendokardiyal iskemi gelişir. Subendokardiyal iskemi ventriküler aritmi ve ani kalp ölümü riskini artırır, nekroz ve apoptozis sonucu miyosit kaybıyla SV'ün yeniden şekillenmesine katkıda bulunur.<sup>4</sup> Ek olarak koroner arter hastalığından kaynaklanan miyokardiyal iskemi, kalp yetersizliğinin alevlenmesinin hem nedeni hem de sonucu olabilir. Ayrıca kalp yetersizliği renal fonksiyonları da bozar.<sup>4</sup> Anormal su ve sodyum tutulumu konjestiyona katkıda bulunur. Ayrıca renal fonksiyonlardaki kötüleşme diüretiklere olan cevabı azaltarak tedavinin kompleks hal almasını sağlar. Ve yine renal disfonksiyon anemiye yol açarak kalp yetersizliğinin ilerlemesine ve hemodinamik bozulmaya katkıda bulunur. Aşırı su ve tuz alımı, tıbbi tedaviye uyumsuzluk, alkol, kokain vb. kardiyak toksinlerin kullanılması gibi hasta ile ilişkili faktörler de konjestiyon gelişimine katkıda bulunur. 179 hastalık bir örneklemede AKYS ile yatan hastaların 42'si (%24) ilaçlarını düzenli kullanmazken, 61'i (%34) aşırı (>2.5 L/gün) sıvı alımı ve 77'si (%43) aşırı diyet sodyum alımı sergilemiş.<sup>5</sup> Kalsiyum kanal blokerleri ve birçok antiaritmik ilaç miyokardiyal deprese etmektedir.<sup>6</sup> Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar su ve tuz retansiyonunu artırır diüretiklerin ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkilerini bozmaktadırlar.<sup>6</sup> Oral hipoglisemik ajanlar, özellikle tiyazolidinedionlar plazma volümünü arttırmaktadırlar.<sup>6</sup>

Bu faktörler tarafından ilerleyici volüm artışı tedrici olmakta, klinik konjestiyon ve akabindeki hastaneye yatışlardan günler öncesinde oluşmaktadır. Adamson ve ark.<sup>7</sup> kalp yetersizliği olan 32 hastanın sağ ventrikül hemodinamik parametrelerini implante edilebilir monitörlerle incelemişler ve hastaneye yatan 12 hastanın 9'unda sağ ventrikül basınçlarının yüksek ve bunun klinik konjestiyon ile uyumlu olduğunu ve bu hemodinamik değişikliklerin semptomlar ve hastaneye yatış oluşmadan ortalama 5 gün önce geliştiğini görmüşlerdir.

#### **Yatan hastalarda tedavi hedefleri nasıl olmalıdır?**

- Acil olarak
- Semptomları düzeltmek
- Oksijenasyonu sağlamak
- Organ perfüzyonunu düzeltmek (böbrek, beyin, kalp)
- Volüm yükü tedavisi
- Kısa dönem tedavisi
- Hastanın stabilizasyonu ve tedavinin optimizasyonu
- İdame tedavilerinin başlanması
- YB ve hastanede kalış süresinin kısaltılması
- Uzun dönem tedavisi
- Erken dönemde tekrar hastaneye yatışı önlemek
- Semptomları ve sağkalımı düzelten uzun dönem tedavi rejimlerini başlamak

#### **Yatan hasta takibi nasıl olmalıdır?**

İyi bir tedavi planı için hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

#### **Yatan hasta takip önerileri**

**Günlük Kilo** Sabah idrarından sonra değerlendir

**Günlük Sıvı alımı/çıkışı**

**İki günde bir Vital bulgular** Ortostatik kan basıncı

**Günlük Bulgular** Ödem, asit, pulmoner ral, hepatomegali

Artmış juguler venöz basınç

Hepatojuguler reflü, karaciğer hassasiyeti

**Günlük Semptomlar** Ortopne, gece öksürüğü, dispne, yorgunluk

Paroksizmal gece dispnesi

**Günlük Elektrolit** Potasyum, sodyum

**Günlük Renal fonksiyonlar** Üre, serum kreatinin

Serum potasyum ve renal fonksiyonların ölçümü özellikle diürezi >2L/gün olan hastalarda daha sık yapılmalıdır. Diürez sırasında renal fonksiyonların kötüleşmesi kötü prognostik göstergedir. Devam eden konjestiyon sırasında kreatinin yükselmesi durumunda ne yapılması gerektiği çok açık değildir. Birçok hekim semptomatik hastalarda kreatinin seviyesi orta düzeylerde olmak şartı ile diüreze devam edilmesi gerektiği hususunda görüş birliği sergilemektedirler. Eğer artan kreatinin seviyeleri intravasküler volüm azalmasını düşündürüyorsa diüretik tedavi kesilmelidir. Tam kan sayımı anemiye dışlamak için gereklidir. Arteriyel kan gazı oksijen ihtiyacını göstermesi yanı sıra, karbondioksit retansiyonu ve olası pulmoner problemler hakkında bilgi verebilir. Yine karaciğer testleri yüksek olabilir, kötü hepatik perfüzyon veya eşlik eden karaciğer problemleri hakkında bilgi verebilir. İdrar tetkiki üriner sistem enfeksiyonlarını ve hipotansif periyot sırasında olabilecek akut tübüler nekrozu dışlar.

#### **Olgunun takibinde izlenilecek yöntem:**

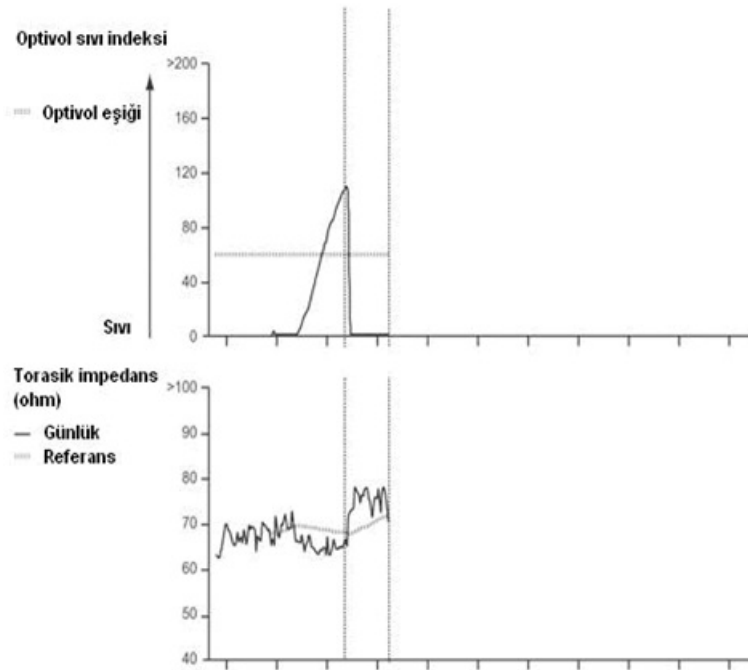
Hemodinamik ölçümlerle karşılaştırıldığında klinik bulgu ve semptomların doğruluğu düşüktür.<sup>8</sup> Ancak ortopne varlığının

duyarlılığı %90'dır. Fizik muayene hemodinamik konjestiyon hakkında bilgi verebilir. Ortostatik kan basıncı değişiklikleri, valsalva manevrası, sublingual nitrogliserine kalp hızı veya kan basıncı cevabı, klinik konjestiyon olmaksızın SV doluş basınçları hakkında bilgi verebilir.

Pulmoner konjestiyon tanısı teleradyografide, kardiyomegali, pulmoner damarların redistribüsyonu, hiler damarların genişlemesi, Kerley çizgileri ve bazen alveolar ödem olarak görülebilir. Birçok çalışma semptom, bulgu ve teleradyografinin, pulmoner kapiller tıkalı basıncın (PKTB) >20 mmHg olmasını ne denli öngördüğünü araştırmıştır.<sup>9</sup> Fizik bulgular (ödem, ral, S3, artmış juguler venöz basınç) ve radyografik işaretlerin zayıf öngördürücü olduğu ortaya konulmuştur. Öyle ki PKTB'ı 16-29 mmHg olan hastaların %53'ünde, ≥30 mmHg olan hastaların %39'unda radyografik konjestiyon saptanmamıştır.<sup>9</sup> Ekokardiyografi de tanı ve takipte kullanılan diğer bir yöntemdir. Hernekadar hastaların yarıya yakınının ejeksiyon fraksiyonu normal olsa da, sol ve sağ atriyum çapı, ventrikül fonksiyonları, noninvazif doppler ile atım volümü, kardiyak debi, sağ atriyal basınçlar, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans (invazif tekniklerle kıyaslandığında %90 korele) hakkında bilgi verir.<sup>10</sup> Doku dopplerde diyastolik mitral annuler hız (Ea) ile transmitral akım (E) önemli bilgi vermektedir. E/Ea>15 olması %86 duyarlılık ve %88 özgüllükle PKTB'nın >15 mmHg olmasını öngörmektedir.<sup>10</sup>

Konjestiyonu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem serum beyin-tipi natriüretik peptit (BNP) veya N-terminal pro-BNP (NT-proBNP)'dir. Bunların üretimi ve salınımı çok yavaş olup, konjestiyonun dinamik değişikliklerini takipte kullanılması önerilmese de, hastanın bazal BNP değeri (iyilik halinde) konjestiyonun tanınmasında ve tedavinin optimize edilmesinde faydalı olabilir.<sup>11</sup>

Diğer yöntem intratorasik empedans (direnç) ölçümüdür. İntratorasik empedans görüntüleme akciğerlerde sıvı birikimini göstermektedir. Bu amaçla Optivol sıvı monitör aletleri geliştirilmiştir. Mekanizma şu şekildedir; elektrik akımı su içinde daha hızlı ilerlerken hava içinde geçişi sırasında empedansla karşılaşmaktadır. Yaş akciğer (konjestiyon) durumunda empedans düşmektedir. Bu alet önceden konjestiyonu haberdar edip hastanın tedavisini tekrar gözden geçirmemizi sağlamakta ve hastaneye yatışları önlemektedir (Şekil-1).



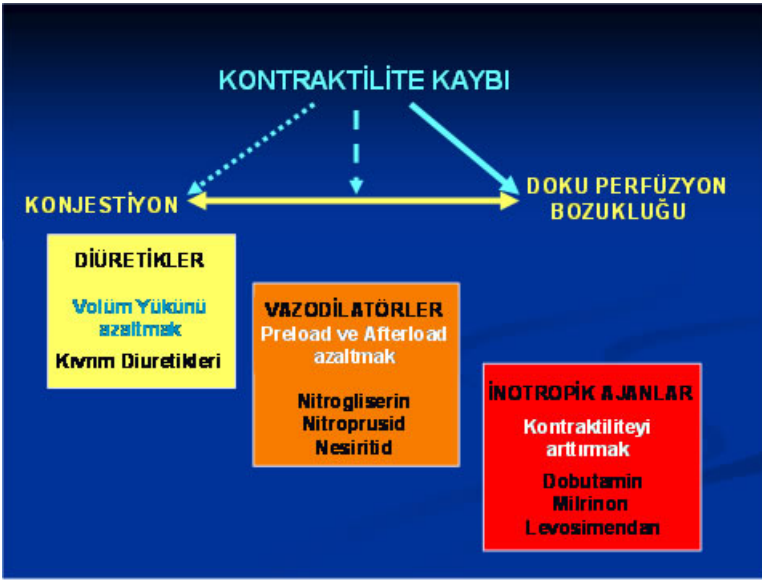
**Şekil-1:** Üstte artmış volümü gösteren optivol sıvı indeksi, altta artmış volüme eşlik eden azalmış torasik empedans.

Hastaneye yatmış hastaları değerlendirmede altın standart girişimsel yöntemle PKTB'ın ölçülmesidir. Normal bireylerde PKTB arttığı zaman birçok refleks harekete geçmektedir. Bunlardan biri "Henry-Gauer" refleksidir.<sup>12</sup> PKTB artışı ile arjinin vazopressin salınımı azalmakta ve diürez olmaktadır. Diğer refleks yanıtlarda renal sempatik tonus azalmakta ve natriüretik peptit salınımı artmaktadır.<sup>13</sup> Renal sodyum ve su atılımını artıran bu tarz atriyal-renal refleksler kalp yetersizliğinde bozulmuştur. Bundan dolayı kalp yetersizliğinde artmış PKTB'a rağmen renal sodyum ve su tutulumu olmaktadır. Köpeklerdeki deneysel kalp yetersizliğinde artmış PKTB ile beraber arjinin vazopressin düzeylerinin yüksek kaldığı ve diürez yanıtının olmadığı gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Hemodinamik konjestiyonu birebir gösteren artmış PKTB mortalite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>15</sup> AKYS ile yatan 1156 hastanın incelendiği bir çalışmada, sürekli olarak PKTB'ı >18 mmHg olan hastalarda 1-yıllık mortalite, <16 mmHg olanlara göre daha fazla (%34.9 ve %18.0) bulunmuştur. Girişimsel yöntemle PKTB ölçümü, SV doluş basınçlarına en yakın bilgi veren yöntem olsa da, özellikle hastane dışı ortamda kullanılamama dezavantajı vardır. "Amerikan Kalp Yetersizliği Cemiyeti"

klavuzlarına<sup>3</sup> göre girişimsel hemodinamik monitorizasyon rutin olarak önerilmemektedir. Ancak eğer hasta tedaviye dirençliyse, volüm durumu net değilse, klinik ciddi hipotansiyonu (sistolik kan basıncı<80 mmHg) veya kötüleşen renal fonksiyonları varsa önerilebilir.

**Olgumuzda ilk olarak başlanması gereken ilaç grubu:** Kıvrım diüretikleri



#### Diüretik endikasyonları

Sıvı birikimine bağlı semptomatik kalp yetersizliği

- Ödem
- Dispne
- Akciğer ralleri
- Juguler dolgunluk
- Hepatomegali
- Akciğer ödemi (tele)

#### **Tedavi:**

Her ne kadar güvenilirliği ve etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmese de, gözlemsel deneyimler kıvrım diüretiklerinin konjestiyon tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç grubu olduğunu göstermektedir. Kıvrım diüretikleri, distal tüplere etki eden diüretiklere göre daha çok diürez oluştururlar. Özellikle kötüleşen kalp yetersizliğinde kıvrım diüretikleri intravenöz olarak verilmelidir. Oral furosemidin ideal şartlar altında biyoyararlanımı %40 civarındadır. Ve bu oran hastadan hastaya ve aynı hastada günden güne değişmektedir. Özellikle de ileri kalp yetersizliğinde bu oran çok daha düşmektedir. Furosemidin pik etkisi 1-2 saatte olmakta ve 6 saatte etkinliği azalmaktadır. Bu yüzden günlük dozaj iki veya daha fazla olmalıdır. İntravenöz kıvrım diüretikleri ilk 15 dakika içinde sağ ve sol ventrikül doluş basınçlarında önemli düzeyde düşüş yapmaktadır ve bu etki prostoglandinler üzerinden olmaktadır.<sup>16</sup> Bu durum, diüretik etki başlamadan önce semptomlardaki rahatlamayı açıklar. Ancak intravenöz furosemid nörohormonal aktivasyona yol açmakta ve tedavinin erken dönemlerinde vazokonstriksiyona bağlı hemodinami bozulmaktadır.<sup>17</sup> İlgincidir, sodyum atılımı ve diürezin devamı sonucu volüm kaybı PKTB'ı azaltıp semptomları iyileştirmektedir.<sup>17</sup> Doz konusunda randomize çalışma yoktur fakat intravenöz bolus dozu 180-360 mg kadar olabilir. Tipik olarak ilk saatlerde >250-500 ml idrar çıkışı olmalıdır. Hastamıza Furosemid İV 240 mg/gün devamlı infüzyon şeklinde tedaviye başlanıyor.

2. gün hastanın semptomlarında gerileme yok.

n TA: 80/40 mmHg

n İdrar çıkışı <400 mL/gün

n ACE-İ, β-Bloker, Spironolakton, Hidroklorotiyazid almıyor.

n TA düşüklüğü nedeni ile Dopamin İV başlandı. Ancak bulantı ve kusma nedeni ile tolere edemedi.

n Kreatinin: 2.5 mg/dl

n BUN: 86.1 mg/dl

n K: 5 mEq/L

n Na:138 mEq/L

n İdrar Na: 11mEq/L

n CrCl: 21ml/dak

#### **Bu aşamada düşünülmesi gereken klinik durumlar:**

Diüretik direnci

Kardiyorenal sendrom

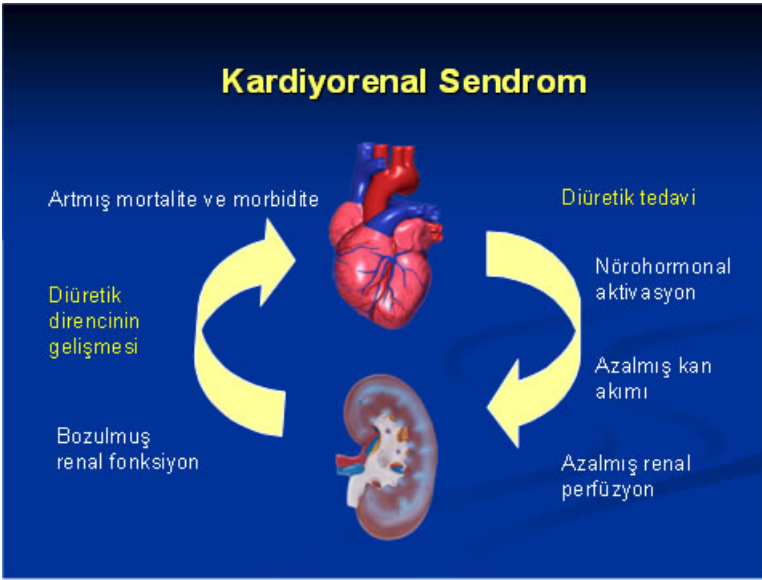
Her ikisi (cevap)

#### Kardiyorenal sendrom

n Kalp yetersizliğinde, böbrek ve dolaşım sistemi arasındaki etkileşim ile dolaşan volüm artmakta, ve bu semptomların artmasına ve hastalık progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

n Bu durumda, konjestif semptomların rahatlatılmasına yönelik tedaviler, renal fonksiyonlardaki bozulma ile kısıtlanmaktadır.

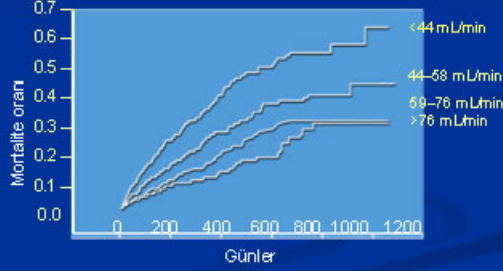
## Kardiyorenal Sendrom



## Renal fonksiyonlardaki bozulma kalp yetersizliğinde artmış mortalite ve morbidite sebebi

KKY'de GFR ve mortalite ilişkisi

- 1906 hasta
- NYHA sınıf
  - III (n=1138)
  - III/IV (n=607)
  - IV (n=161)



Hillege et al. *Circulation*. 2000;102:203-210.

### Diüretiklerin yan etkileri

Yararlı etkilerine rağmen diüretiklerin birçok yan etkisi de bulunmaktadır. Hastalar idrar çıkışı, hipotansiyon, elektrolit imbalansı ve renal fonksiyonlar yönünden izlenmelidir. Kıvrım diüretikleri, prerenal azotemi, ortostatik hipotansiyon, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerini tolere edememe gibi yan etkileri vardır. Ayrıca hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, metabolik alkaloz ve aritmi riski taşırlar. Diğer sık karşılaştığımız ciddi yan etki ise diüretik direncidir. Kalp yetersizliği ilerledikçe renal perfüzyon azalmakta ve henle çıkan kıvrımında yeteri ilaç konsantrasyonu oluşması için diüretik dozu da arttırılmaktadır. Dozu arttırılan kıvrım diüretikleri ise renal perfüzyonu daha da azaltıp glomerül filtrasyonunu düşürmektedirler. Böylece kısır bir döngü oluşmaktadır. Birçok gözlemsel çalışmada da artan diüretik dozu ile artmış mortalite ilişkisi gösterilmiştir.<sup>18</sup>

### Diüretik direnci nedir?

- Ödem tedavisinin amacına ulaşılmadan önce, diüretik yanıtın azaldığı ya da kaybolduğu durumdur.
- Diüretiklerin serbest bir şekilde kullanılmasına karşın, hücre dışı sıvı miktarının azaltılamamasıdır.
- Belirli bir diüretik dozu karşı, azalmış farmakolojik yanıt-azalmış natriürezisdir.
- Kötü prognoza sahiptir.
- Kalp yetersizliği ilerledikçe diüretik rezistansı artar.
- Uzun zamandır diüretik tedavi alanlarda daha sıktır.

Şu şekilde tarif edilebilir; 2-3 günlük yatak istirahatine, tuz ve su kısıtlanmasına, günde 250 mg oral veya intravenöz furosemid, digoksin ve mümkünse bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü verilmesine karşın, kilo verememe ve/veya uygun olmayan üriner sodyum atılımı (50 mmol/24 saat) olarak tanımlanabilir. Günlük pratikte >80 mg/gün doz furosemid gerekliliğini diüretik direnci olarak kabul edip buna uygun yaklaşım sergileyebiliriz.

### Diüretik direnci nedenleri

- İntravasküler volüm azalması
- Nörohormonal aktivasyon
- Volüm kaybı sonrası rebound sodyum alımı
- Distal nefron hipertrofisi
- Azalmış tübüler sekresyon (renal yetersizlik, NSAİ ilaçlar)
- Azalmış renal perfüzyon (düşük debi)

- Oral kullanılan diüretiğin bozulmuş barsak absorpsiyonu
- İlaçlara ya da diyete uyumsuzluk (yüksek sodyum alımı)

#### **Olgumuzun tedavisinde izlenmesi gereken yol sırayla:**

1. Sodyum ve sıvı kısıtlaması
2. Kıvrım diüretik dozunu arttırmak
3. İkinci bir tip diüretik oral (metolazon veya spironolakton) veya İV (klorotiyazid)
4. Kıvrım diüretiği (devamlı infüzyon)
5. Ultrafiltrasyon

#### **Diüretik direnci tedavisi**

- Sodyum ve su alımının kısıtlanması
- Hipovolemi durumunda volüm replasmanı
- Diüretik dozu ve uygulama sıklığının artırılması
- Bolus veya infüzyon tarzında intravenöz uygulama
- Kombine diüretik uygulaması
- Spironolakton + Furosemid
- Metolazon + Furosemid
- Hidroklorotiyazid + Furosemid
- Diüretik tedavinin dopamin ya da dobutamin ile kombine edilmesi
- Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin dozunun azaltılması veya çok düşük dozlarının kullanılması
- Vazopressin ve adenozin antagonistleri
- Yukarıdaki yaklaşımlar yetersiz kalırsa ultrafiltrasyonun kullanılması.<sup>19</sup>

Hastamızda devamlı furosemid infüzyonuna rağmen yeterli yanıt alınamadı. Bunun üzerine ultrafiltrasyon tedavisi başlandı.

### Ultrafiltrasyona başlama kriterleri

- **Volüm yüklenmesinin diğer konservatif ve farmakolojik müdahalelere dirençli olması**
- **İdrar volümünün günde 500 ml'nin altında olması**
  - Kardiyak fonksiyon bozuksa
  - Septik semptomlar varsa
  - Pulmoner ödem veya beyin ödemi riski varsa
  - Önemli miktarda İV sıvı verilmesi gerekiyorsa

**Tedavi için şiddetli semptomlar gelişinceye kadar BEKLENMEMELİDİR**

#### **Ultrafiltrasyon**

Aralıklı periferik venöz ultrafiltrasyonun intravenöz diüretikle beraber konjestiyonu olan hastalarda volüm kaybına yol açtığı, BNP düzeylerini düşürdüğü, hastanede kalış süresini uzattığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> Ekstraselüler sıvı azaldığı intravasküler volüm korunduğu için renal fonksiyonlar etkilenmeden ventrikül doluş basınçları azalmaktadır. Sıvı ve elektrolitler simultane olarak membranı geçtikleri için, ultrafiltratın elektrolit konsantrasyonu plazma ile eşittir. Bu durum diüretiklere göre daha fazla natriüze neden olur. 200 hastalık UNLOAD çalışmasında<sup>21</sup> 48.saatte ultrafiltrasyon diüretiklere göre daha fazla kilo kaybı, daha az vazoaktif ilaç ihtiyacı ve 90.günde daha az hastaneye yatışa neden olmuştur. Hernekadar faydalı etkileri olsa da tartışmalar devam etmektedir. Diüretik direnci olmadan kullanalım mı?, hipotansif yüksek riskli akut kalp yetersizliğinde inotropalara alternatif mi?, hemodinamik konjestiyon döneminde kullanalım mı?, tedavi güvenilir mi?, yarar maliyet oranı? gibi sorular hala netleşmemiştir. 2005 Avrupa Kardiyoloji Derneği<sup>19</sup> konjestiyonda son çare olarak önermektedir.

#### **Olgumuzun klinik seyri:**

Hastamız 17 gün boyunca, günlük 2 saat hemofiltrasyon tedavisi aldı. Bunun dışında Asetilsalisilik asit 100 mg /gün, Famotidin 40 mg /gün, Enoxaparin 0.4 cc /gün tedavileri uygulandı.

#### **Taburculuk fizik muayene**

n KB: 90/40 mmHg

n KH: 75 atım/dk

n Ağırlık: 51 kg (gelişte 72 kg idi)

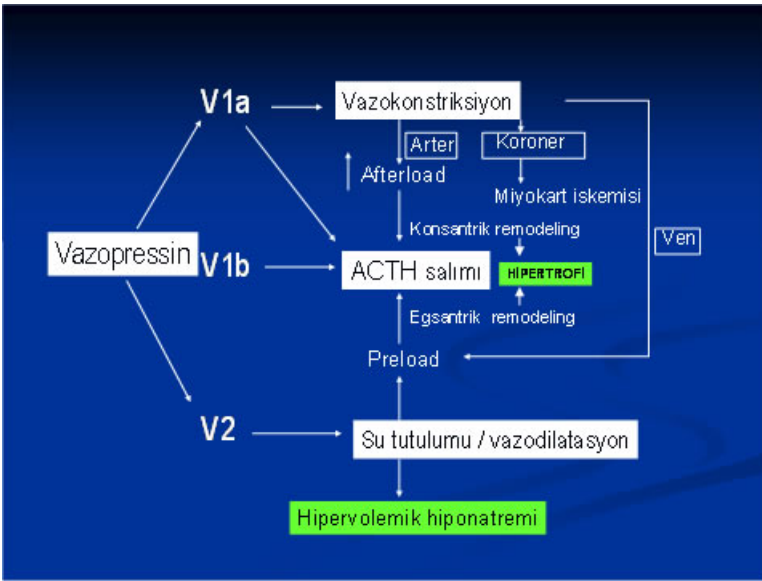
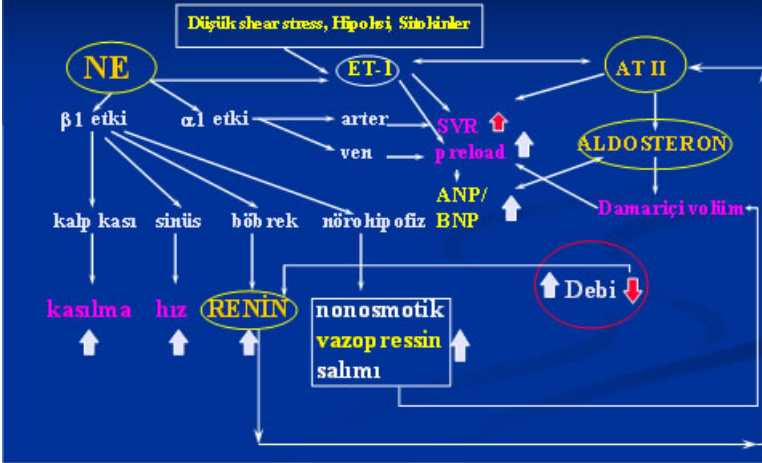
n Kalp sesleri aritmik. Mitral ve triküspit odakta 2/6 pansistolik üfürüm. S3(-), S4(-)

n Akciğerde ral yok

n Boyunda venöz dolgunluk yok, hepatojugüler röflü (-), batında asit yok, pretibial ödem yok.

#### **Vazopressin Antagonistlerinin Yeri:**

## Nörohumoral mekanizma



### Vazopressin reseptörleri ve antagonistleri

Reseptör	Lokalizasyon	Fonksiyon	
V1a	Vasküler düz kas Platelet Hepatosit Miyometriyum	Vazokonstriksiyon, Platelet agregasyonu Glikojenolizis Uterus Kasılması	
V1b	Anterior Hipofiz	ACTH salınımı	
V2	Renal Toplayıcı Tübul Vasküler Endotel Vasküler Düz Kas	Antidiüretik etki vWf ve faktör 8 salımı Vazodilatasyon	
VRA molekül	Tolvaptan	Uksivaptan	konivaptan
Reseptör	V2	V2	V1a/V2
Veriliş yolu	Oral	Oral	iv
İdrar volümü	↑	↑	↑
İdrar ozmolalitesi	↓	↓	↓
Na atımı / 24 saat	↔	↔ Düşük dozda ↑ Yüksek dozda	↔

Vazopressin (VP) hipotalamusun supra-optik ve paraventricüler hücrelerinden sentezlenen ve arka hipofiz bezinde depolanan bir peptiddir. V1a ve V2 reseptörleriyle renal elektrolit-su reabsorpsiyonu, ozmolarite, kan basıncı, hücre proliferasyonu ve kontraksiyonunda rol oynar. Kalp yetersizliğinde plazma VP düzeyleri (özellikle hiponatremisi olanlarda) sağlıklı bireylere göre 2-3 kat daha fazladır.<sup>22</sup> VP2 reseptörlerinin uyarılmasıyla volüm genişlemesi olmaktadır. VP'nin aşırı salınımının engellenmesi teorik olarak kronik kalp yetersizliğindeki nörohormonal tedavinin bir basamağını oluşturabilmektedir.

### VP antagonistleri

#### Tolvaptan

Oral, selektif, non-peptid, agonist etkisi olmayan bir VP2-reseptör antagonistidir. İdrar volümü artışı ve doza bağlı olarak

ozmolariteyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> İnsanlarda yapılan akut ve kronik kalp yetersizliği çalışmalarında geleneksel tedaviye eklenen tolvaptanın hipokalemi veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olmadan anlamlı bir volüm azalması sağladığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli bir çalışmada 240 kalp yetersizliği olan hastalarda 30 mg/gün tolvaptan, randomize olarak plasebo ile karşılaştırılmıştır.<sup>25</sup> Bir yıllık oral tolvaptan tedavisi ile sol ventriküler remodeling ve volümleri üzerinde anlamlı fark saptanmaz iken mortalite ve hastaneye yatış oranları aktif ilaç alan grupta belirgin olarak daha düşük bildirilmiştir (p=0.027). Buna karşın ACTIV in CHF çalışmasında 3 farklı tolvaptan dozu (30, 60, 90 mg/gün) kullanılırken hastane-içi mortalite ve 60 günlük mortalite açısından tolvaptan'ın anlamlı bir üstünlüğü görülmemiştir.<sup>26</sup> Benzer sonuçlar EVEREST çalışmasında da göz çarpmaktadır.<sup>27</sup> V1a ve V2 reseptör antagonisti olan conivaptan ile bugüne kadar 3 randomize çalışma yapılmıştır. Her çalışma akut ve kronik kalp yetersizliği hastalarında conivaptanın serum sodyum ve su atılımını artırdığını göstermiştir. Ancak ilacın uzun dönem hemodinamik etkileri ve güvenilirliği bilinmemektedir. Özetle VP antagonistlerinin olumlu etkileri olsa da mortalite ve morbiditeye etkileri bulunmamaktadır.

Vazopressin reseptörleri ve antagonistleri			
Reseptör	Lokalizasyon	Fonksiyon	
V1a	Vasküler düz kas Platelet Hepatosit Miyometriyum	Vazokonstriksiyon, Platelet agregasyonu Glikojenolizis Uterus Kasılması	
V1b	Anterior Hipofiz	ACTH salınımı	
V2	Renal Toplayıcı Tübel Vasküler Endotel Vasküler Düz Kas	Aldiüretik etki vWf ve faktör 8 salınımı Vazodilatasyon	
VRA molekülü	Tolvaptan	Uksivaptan	konivaptan
Reseptör	V2	V2	V1a/V2
Veriliş yolu	Oral	Oral	iv
İdrar volümü	↑	↑	↑
İdrar ozmolalitesi	↓	↓	↓
Na atımı / 24 saat	↔	↔ Düşük dozda ↑ Yüksek dozda	↔

#### Dikkat edilmesi gereken noktalar (Hiponatremi ve sıvı kısıtlanması):

Diyette sodyum kısıtlanması önemlidir çünkü hafif hiponatremi (<137 mEq/L) bile hastane-içi mortalite ile ilişkilidir.<sup>21</sup> Hiponatreminin genelde nedeni hipovolemidir. Orta derece hiponatremide (<130 mEq/L) sıvı kısıtlanması (<2L/gün) önerilir. Ciddi hiponatremide (<125 mEq/L) sıvı kısıtlanması daha ciddi olmalıdır. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta diüretığe bağlı gelişebilecek hiponatremidir. Hipovolemiye bağlı hiponatremide sıvı kısıtlanırken, diüretığe bağlı hiponatremide diüretik dozu azaltılır veya kesilir. Diüretığe bağlı hiponatremide idrar sodyumu > 20 mEq/L'dir.

#### Hastaneden çıkış:

Belli kriterler oluşmadan hastaneden çıkışın gerçekleşmesi, hastanın tekrar hastaneye yatış ihtimalini artırabilir. Bu nedenle yatan hastalarda fizik muayene, semptomlar, vital bulgular, vücut kilosu ve laboratuvar yöntemleri ile sıvı durumu optimize edilmelidir.

#### Hastaneden Çıkış kriterleri

- Presipite edici faktörler belirlenmelidir.
- Volüm durumu optimize edilmelidir.
- İntravenöz tedaviden oral diüretik tedavisine geçilmelidir.
- Taburculuk öncesi renal fonksiyonlar ve sıvı dengesi oral tedavi ile ≥24 saat stabil olmalıdır.
- Hastalar postural şikayetler olmadan yürüyebilmeli, sistolik kan basıncı >80 mmHg olmalıdır.
- Semptomlar (ortopne, dispne, gastrointestinal semptomlar) elimine olmalıdır.
- Juguler venöz basınç <8 mmHg, PKTB ≤16 mmHg, sistemik vasküler rezistans 1000-1200 dyn/sn/cm<sup>5</sup> ve periferik ödem kaybı olmalıdır.
- Hasta ve ailesinin eğitimi yapılmalıdır.
- Tedavi, diyet, sodyum kısıtlanması ve fiziksel aktivite konusunda eğitim verilmelidir.
- Taburculuk sonrası ilk 10 günlük takip planı yapılmalıdır.
- Taburculuk sonrası yönetim (ev, hemşire, telefon) planı yapılmalıdır.
- Kronik hastalık yönetim planı oluşturulmalıdır.

Spesifik aktivite skalası (SAS)'na göre günlük pratikte kullanabileceğimiz bir plan geliştirilmiştir.<sup>28</sup>

SAS I: ≥7 MET (Ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız iyi prognoza sahiptir ve hastane dışı genel takip önerilir).

SAS II: ≥5 ve <7 MET, SAS III: ≥2 ve <5 MET, SAS IV: <2 MET (Ejeksiyon fraksiyonu >0.35 ise iyi prognoza sahiptir ve SAS I gibi takip edilir. Eğer ejeksiyon fraksiyonu ≤0.35 ise kötü prognoza sahiptir ve yakın takip, yoğun tedavi gerekir.)

Sayın Doç. Dr. Mehmet Eren ve Doç. Dr. Hüseyin Uyarel Kalp yetersizliğinde konjesyona yaklaşımda aşağıdaki kaynakları önermişlerdir:

1. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. For the National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey: 2002

- annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13 2005;158:1–199.
2. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. For the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958-68.
  3. Adams, KF, Lindenfeld J, Arnold JM, et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:e1-e119.
  4. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow G.C., Filippatos G, Metra M, Francis G.S. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005 (suppl);96:11G–17G.
  5. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437–41.
  6. Jain P, Massie B.M., Gattis W.A., Klein L, Gheorghiade M. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003;145:S3–S17.
  7. Adamson P.B., Magalski A, Braunschweig F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:565–71.
  8. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-21.
  9. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353–59.
  10. Capomolla S, Ceresa M, Pinna G, et al. Echo-Doppler and clinical evaluations to define hemodynamic profile in patients with chronic heart failure: accuracy and influence on therapeutic management. *Eur J Heart Fail* 2005;7:624–30.
  11. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635–41.
  12. Henry J.P., Gauer O.H., Sieker H.O. The effect of moderate changes in blood volume on left and right atrial pressures. *Circ Res* 1956;4:91-4.
  13. Linden R.J. Atrial receptors and heart volumes. *Adv Exp Med Biol* 1995;381:125-34.
  14. Zucker I.H., Share L, Gilmore J.P. Renal effects of left atrial distension in dogs with chronic congestive heart failure. *Am J Physiol* 1979;236:H554–H560.
  15. Lucas C, Johnson W, Hamilton M.A., et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000;140:840–47.
  16. Verma SP, Silke B, Hussain M, et al. First-line treatment of left ventricular failure complicating acute myocardial infarction: a randomised evaluation of immediate effects of diuretic, venodilator, arteriodilator, and positive inotropic drugs on left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:38-46.
  17. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103:1-6.
  18. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al; PRAISE Investigators. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31-8.
  19. [Niemenen MS](#), [Böhm M](#), [Cowie MR](#), et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384-416.
  20. Jaski BE, Ha J, Denys BG, et al. Peripherally inserted venovenous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail* 2003;9:227-31.
  21. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *Circulation* 2005;111:2454-60.
  22. Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1785-91.
  23. Hirano T, Yoshitaka Y, Nakamura S, et al. Effects of the V2 receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:288-94.
  24. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Tolvaptan Investigators. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107:2690-6.
  25. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2151-9.
  26. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-71.
  27. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. *JAMA* 2007;297:1319-31.
  28. [Ekman I](#), [Kjörk E](#), [Andersson B](#). Self-assessed symptoms in chronic heart failure-important information for clinical management. *Eur J Heart Fail* 2007;9(4):424-8.