

Kalp Yetmezliğinde Ultrafiltrasyon Tedavisi

Ultrafiltration Treatment in Heart Failure

ÖZ

Kalp yetmezliği genel popülasyonda sık görülen bir hastalık olup ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Tedavide su ve tuz kısıtlamasının yanında temel olarak diüretikler kullanılmaktadır. Ancak diüretik tedavisine yetersiz cevap ve bazı yan etkileri diüretiklerin kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ayrıca diüretiklerin kalp yetmezliğinin patogeneğinde yer alan nörohumoral aktivasyonu artırdığı da düşünülmektedir. Ultrafiltrasyon, su ve solütlerin konvektif klerensi temeline dayanan bir tedavi yöntemidir ve kalp yetmezliği tedavisinde diüretiğe dirençli olgularda uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu derlemede ultrafiltrasyon tedavisinin kalp yetmezliği tedavisindeki yeri irdelendi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Diüretik, Kalp yetmezliği, Periton diyalizi, Ultrafiltrasyon

ABSTRACT

Heart failure is a common disorder in the general population and causes serious mortality and morbidity. Diuretic agents are generally used in addition to salt and water restriction in its treatment. However, an insufficient response and some adverse affects restrict the usage of diuretics. Furthermore, it is believed that diuretic agents also increase neurohumoral activation that has been cited in the pathogenesis of heart failure. Ultrafiltration is a treatment method based on the convective clearance of water and solutes and has been used for a long time in the treatment of diuretic-resistant heart failure. In this review article, we discuss the place of ultrafiltration in the treatment of heart failure.

KEY WORDS: Diuretic, Heart failure, Peritoneal dialysis, Ultrafiltration

GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY); kalbin, periferik dokuların besin ve oksijen ihtiyacını karşılayamaması sonucu gelişen semptom ve bulgularla karakterize klinik bir tanımdır (1). Sağlık alanındaki gelişmelerle birlikte yaşlı nüfusun artması kalp yetmezliği prevalansının da artmasına neden olmuştur. 2013 Amerikan verilerine göre yaklaşık 5,1 milyon kalp yetmezliği hastası vardır. 5 yıllık mortalitesi %50 civarında olması yanında bütçeye yılda 30 milyar dolar gibi ciddi bir ekonomik yük getirmektedir (2). Türkiye ile ilgili veriler az olmakla birlikte HAPPY çalışmasında Türkiye’de kalp yetmezliği prevalansı %2,9 olarak bulunmuştur ve ülkemizde yaklaşık 2 milyon kalp yetmezliği hastası olduğu

tahmin edilmektedir (3). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) (sistolik kalp yetmezliği-EF <%35-40) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (diastolik kalp yetmezliği) olmak üzere başlıca iki tip kalp yetmezliği vardır. Hastaların en az %50’sinde EF korunmuş olduğu halde klinik olarak kalp yetmezliği bulguları mevcuttur. Bu nedenle kalp yetmezliği tanısı klinik bir tanı olup mutlaka semptom ve bulgular eşliğinde konulmalıdır (1,2). Kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları genellikle su ve tuz retansiyonuna bağlı volüm yüklenmesinden kaynaklanır. Tipik belirti ve bulguları nefes darlığı, periferik ödem, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve efor kapasitesinde azalmadır (1,2). Kalp yetmezliği akut ya da kronik, stabil veya dekompanse olabilir.

Orçun ALTUNÖREN¹
Özkan GÜNGÖR¹
Mahmut İlker YILMAZ²

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 28.02.2016
Kabul Tarihi : 09.04.2016

Yazışma Adresi:
Orçun ALTUNÖREN
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye
Tel : +90 532 694 65 17
E-posta : orcunaltunoren@hotmail.com

Genellikle kalbin yapısal veya fonksiyonel yetersizliği sonucu ortaya çıkan ventrikül dolumu ya da ejeksiyonunun azalması kardiyak debinin düşmesine neden olur. Altta yatan sebepler genellikle miyokard ile ilgili olup; miyokardit, iskemi, perikard hastalıkları, aritmiler, kapak hastalıkları ve daha birçok hastalık, kalp yetmezliğine yol açabilmektedir (1,2).

Kalp Yetmezliğinde Volüm Fazlalığının Patogenezi

Kalp yetmezliği kliniğinde genellikle vücutta su ve tuz tutulumuna bağlı volüm artışı bulguları vardır. Kardiyak debinin azalması başlıca iki nörohumoral sistemi harekete geçirir, bunlar: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sistemidir (4). Bu iki sistem birbiriyle ilişki halindedir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu doğrudan proksimal tübülde sodyum (Na) absorpsiyonunu artırırken bir yandan da RAS aktivasyonunu sağlar. Karotid ve aortik baroreseptörlerin düşük debi ve basıncı algılaması ile bir yandan nonosmotik antidiüretik sendrom (ADH) salgısı olurken bir yandan da yine RAS aktivasyonu gerçekleşir (5). Yine afferent arteriolun geriliminde azalma ve distal tübüle gelen Na ve Cl seviyesinin düşmesi tübüloglomerüler geribildirim yoluyla RAS aktivasyonuna katkıda bulunur (6). Artan Anjiyotensin 2 (AT2) salgısı bizzat Na absorpsiyonunu sağladığı gibi aldosteron sentezini de artırarak Na ve su tutulmasını sağlar (6). Sonuç ekstraselüler Na ve su retansiyonu olup venöz konjesyon, venöz basınç artışı ve ödem meydana gelir (7). Her ne kadar yüksek ventrikül dolum basınçları beyin natriüretik peptid (BNP) ve atriyal natriüretik peptid (ANP) gibi natriüretik peptitlerin seviyesini arttırsa da bu peptitlerin artışı miyokard disfonksiyonu devam ettiği sürece karşıt yönde çalışan ve sıvı retansiyonuna yol açan nörohumoral aktivasyonun üstesinden gelememektedir (4,6). Kalp yetmezliğindeki hipervoleminin oluş mekanizması şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).

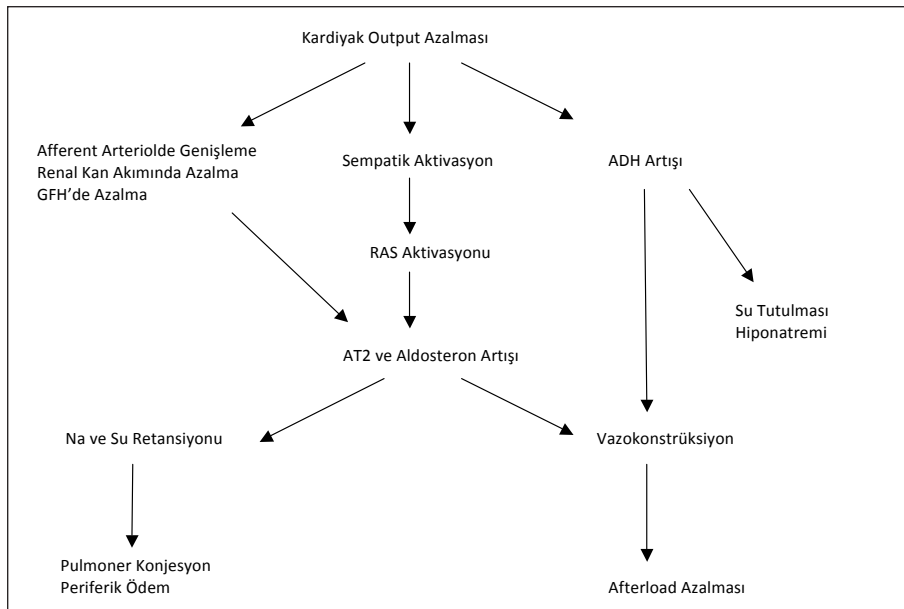
Kalp Yetmezliğinde Hipervolemi Tedavisi

Kalp yetmezliğindeki hipervoleminin tedavisinde hastanın içinde bulunduğu klinik durumun aciliyeti önem taşır. Hastalar genellikle iki şekilde karşımıza gelir:

1. Akut dekompanse kalp yetmezliği: Hasta akciğer ödemi tablosunda olup, hipoksemiktir ve ciddi solunum sıkıntısı içindedir. Fizik muayenede periferik ödem bulunmayabilir. Bu hastaların yoğun bakıma yatırılarak intravenöz yoldan yüksek doz diüretik uygulaması gerekir.

2. Stabil ödemli hasta: Bu hastalarda ise daha az miktarda nefes darlığı mevcuttur ve fizik muayenede hafif periferik ödem gibi daha az sıvı yüklenmesi bulgular gösterirler. Tedavide ayaktan oral diüretik tedavisi yeterli olabilir.

Yoğun bakımda uygulanacak intravenöz diüretik tedavisi hastanın daha önce diüretik kullanmakta olup olmamasına göre değişir. Daha önce diüretik kullanan hastalarda tedaviye önceki dozun en az 2-2,5 katı ile ve intravenöz yolla başlamak gerekir. Kullanılacak diüretik furosemid olmalıdır (2). Tedavide hedef günlük 1 kilogram ağırlık kaybı sağlayacak şekilde negatif sıvı dengesi elde etmektir. Hastaya beraberinde su ve tuz kısıtlaması da yapılmalıdır (1,8,9). İntavenöz infüzyonun renal tübüllerde belli bir diüretik konsantrasyonunu sürekli sağlaması nedeniyle puşe uygulamasına göre daha etkin olduğu düşünülmektedir ancak infüzyon tedavisinin sadece puşe diüretiğe cevabı olanlara uygulanması önerilmektedir (2,10). Ancak DOSE çalışmasında bu öneri teyit edilmemiştir (11). Stabil hastalarda ise oral yolla furosemid uygulanabilir (2). Başlangıç doz olarak stabil hastalarda düşük dozlar önerilir ve alınan yanıtı göre bölünmüş dozlarda uygulama, doz artırma veya diüretik kombinasyonları denenebilir (12-14). Diüretiklerin kombinasyonu diüretik etkinliğini arttırmakta ve bazı elektrolit



Şekil 1: Kalp Yetmezliği patogenezi.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı,

ADH: Antidiüretik hormon,

RAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi,

AT2: Anjiyotensin 2

denge-sizliklerinin önüne geçilebilmektedir. Hipokalemiye eğilimli hastalarda loop diüretiklerine potasyum (K+) tutucu bir diüretik eklenmesi mantıklıdır. Ancak her hastanın diüretik tedavisine yanıtı farklı olacaktır. Kalp yetmezliği hastalarında değişen derecelerde böbrek fonksiyon bozuklukları sıklıkla görülür ve diüretiklere yetersiz cevabın önemli nedenlerindenidir (15-18). Bu hastalarda diüretiklerin daha yüksek dozlarda veya kombine kullanımı gerekebilir. Diüretiklerin etkili olabilmesi için albumine bağlanarak böbreğe ulaşması ve tübüller içerisine salgılanarak belirli bir konsantrasyona erişmesi gerekir (19). Kalp yetmezliğine bağlı sürekli nöro hormonal aktivasyon, barsak ödeme-ne bağı absorpsiyon yetersizliği, renal perfüzyon yetersizliği ve hipoalbuminemi gibi sebeplerden dolayı diüretiklere direnç oluşabilmektedir. Hastaların tuz kısıtlamasına yetersiz uyumu da yeterli cevabın alınamamasına neden olur. Dahası diüretik kullanımı sırasında ortaya çıkan çeşitli yan etkiler ilacın yeterince kullanılamamasına neden olabilir (20-22). Böbrek fonksiyonlarında daha fazla bozulma en sık karşılaşılan problemlerden birisidir. Genellikle diüretiklerle elde edilen intravasküler sıvı azalması renal perfüzyonu bozacak dereceye ulaşabilir. Bununla birlikte renal ven basıncında azalma sağlanması bazen diüretiklerin kullanılması sonrası kreatinin değerlerinde düşme ile sonuçlanmaktadır. Diüretik kullanımı sırasında renal hemodinamikler böbreğin perfüzyon basıncı ile renal ven basıncı arasındaki dengeye bağlıdır. Bundan başka hipokalemi ve alkaloz bağı olarak aritmi riskinin artışı, hipotansiyon gibi hemodinamik instabiliteye neden olmaları yanında lipid profilinde bozulma, hiperürisemi ve ototoksikite gibi birçok olumsuz etkileri kalp yetmezliğinde diüretikleri zan altında bırakmaktadır. Diüretikler nörohumoral aktivasyonu daha da artırmakla da suçlanmakta ve tüm bu sebepler klinisyenleri kalp yetmezliğinde hipervolemi tedavisinde diüretiklere alternatif tedaviler bulmaya itmektedir (23-25). Bu tedavinin diüretiklere alternatif olabilmesi için etkin olduğu kadar güvenli de olması gerekir. Ultrafiltrasyon (UF) tedavisi özellikle diüretiklere cevap alınamayan dirençli kalp yetmezliğinde uzun süredir kullanılmaktadır. Ultrafiltrasyon ile diüretiklere göre daha fazla miktarda sodyum ve su uzaklaştırılabilmekte ve en önemlisi de tedavi cevabı hızlı olmaktadır. Ancak yoğun bakımda yatmakta olan ve hipotansif olgularda ultrafiltrasyon tedavisinin uygulanması her zaman çok kolay olamamaktadır. Son zamanlarda klinik kullanıma giren vazopressin reseptör antagonisti Tolvaptan diüretik dirençli olgularda ultrafiltrasyondan önce kullanılabilecek bir ajan olarak yerini alsa da akut dekompanse kalp yetmezliği olan akciğer ödemindeki hipoksemik hastalarda hızlı yanıt alınma ihtiyacı bu ilacın kullanımını sınırlamaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı araştırmacılar ultrafiltrasyon ile diüretikleri etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırma ihtiyacı hissetmişlerdir.

Ultrafiltrasyon Tekniği ve Fizyolojisi

Ultrafiltrasyon, yarı geçirgen bir membranın her iki yanı arasında oluşan basınç farkından faydalanarak su ve solütlerin

yüksek basınç alanından düşük basınç alanına transferidir. Membranın her iki yanı arasındaki basınç farkına transmembran basınç denilir ve bu basınç değiştirilerek ultrafiltrasyon hızı ve miktarı istenilen şekilde kontrol edilebilir. Ultrafiltrasyon ile uzaklaştırılan sıvı plazma ile aynı içeriğe sahip yani izotonik iken, diüretikler ile uzaklaştırılan sıvı ise yaklaşık 90 mEq Na ve 30 mEq K içermektedir, yani hipotonik özelliktedir (2,13,26-31). Dolayısıyla diüretiklerle yeterince Na uzaklaştırılması olmamaktadır. Bundan başka diüretiklerin etki yerine ulaşmasındaki yetersizlikler tedavi başarısını ve ilaç etkinliğini önemli şekilde etkilerken, ultrafiltrasyon direkt intravasküler alandan sıvı uzaklaştırmakta ve başarısızlık şansı oldukça düşük olmaktadır. Yine de her iki tedavi yöntemi de intravasküler alandan kayıp yarattığından hipotansiyon ve renal perfüzyon problemleri her iki tedavide de görülebilmektedir. Vasküler yeniden oluş hızı ultrafiltrasyon hızından daha düşük olduğu durumlarda ultrafiltrasyon sırasında hemodinamik bozulma görülebilmekte ancak bu işlem genellikle standart hemodiyalize göre çok daha uzun sürelerde ve yavaş yapıldığından genellikle klinik olarak problem olmamaktadır. Rogers ve ark. (32) ultrafiltrasyon ve diüretiklerin renal hemodinamikler üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 19 hastayı diüretik ve ultrafiltrasyon gruplarına randomize etmişlerdir. Her iki gruptan benzer miktarda sıvı uzaklaştırılabilmiş, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalması, renal plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonu her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmada ultrafiltrasyonun renal hemodinamikler üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Teorik olarak diüretiklerin nörohumoral aktivasyonu artırdığı ultrafiltrasyonun ise bu konuda olumsuz etki yapmadığı düşünülmektedir (26). Ultrafiltrasyon aynı zamanda miyokardı deprese eden faktörlerin uzaklaştırılması yoluyla olumlu etkiler de gösterebilir (33). Ultrafiltrasyon izole ultrafiltrasyon şeklinde uygulanabileceği gibi standart renal replasman tedavisi sırasında yani diyaliz makineleri ile ya da sürekli renal replasman cihazları (hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon - HDF) ile de uygulanabilir. Son yıllarda sadece ultrafiltrasyon amaçlı kullanılan cihazlar üretilmiştir. Bu cihazlar diyaliz makinelerinin daha küçük ve portabl formlarına benzemektedir. Daha küçük çaplı membranlar kullanılmaktadır. Damar yolu olarak santral kateterler kullanılabildiği gibi periferik venden yerleştirilerek 15-20 cm kadar ilerletilip subklavian vene ulaşan daha ince lümenli kateterler de kullanılabilmektedir. Aquadex System 100 UF device (CHF Solutions, Minneapolis, MN) bu amaçla geliştirilen sistemlerden birisidir. Saatte 500 ml ye kadar varan ultrafiltrasyon sağlayabilmektedir. Sekiz saat veya daha uzun süre ile 25-40 ml/h kan akım hızıyla ultrafiltrasyon uygulanabilmektedir. 0,12-0,25 m² polisilfon membran (molekül ağırlığı 65 kDa a kadar filtrasyon mümkün, 40 ml/h kan akımı hızında albumin eleme katsayısı 0,02 ve üre, kreatinin ve vitamin B12 için 0,98 olup 8,3 ml/h UF hızına sahip) mevcuttur. Dedyca (Bellco, Mirandola, Italy) da diğer benzer bir sistemdir. Bu sistemler izole ultrafiltrasyon için tasarlanmış ve kardiyologlar tarafından servislerde ve

hatta ayaktan hasta kliniklerinde periferik venler aracılığıyla kolaylıkla kullanılabilen cihazlardır. Nx stage sistem de ultrafiltrasyon amacıyla kullanılabilen diğer bir sistemdir. Bu cihazlar diyaliz ünitesi gibi kapsamlı ünitelere gerek olmadan ve su sistemi gerektirmeden kliniklerde ultrafiltrasyon uygulamaya imkân tanıyabilmektedir. Ultrafiltrasyon cihazları daha çok izole ultrafiltrasyon için dizayn edilmiş olup her ne kadar 65 kD molekül büyüklüğüne kadar molekül transferine izin verse de kan akım hızının düşük olması, polisülfon yapıli membranın adrosbsiyon kapasitesinin olmaması, toplam ultrafiltrasyon miktarının genellikle 2 litre/seans civarında olması (HDF' de 35 ml/h/kg'a kadar sağlanabilir) gibi nedenlerle inflamatuvar sitokinleri yeterince uzaklaştıramayabilir. İzole ultrafiltrasyon cihazlarının potansiyel yararları; ortalama arter basıncının değişmemesi, pulmoner vasküler rezistansda azalma, kardiyak indekste artış, periferik vasküler rezistansda azalma, daha hızlı ve etkin sıvı uzaklaştırılması ve hastaneye yatış sıklığında azalma iken potansiyel dezavantajları ise asit-baz ve sıvı elektrolit dengesine katkı sağlamaması, inflamatuvar sitokinleri ve üremik toksinleri yeterince uzaklaştıramamasıdır.

Diüretiklere Karşı Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon kalp yetmezliğinin tedavisinde 1970 lerden beri kullanılmaktadır (34). Diüretikler ile ultrafiltrasyonu etkinlik açısından karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda etkinlik değerlendirilmesinde genellikle kısa dönemde toplam uzaklaştırılan sıvı miktarı, ağırlık azalması, nefes darlığında azalma, etki başlangıç hızı, hastanede yatış süresi ve uzun dönemde ise taburcu sonrası hastaneye yatış sıklığı, diüretik ihtiyacı ve mortalite değerlendirilmiştir. Güvenlik için ise böbrek fonksiyonları, nörohumoral aktivasyon belirteçleri (Beyin natriüretik peptid (BNP), aldosteron düzeyi.. vs), elektrolit bozuklukları ve hipotansiyon gibi hemodinami parametreleri değerlendirilmiştir. Diüretikler ile ultrafiltrasyonun karşılaştırılmasında küçük olgu sayılı çalışmalardan ziyade randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizlere göz atmak gereklidir. Bu konuda köşe taşı sayılabilecek büyük ölçekli randomize kontrollü bir çalışma olan UNLOAD çalışmasında (35) çoğunluğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu olan 200 hipervolemik kalp yetmezliği hastası sadece diüretik ve sadece ultrafiltrasyon gruplarına randomize edilmiştir. Tedavinin 48. saatinde net sıvı uzaklaştırılması (4,6 lt'ye karşı 3,3 lt; $p=0,001$) ve net kilo kaybı (5,0±3,1 kg'a karşı 3,1±3,5 kg, $p=0,001$) ultrafiltrasyon grubunda daha fazla bulunmuştur. Dispne skorları her iki grupta da benzer oranda düzelme gösterirken üre ve kreatinin değerleri ile elektrolit dengesi açısından iki grup benzer bulunmuştur. Hastaların taburculuk sonrası 90 günlük takibinde ultrafiltrasyon yapılan grubun hastaneye tekrar yatış oranları, acile başvuru oranları ve taburculuk sonrası ihtiyaç duyulan diüretik dozları diüretik grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. UNLOAD çalışmasının sonuçları açık bir şekilde ultrafiltrasyonun diüretiklere üstün olduğunu gösterse de daha sonra yapılmış çalışmalar bu sonucu desteklememiştir.

Benzer bir çalışma Bart ve ark. (36) tarafından yürütülmüş ve 188 dekompanse kalp yetmezliği hastası ultrafiltrasyon ve diüretik gruplarına randomize edilerek tedavinin 96. saatindeki kilo azalması ve kreatinin artışı kombine sonucuna göre analiz etmişlerdir. Her iki grupta da anlamlı kilo azalması sağlanmıştır. İki grup arasında kilo azalması açısından anlamlı fark saptanmazken kreatinin değerleri ultrafiltrasyon grubunda anlamlı yükselme gösterdiğinden kombine sonuç ultrafiltrasyon grubu diüretiklere göre avantajlı olarak değerlendirilmiştir. İki grup dispne skorları, konjesyonda gerileme ve 60 günlük mortalite açısından da benzer bulunmuş, ciddi komplikasyonlar ultrafiltrasyon grubunda daha fazla görülmüştür. ULTRADISCO çalışması da (37) kardiyak ve hemodinamik parametreler üzerine ultrafiltrasyon ve diüretik tedavilerinin etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmış randomize kontrollü bir çalışmadır. Otuz kalp yetmezliği hastasının randomize edildiği bu çalışmada ultrafiltrasyon grubunda diüretik grubuna göre anlamlı derecede kilo azalması ve sıvı uzaklaştırılması sağlanabilmiş, ayrıca strok volüm indeksi, kardiyak indeks ve sistemik vasküler rezistans da ultrafiltrasyon grubunda daha iyi bulunmuştur. Aldosteron seviyesi ve pro BNP düzeyleri de ultrafiltrasyon grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hanna ve ark. (38) ise pulmoner kapiller kama basıncı üzerine her iki tedavi yönteminin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında volüm uzaklaştırılması açısından ultrafiltrasyon tedavisini başarılı bulmakla birlikte mortalite, acile başvuru sıklığı ve pro BNP düzeyleri açısından diüretiklere bir üstünlük gösterilememiştir. Primer sonlanım olan pulmoner kapiller kama basıncını düşürmedeki etkinlik bakımından da fark saptanmazken sonuca ulaşma ultrafiltrasyon grubunda daha hızlı başarılabilmıştır. Bu konuda yapılmış olan önemli randomize kontrollü çalışmalar Tablo I'de özetlenmiştir.

Görüldüğü gibi randomize kontrollü çalışmalarda ultrafiltrasyon ile diüretiklerin karşılaştırılmasında tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Belkide son yıllarda yapılan metaanalizler bu konunun açıklığa kavuşturabilmesine yardımcı olabilir. Cheng ve ark.nın (39) 2014 de yaptıkları ve 7 randomize kontrollü çalışmadan toplam 569 hastayı kapsayan metaanalizinde diüretikler ve ultrafiltrasyon karşılaştırılmıştır. Ultrafiltrasyon tedavisi ile tedavinin 48. saatinde ağırlık azalması (ortalama değişim 2,86 kg a karşı 1,59 kg, %95 CI 0,32; $p=0,01$) ve net sıvı uzaklaştırılması (ortalama değişim 1,82 litreye karşı 1,23 litre, %95 CI 0,63; $p<0,0001$) diüretiklere göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. Güvenlik açısından bakıldığında serum kreatinin ve kreatinin değişimi (0.05 mg/dl; %95 CI -0,15 ye karşı 0,26 mg/dl; $p=0,61$) benzer bulunmuştur. Tüm nedenli mortalite ($p=0,83$) de iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu konuda yapılan birkaç diğer meta analizde de aynı sonuçlar elde edilmiştir (40-41). ACCF/AHA 2013 klavuzunda da (2) kalp yetmezliği hastalarında ultrafiltrasyon tedavisi daha çok tüm diüretik stratejileri tükendiği zaman göz önüne alınması gereken bir yöntem olarak sunulmuştur.

Tablo I: KKY hastalarında ultrafiltrasyon tedavisi ile diüretik tedavisinin karşılaştırıldığı önemli çalışmalar.

Yazar-çalışma adı	Yıl	Hasta sayısı	Parametre	Etkinlik-avantaj
UNLOAD çalışması	2007	200	UF, hastaneye yatış, klinik düzelme	UF etkin
Bart ve ark.	2012	188	Kilo azalması, kreatinin artması	Etkinlik eşit, diüretik avantajlı
ULTRADISCO çalışması	2011	30	Kilo azalması, kardiyak parametereler	UF avantajlı
Hanna ve ark.	2012	36	Pulmoner kapiller kama basıncı	Eşit etkinlik, UF grubu daha hızlı sonuca ulaşma
Rogers ve ark.	2008	19	GFR, renal kan akımı	Eşit etkinlik
AVOID-HF çalışması	2016	214	Taburculuk sonrası diyaliz ihtiyacı, kardiyovasküler olay	UF grubunda diyaliz ihtiyacı gelişim süresi daha uzun, daha az kardiyovasküler olay

UF: Ultrafiltrasyon, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı.

Kalp Yetmezliğinde Peritoneal Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon sadece ekstrakorporeal yöntemlerle sağlanmaz. Periton diyalizi de ultrafiltrasyon amacıyla kullanılabilir. Periton diyalizinde ozmotik olarak aktif maddelerin periton boşluğuna verilmesiyle vücuttan sodyum ve su uzaklaştırılabilmektedir. Özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olan veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda veya damar yolu problemi yaşayan hastalarda peritoneal ultrafiltrasyon iyi bir seçenek olabilir. Ultrafiltrasyon ile elde edilen konvektif klerens nonspesifik olup proinflatuvar sitokinlerin yanında olumlu etkileri olan antiinflatuvar sitokinler de uzaklaştırılabilir(42-45). Peritoneal ultrafiltrasyonun potansiyel avantajları damar yolu gerektirmemesi, miyokardı deprese eden sitokinlerin de uzaklaştırılabilmesi (Tümör nekroz faktör (TNF), Atrial natriüretik peptid(ANP), miyokard depresan faktör, IL-1 vs.) ve yavaş-sürekli ultrafiltrasyondur (42-45). Nakayama ve ark. (46) kronik böbrek yetmezliği ve klas 3-4 fonksiyonel kapasiteye sahip ileri yaş 12 kalp yetmezliği hastasında hemofiltrasyon sonrası artan dozlarda periton diyalizi uygulamışlardır. Ortalama haftalık 14 seans (her seans 8 saat olmak üzere) periton diyalizi uygulamasıyla hastaların fonksiyonel kapasitelerinde düzelme, hastaneye yatış gereksinimi, diüretik dozlarında azalma ve BNP seviyelerinde azalma gibi faydaları görülmüştür. Bertoli ve ark. da böbrek fonksiyonu normal ve diüretik dirençli 48 kalp yetmezliği hastasında benzer faydalar elde etmişlerdir (47). Periton diyalizi ile ultrafiltrasyon günlük 1 değişimden ihtiyaca göre artırılmak suretiyle artırılmış peritoneal ultrafiltrasyon şeklinde uygulanabilir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde hastanın içinde bulunduğu acil durum ve hızlı tedavi gerekliliği nedeniyle ekstrakorporeal tedavi daha uygunken, peritoneal ultrafiltrasyon daha çok kronik kalp yetmezliği olan ve dirençli hipervolemisi olan stabil hastalar için daha uygun bir seçenektir.

SONUÇ

Kalp yetmezliği tedavisinde diüretikler volüm fazlalığının tedavisinde köşe taşı olmaya devam etmektedir. Ekstrakorporeal

ultrafiltrasyon tedavisi ise diüretikler ile yeterli volüm kontrolü sağlanamayan özellikle de akut dekompanse kalp yetmezliği olgularında başvurulabilecek önemli bir alternatiftir. Hemodinamik olarak stabil olmayan ve damar yolu problemi yaşanan kronik hipervolemik kalp yetmezliği hastalarında periton diyalizi iyi bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole- Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10:933-989
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;128:240-327
3. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, Eren M, Şahin M, Eroğlu E, Mutlu B, Kozan Ö: Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması. Türk Kardiyol Dem Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2012; 40:298-308
4. Ponikowski P, Jankowska EA: Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2015;68:331-337
5. 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 neurohormonal axis. Ann Intern Med 1985;103:1-6

6. Feehally J, Floege J, Johnson JR: Comprehensive Clinical Nephrology. Türkçe edisyon 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2014. Portilla D, Andreoli TE. Çev: Ertlav M, Hür E. Ekstraselüler Volüm Bozuklukları. Bölüm 7. 2014; 77-91
7. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA: The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:2135-2142
8. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010;16:1-194
9. Malcom J, Arnold O, Howlett JG, Ducharme A, Ezekowitz JA, Gardner M, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Isaac D, Jong P, Liu P, Mann E, McKelvie RS, Moe GW, Svendsen AM, Tsuyuki RT, O'Halloran K, Ross HJ, Sequeira EJ, White M; Canadian Cardiovascular Society: Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure-2008 update: Best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies. *Can J Cardiol* 2008;24:21-40
10. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P: Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: Bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376-382
11. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM: Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805
12. Oster JR, Epstein M, Smoller S: Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 1983;99:405-406
13. Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991;114:886-894
14. Sica DA, Gehr TW: Diuretic combinations in refractory oedema states: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:229-249
15. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V: Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:426-435
16. Butler J, Chirovsky D, Phatak H, McNeill A, Cody R: Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: A systematic review. *Circ Heart Fail* 2010;3:726-745
17. Aronson D: Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:177-189
18. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL: Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-469
19. Reddy P, Mooradian AD: Diuretics: An update on the pharmacology and clinical uses. *Am J Ther* 2009;16:74-85
20. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ: Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973;288:1087-1090
21. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S: Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981;70:234-239
22. Bart BA: Treatment of congestion in congestive heart failure: Ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:499-504
23. Dube P, Weber KT: Congestive heart failure: Pathophysiologic consequences of neurohormonal activation and the potential for recovery: Part 1. *Am J Med Sci* 2011;342:348-351
24. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR: Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: An observational study and review of the literature. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:301-306
25. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Wang Y, Young JB, Krumholz HM: Relationship between heart failure treatment and developing worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004;147:331-338
26. Wertman BM, Gura V, Schwarz ER: Ultrafiltration for the management of acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:754-759
27. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, Mackedanz S, Sobotka PA, Schollmeyer M, Goldsmith SR: Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: The relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043-2046
28. Bourge RC, Tallaj JA: Ultrafiltration: A new approach toward mechanical diuresis in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2052-2053
29. Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT: Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail* 2003;9:227-231
30. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Cornel JH, de Zeeuw D, Pocock S, van Veldhuisen DJ: Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-678
31. Francis G: Acute decompensated heart failure: The cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73:8-13
32. Rogers HL, Marshall J, Bock J, Dowling TC, Feller E, Robinson S, Gottlieb SS: A randomized, controlled trial of The renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008 Feb;14:1-5
33. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP: Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996;42:911-915

34. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331
35. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;13;49:675-683
36. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E: Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304
37. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiofalo M, Gensini GF, Valente S, Ciaccheri M, Castelli G, Romano SM: Effects of ULTRAfiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: The ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:337-346
38. Hanna MA, Tang WH, Teo BW, O'Neill JO, Weinstein DM, Lau SM, Van Lente F, Starling RC, Paganini EP, Taylor DO: Extracorporeal ultrafiltration vs. conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2012;18:54-63
39. 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;56:319-323
40. Kwong JS, Yu CM: Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014;172:395-402
41. Zhi Q, Liang JC: Diuretics and ultrafiltration in acute heart failure syndrome. *Int Heart J* 2013;54:390-394
42. Horl WH: Natriuretic peptides in acute and chronic kidney disease and during renal replacement therapy. *J Investig Med* 2005;53:366-370
43. Zemel D, Imholz AL, de Waart DR, Dinkla C, Struijk DG, Krediet RT: Appearance of tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent of CAPD. *Kidney Int* 1994;46:1422-1430
44. Fincher ME, Campbell HT, Sklar AH, Caruana RJ, Lightfoot BO, Cheek PL, Smith KL, Hess CP: Atrial natriuretic peptide (ANP) is removed by peritoneal dialysis in humans. *Adv Perit Dial* 1989;5:16-19
45. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS: Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508-1515
46. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M: Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol* 2010;55:49-54
47. Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D, Basile C, Galli E, Gambaro G, Iadarola G, Guastoni C, Carlini A, Fasciolo F, Borzumati M, Gallieni M, Stefania F: Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: A cohort study. *Perit Dial Int* 2014;34:64-70