



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ İLE HASTANEYE YATAN HASTALARDA
BİLİRUBİN DÜZEYLERİ VE DİÜRETİK DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezgin UZUNOĞLAN

İSTANBUL, HAZİRAN 2025



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ İLE HASTANEYE YATAN HASTALARDA
BİLİRUBİN DÜZEYLERİ VE DİÜRETİK DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sezgin UZUNOĞLAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nijad BAKHSHALİYEV

İSTANBUL, HAZİRAN 2025

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Sezgin UZUNOĞLAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Dekompanse Kalp Yetersizliği ile Hastaneye Yatan Hastalarda Bilirubin Düzeyleri ve Diüretik Direnci Arasındaki İlişki” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nijad BAKHSHALİYEV

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Nusret AÇIKGÖZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut ULUGANYAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi: 1 Haziran 2025

Savunma Tarihi: 13 Haziran 2025

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Dekompanse Kalp Yetersizliği ile Hastaneye Yatan Hastalarda Bilirubin Düzeyleri ve Diüretik Direnci Arasındaki İlişki” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Nijad BAKHSHALİYEV’in sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim

Dr. Sezgin UZUNOğLAN

İçindekiler

| | |
|--|------|
| BEYAN FORMU | ii |
| TEŞEKKÜR | v |
| TABLolar LİSTESİ | vi |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | vii |
| KISALTMALAR DİZİNİ | viii |
| ÖZET..... | x |
| SUMMARY | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Kalp Yetersizliği | 3 |
| 2.1.1. Tanım..... | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.3. Etyoloji..... | 4 |
| 2.1.4. Sınıflama | 6 |
| 2.1.5. Belirti ve Bulgular..... | 8 |
| 2.1.6. Tanısal Değerlendirme | 9 |
| 2.1.6.1. Ön Değerlendirme | 9 |
| 2.1.6.2. Elektrokardiyografi..... | 9 |
| 2.1.6.3. Ekokardiyografi | 10 |
| 2.1.6.4. Akciğer grafisi | 10 |
| 2.1.6.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri..... | 10 |
| 2.1.6.6. Laboratuvar Tetkikleri | 11 |
| 2.1.7. Tedavi..... | 11 |
| 2.1.7.1. Farmakolojik Tedavi..... | 11 |
| 2.1.7.1.1. Diüretik Tedavi | 13 |
| 2.2. Diüretik Direnci..... | 16 |

| | | |
|----------|---|----|
| 2.2.1. | Tanım..... | 16 |
| 2.2.2. | Epidemiyoloji..... | 16 |
| 2.2.3. | Patofizyoloji..... | 17 |
| 2.2.4. | Tedavi..... | 18 |
| 2.2.4.1. | Kombinasyon Tedavileri..... | 19 |
| 2.3. | Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinde Karaciğer Hasarının Nedenleri | 20 |
| 2.3.1. | Konjestif Hepatopati | 21 |
| 2.3.2. | Akut Kardiyojenik Karaciğer Hasarı | 22 |
| 2.4. | Bilirubin | 22 |
| 3. | Gereç ve Yöntem | 25 |
| 3.1. | Etik Kurul Onayı..... | 25 |
| 3.2. | Çalışma Dizayını..... | 25 |
| 3.3. | Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 25 |
| 3.4. | Çalışmadan Dışlanma Kriterleri | 25 |
| 3.5. | Laboratuvar tetkikleri | 25 |
| 3.6. | Hastaların Takibi..... | 25 |
| 3.7. | İstatistiksel Analiz..... | 27 |
| 4. | Bulgular..... | 27 |
| 5. | Tartışma..... | 36 |
| 5.1. | Çalışmanın Kısıtlılıkları | 41 |
| 6. | Sonuç..... | 41 |
| | KAYNAKÇA | 42 |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yalnızca mesleki değil, insani anlamda da büyümeme katkı sağlayan; bilgi, birikim ve duruşlarıyla her daim ilham veren çok kıymetli hocalarım ve meslektaşlarıma teşekkür etmek isterim.

Beni asistanı olarak değil, ailesinden biri gibi gören; güçlü bilgisi, sakin duruşu ve insanı rahatlatan tavrıyla her daim arkamda olduğunu hissettiren, babacan tavrı ve insanlığıyla bana örnek olan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ramazan Özdemir'e;

Sadece klinikte değil, hayatın her alanında bir rehber gibi yanımda olan; aritmideki yetkinliğiyle gece yarısı dahi yardımına koşacağı bilmenin verdiği huzurla ve zarif iletişimiyle her zaman içimi rahatlatan değerli hocam Prof. Dr. Nusret Açıkgöz'e;

Girişimsel kardiyolojinin yoğun temposu arasında dahi desteğinden hiçbir zaman taviz vermeyen; klinik bilgisi kadar duruşu ve samimiyetiyle de benim için bir rol model olan; bilgi ve emeğini benimle paylaşırken kardeşlik duygusunu da eksik etmeyen, değerli abim Prof. Dr. Mahmut Uluganyan'a;

Mesleki yolculuğumun her aşamasında yanımda duran, sorularımı sabırla yanıtlayan, eleştirilerini yapıcı bir dille getiren; bir yandan kliniğe olan hakimiyetiyle beni hayran bırakırken bir yandan da içtenliğiyle abi sıcaklığı hissettiren, varlığıyla kendimi hep güvende hissettiğim Doç. Dr. Ahmet Bacaksız'a;

Sadece bir eko görüntülemesi değil, bir hastanın bütüncül değerlendirmesi nasıl yapılır, bir hekim sorumluluğu nasıl taşınır, onun sayesinde gösteren bilgisi, yaklaşımı ve nezaketiyle üzerimde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Nuray Kahraman Ay'a,

Asistanlığımın ilk günlerinden beri bilgisine hayran kaldığım, çalışkanlığı ve bilimselliğini her daim örnek aldığım ve tezimin yazımının her aşamasında bana desteğini esirgemeyen, beni kardeşi gibi gören abim Doç. Dr. Nijad Bakhshaliyev'e;

Daha fazla çalışma fırsatı bulmadığım için üzgün olduğum ve eğitimime katkıları için müteşekkir olduğum Doç. Dr. Asım Enhoş, Doç. Dr. Erdem Karaçöp, Doç. Dr. Hatice Aylin Yamaç, Dr. Khayal Mirzayev ve kıdemlim Dr. İlke Çelikkale'ye;

Bu günlere gelmemde en az benim kadar emeği olan aileme;

Tanıştığım ilk günden itibaren hayatımı güzelleştiren hem arkadaş hem meslektaş hem de eş olarak bana sınırsız destek veren Dr. Hande Şişman'a

TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Kalp yetersizliğinin diğer nedenleri..... | 6 |
| Tablo 2. 2021 ESC kalp yetersizliği klavuzunda ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliğinin sınıflaması | 7 |
| Tablo 3. Amerikan Kalp Cemiyetinin kalp yetersizliği sınıflaması..... | 7 |
| Tablo 4. NYHA kalp yetersizliği sınıflaması..... | 8 |
| Tablo 5. INTERMACS ileri evre kalp yetersizliği sınıflaması..... | 8 |
| Tablo 6: Diüretik direncinin nedenleri..... | 17 |
| Tablo 7. Hastaların diüretik direnci açısından değerlendirilmesi | 28 |
| Tablo 8. Hastaların temel karakteristik özellikleri | 29 |
| Tablo 9. Hastaların kronik hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar..... | 30 |
| Tablo 10. Hastaların optimal medikal tedavi değişimleri | 31 |
| Tablo 11. Hastaların laboratuvar parametreleri..... | 32 |
| Tablo 12. Hastaların ekokardiyografi parametreleri | 33 |
| Tablo 13. Sağ ventrikül disfonksiyonu ile bilirubin arasındaki ilişki | 34 |
| Tablo 14. Diüretik direnç ile ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri | 35 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Diüretiklerin etki mekanizması (43) | 14 |
| Şekil 2. ESC'nin akut dekompanse kalp yetersizliği diüretik tedavi algoritması | 15 |
| Şekil 3. Bilirubin kimyasal yapısı (78) | 23 |
| Şekil 4. Hem metabolizması sonucunda bilirubin oluşumu | 24 |
| Şekil 5. Hastaların dahil edilme şeması | 28 |
| Şekil 6. Diüretik direncini predikte ettirmede bilirubin duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrisi | 36 |



KISALTMALAR DİZİNİ

ABH: akut böbrek hasarı

ADKY: akut dekompanse kalp yetersizliği

AF: atriyal fibrilasyon

ALT: alanin aminotransferaz

ALP: alkalen fosfataz

AST: aspartat aminotransferaz

BNP: beyin natriüretik peptid

CRP: C-reaktif protein

DEF-KY: düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

DKB: diyastolik kan basıncı

DKY: dekompanse kalp yetersizliği

DM: diyabetes mellitus

EF: ejeksiyon fraksiyonu

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

EKG: elektrokardiyografi

EKO: ekokardiyografi

GGT: gama-glutamil transferaz

HEF-KY: hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

HT: hipertansiyon

IVC: inferior vena kava

KAH: koroner arter hastalığı

KBH: kronik böbrek hastalığı

KEF-KY: korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KY: kalp yetersizliği

LDH: laktat dehidrogenaz

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid

RV: sağ ventrikül

RV FAC: sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği

RV S' hızı: sağ ventrikül sistolik doku Doppler hızı

SaA: sağ atriyum

SGLT2i: sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü

SKB: sistolik kan basıncı

SoA: sol atriyum çapı

SoAVİ: sol atriyum volüm indeksi

SoVDSC: sol ventrikül diyastol sonu çapı

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

TAPSE: triküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu

TSH: tiroid stimulan hormon

VKİ: vucut kitle indeksi

DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ İLE HASTANEYE YATAN HASTALARDA BİLİRUBİN DÜZEYLERİ VE DİÜRETİK DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Kalp yetersizliği (KY), kronik ve ilerleyici doğası ile sık acil başvurular ve hastane yatışlarına neden olması açısından sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. KY ile takip edilen hastalarda acil ve/veya plansız hastane başvuru ve yatışlarının yaklaşık %90'ından volüm yüklenmesi sorumludur. Dekonjesyon tedavisinin temelini diüretikler oluşturmaktadır. Diüretik dirençli hastalarda hastane yatış süreleri anlamlı şekilde uzamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda asetozolamid ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin (SGLT2i) diüretik direnci olan hastalarda dekonjesyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ultrafiltrasyon ve benzeri tedavilerin sıvı atılımını artırdığı ve hospitalizasyon süresini kısalttığı raporlanmıştır. Uzun süreli yüksek doz diüretik tedavisi alan hastalarda diüretik direnci ön görülebilse de bazı hastalarda bu mümkün olmamaktadır. Spot idrarda sodyum düzeyi diüretiğe yanıtı gösteren bir parametre olsa da günlük pratikte her zaman kullanışlı olmamaktadır. Özellikle sağ kalp yetersizliği olan hastalarda artmış intravenöz basıncın renal tamponada yol açabileceği ve diüretik direncine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Yüksek intravenöz basıncın sadece böbrek fonksiyonu üzerine değil aynı zamanda karaciğer hasarına da yol açabildiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı başvuru anındaki bilirubin düzeyi ile diüretik direnci arasındaki ilişkinin ortaya koyulmasıdır.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif, gözlemsel ve kesitsel bir çalışma olup, çalışmaya 21 Şubat 2024 – 21 Ekim 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi koroner yoğun bakım ünitesine akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) tanısıyla yatırılan hastalar alınmıştır. Çalışmaya akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye başvuran, başvuru anında bilirubin değerlerine bakılmış olan ve Avrupa Kalp Cemiyetinin kılavuzlarına uygun dozlarda diüretik tedavi alan hastalar dahil edildi. Akut miyokardiyal enfarktüsü veya akut pulmoner ödem ile başvuru, diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetersizliği ile aldığı çıkardığı takibi yapılmamış

ve spot idrar sodyum düzeyinin bakılmamış olması dışlanma kriteri olarak belirlendi. Hastaların demografik özellikleri, kullandığı ilaçlar, fizik muayene bulguları ve hemodinami parametreleri hemşire ve doktor kayıt notları ile e-nabız kişisel sağlık sisteminden alındı. Laboratuvar bulguları, hasta yatışı sırasında kullandığı ilaçlar ve yaşadığı olaylar hastane elektronik kayıt sisteminden bakıldı. Diüretik direnci, 6. saat spot idrar sodyum düzeyi <50-70 mEq/L ve 6 saatlik ortalama idrar çıkışı <100-150 mL/saat kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $71,0 \pm 11,3$ yıl olup, 44'ü (%51,8) kadındı. Ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre hastaların 38'i (%44,7) korunmuş, 10'u (%11,8) hafif düşük ve 37'si (%43,5) düşük EF'li KY'ye sahipti. Hastane yatış süresi diüretik direnci olan grupta belirgin şekilde daha uzun olduğu görüldü ($6,0 \pm 4,0$ gün vs. $3,2 \pm 2,0$ gün, $p=0,004$). En sık eşlik eden komorbiditeler; hipertansiyon (HT) (%72,9), diyabetes mellitus (DM) (%57,6), koroner arter hastalığı (KAH) (%56,5), atriyal fibrilasyon (AF) (%55,3) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (%28,2) idi. Hastaların yatışında kullandığı ilaçlar incelendiğinde 62 (%72,9) hasta beta bloker, 45 (%52,9) hasta renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokeri, 34 (%40) hasta mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) ve 24 (%28,2) hasta SGLT2i kullandığı tespit edildi. 69 (81,2) furosemid ve 21 (%24,7) hasta tiazid kullanmakta idi. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri dışında diğer ilaçlar ile diüretik direnci arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Hastaların 12'sinde (%14,1) diüretik direnci saptandı. Direnç saptanan hastalarda saptanmayanlara göre ortalama spot idrar sodyum düzeyi anlamlı şekilde daha düşüktü (sırasıyla $40,92 \pm 24,2$ mmol/L vs $98,75 \pm 28,79$ mmol/L, $p<0,001$). Çalışmamızda diüretik direncini öngören değişkenler değerlendirildiğinde, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre total bilirubin (OR: 11,26, %95 GA: 3,06–41,43; $p<0,001$), laktat dehidrogenaz (LDH) (OR: 1,01, %95 GA: 1,00–1,01; $p=0,01$), ürik asit (OR: 1,36, %95 GA: 1,06–1,74; $p=0,02$), beyin natriüretik peptid (BNP) (OR: 1,00, %95 GA: 1,00–1,01; $p=0,01$), spot idrarda sodyum düzeyi (OR: 0,92, %95 GA: 0,87–0,96; $p<0,001$), IVC çapı (OR: 1,16, %95 GA: 1,04–1,29; $p=0,01$) ve triküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu (TAPSE) (OR: 0,83, %95 GA: 0,69–0,99; $p=0,04$) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) kullanımı diüretik direnci ile ters yönde ilişkiliydi (OR: 0,17, %95 GA: 0,04–0,70; $p=0,01$). Çok değişkenli analizde ise sadece total bilirubin düzeyinin diüretik direnci ile bağımsız olarak anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür (OR: 8,1, %95 GA: 1,46–45,09; $p=0,02$). Spot idrarda sodyum düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir prediktör olarak kalmıştır (OR: 0,90, %95 GA: 0,83–0,97;

p=0,01). Diğer değişkenlerin, özellikle MRA kullanımını (p=0,19), LDH (p=0,19), ürik asit (p=0,67), BNP (p=0,92), TAPSE (p=0,29) ve IVC çapını (p=0,31) gibi parametrelerin çok değişkenli analizde anlamlılıklarını kaybettikleri görülmüştür.

Sonuç: Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, serum total bilirubin düzeyleri ile diüretik direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Çalışmamızda yüksek total bilirubin düzeylerinin, diüretik direnci için prediktif bir belirteç olarak kullanılabilceği ve bu sayede yüksek riskli hastaların erken dönemde tanımlanabileceği hipotezine vardık. Sonuçlarımızın daha kapsamlı ve prospektik çalışmalarla verifiye edilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: bilirubin, diüretik direnci, kalp yetersizliği, ödem, spot idrarda sodyum

THE RELATIONSHIP BETWEEN BILIRUBIN LEVELS AND DIURETIC RESISTANCE IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE

SUMMARY

Introduction and Objective: Heart failure (HF), with its chronic and progressive nature, poses a significant burden on healthcare systems due to frequent emergency visits and hospital admissions. Approximately 90% of unplanned hospital admissions in HF patients are attributed to volume overload. Diuretics form the cornerstone of decongestion therapy. Hospital stays are significantly prolonged in patients with diuretic resistance. Recent studies have shown that acetazolamide and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) accelerate decongestion in diuretic-resistant patients. Some studies have reported that ultrafiltration and similar therapies increase fluid removal and shorten hospitalization duration. While diuretic resistance may be predictable in patients on long-term high-dose diuretic therapy, it may not be feasible in some cases. Although spot urine sodium levels are a parameter indicating diuretic response, they are not always practical in daily practice. It has been demonstrated that elevated intravenous pressure in patients with right heart failure may contribute to renal tamponade and diuretic resistance. High intravenous pressure is known to affect not only renal function but also cause liver damage. The aim of this study is to investigate the relationship between bilirubin levels at admission and diuretic resistance.

Methods: Our study is a retrospective, observational, and cross-sectional study. Patients admitted to Bezmialem Vakif University Coronary Intensive Care Unit with acute decompensated heart failure (ADHF) between February 21, 2024, and October 21, 2024, were included. Patients presenting with ADHF, whose bilirubin levels were measured at admission, and who received diuretic therapy according to European Society of Cardiology guidelines were enrolled. Exclusion criteria included acute myocardial infarction or acute pulmonary edema at presentation, end-stage renal disease requiring dialysis, lack of intake-output monitoring, and absence of spot urine sodium measurement. Demographic characteristics,

medications, physical examination findings, and hemodynamic parameters were obtained from nurse and physician records and the e-Nabiz Personal Health System. Laboratory results, medications during hospitalization, and clinical events were retrieved from the hospital electronic records. Diuretic resistance was defined as spot urine sodium $<50\text{-}70$ mEq/L at 6 hours and average urine output $<100\text{-}150$ mL/hour over 6 hours.

Results: The mean age of the patients was 71.0 ± 11.3 years, and 44 (51.8%) were female. Based on ejection fraction (EF), 38 (44.7%) had preserved EF, 10 (11.8%) had mildly reduced EF, and 37 (43.5%) had reduced EF. Hospital stay was significantly longer in the diuretic-resistant group (6.0 ± 4.0 days vs. 3.2 ± 2.0 days, $p=0.004$). The most common comorbidities were hypertension (72.9%), diabetes mellitus (57.6%), coronary artery disease (56.5%), atrial fibrillation (55.3%), and chronic obstructive pulmonary disease (28.2%). Medications at admission included beta-blockers in 62 (72.9%), renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors in 45 (52.9%), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) in 34 (40%), and SGLT2i in 24 (28.2%) patients. Furosemide was used by 69 (81.2%) and thiazides by 21 (24.7%). No significant association was found between diuretic resistance and other medications except MRAs ($p>0.05$).

Diuretic resistance was detected in 12 (14.1%) patients. Spot urine sodium levels were significantly lower in resistant patients (40.92 ± 24.2 mmol/L vs. 98.75 ± 28.79 mmol/L, $p<0.001$). Univariate analysis identified significant predictors of diuretic resistance: total bilirubin (OR: 11.26, 95% CI: 3.06–41.43; $p<0.001$), lactate dehydrogenase (LDH) (OR: 1.01, 95% CI: 1.00–1.01; $p=0.01$), uric acid (OR: 1.36, 95% CI: 1.06–1.74; $p=0.02$), B-type natriuretic peptide (BNP) (OR: 1.00, 95% CI: 1.00–1.01; $p=0.01$), spot urine sodium (OR: 0.92, 95% CI: 0.87–0.96; $p<0.001$), IVC diameter (OR: 1.16, 95% CI: 1.04–1.29; $p=0.01$), and TAPSE (OR: 0.83, 95% CI: 0.69–0.99; $p=0.04$). MRA use was inversely associated with diuretic resistance (OR: 0.17, 95% CI: 0.04–0.70; $p=0.01$). Multivariate analysis revealed only total bilirubin (OR: 8.1, 95% CI: 1.46–45.09; $p=0.02$) and spot urine sodium (OR: 0.90, 95% CI: 0.83–0.97; $p=0.01$) as independent predictors. Other variables, including MRA use ($p=0.19$), LDH ($p=0.19$), uric acid ($p=0.67$), BNP ($p=0.92$), TAPSE ($p=0.29$), and IVC diameter ($p=0.31$), lost significance in multivariate analysis.

Conclusion: A statistically significant association was found between serum total bilirubin levels and diuretic resistance in patients hospitalized for acute decompensated heart failure (ADHF). Our study suggests that elevated total bilirubin levels may serve as a predictive marker for diuretic resistance, enabling early identification of high-risk patients. These results require validation through larger prospective studies.

Keywords: bilirubin, diuretic resistance, heart failure, edema, spot urine sodium



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği kalpteki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar sonucunda kardiyak debide azalma veya yeterli debinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar ile sağlanabildiği kronik klinik bir sendromdur (1). Tüm dünyada 64 milyondan fazla insanı etkilemektedir (2). Etyolojisinde KAH, HT, DM, kapak hastalıkları vb. birçok faktör rol oynamaktadır. En sık belirtileri dispne, halsizlik, yorgunluk ve egzersiz intoleransı; en sık bulguları ise ayak bileği çevresinde, batında ve akciğerlerde ödem, boyun venlerinde dolgunluk, santral venöz basınç artışı ve hepatojugüler reflüdür. Tedavi imkanlarının genişlemesi, akut miyokard enfarktüsü sonrası sağ kalımların artması ve toplumun yaşlanması gibi nedenlerden dolayı KY'li hastalarının sayısının artması beklenmektedir.

Akut dekompanse kalp yetersizliği tüm dünyada mortalite ve hastane yatışlarının en önemli nedenlerinden birisidir (2). Akut dekompanzasyon hastalığının klinik seyri bir parçası olduğu için hasta sayısının artmasıyla beraber hastane yatışlarının da önümüzdeki yıllarda artması beklenmektedir. Hasta ve hastane yatış sayısının artması KY'nin toplum üzerindeki yükünün de artmasına neden olacaktır.

Her ne kadar son yıllarda ADKY'li hastaların tedavi ve takiplerinde önemli aşamalar katedilmiş ve tedavinin optimizasyonu için çok sayıda kılavuzlar yayınlanmış olsa da bazı noktalarda daha detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir. Diüretik direnci bu konulardan birisidir. Akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan hastalarda yeterli diürez sağlanamaması hastaların rezidü ödem ile taburculuğuna neden olmaktadır. Bu durum mortalite ve rehospitalizasyonun en önemli öngördürücülerinden biridir (3). Tedavideki ilerlemelere rağmen hastaların yarıya yakını rezidü ödem ile taburcu olmaktadır. Diüretik direnci aynı zamanda hastaların hastane yatışının uzamasına neden olmaktadır. Uzamış hastane yatışı hem yüksek mortalite ve morbidite hem de artmış hastane maliyetlerine neden olmaktadır. Bu nedenle diüretik direnci çıkma riski yüksek hastaların mümkün olan en erken dönemde tanı alması, uygun tedavinin zamanlı verilmesine, hastane yatış süresinin kısalmasına ve başarılı dekonjesyona ve mevcut maddi yükün azaltılmasına imkan sağlayacaktır.

Kalp yetersizliği hastalarında EF'ye göre değişmekle beraber kronik tedavinin temel taşları RAAS blokerleri: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), anjiyotensin reseptör – neprisilin inhibitörü (ARNİ)), beta blokerler, MRA ve SGLT2i oluşturmaktadır (1). Bunun yanında tüm hasta gruplarında yüklenme bulgularının tedavisinde diüretiklerin kullanımı önerilmektedir. Akut dekompanse kalp

yetersizliği ile başvuran hastalarda tedavinin temel taşıını kulp diüretikleri oluşturmaktadır. Tüm dünyada ve ülkemizde en yaygın kullanılan kulp diüretiği furosemiddir. Bunun yanında torasemid, bumetanid ve etakrinik asit de diğer kulp diüretikleridir.

Diüretik direncinin tüm dünyada kabul görmüş tek bir tanımlaması bulunmamaktadır. Ancak kabaca ADKY ile interne edilen hastalarda uygun miktarda diüretik tedaviye yeterli diürez sağlanaması olarak tanımlanabilir (4). Herkes tarafından kabul gören tek bir tanımlı bulunmadığı için diüretik direncine sahip hastaların gerçek prevalansı bilinmemektedir. Ancak diüretik direncinin mortalite ve tekrardan hastane yatış üzerindeki olumsuz etkileri kanıtlandığı için erken tanı koyulması ve uygun tedavinin uygulanması önemlidir. Gerçek manada diüretiklere tamamen yanıtız hasta sayısı azdır. Klavuzlarda önerilen başlangıç furosemid dozu daha önceden kullanmayan hastalar için 20-40 mg, kullanan hastalar için evdeki dozunun bir veya iki katı şeklinde başlanmasıdır (1). Diüretik direncinin çeşitli mekanizmaları mevcuttur. Bu mekanizmalar arasında hipoalbuminemi, renal kan akımında azalma, glomerül filtrasyonu hızında azalma, nörohormonal aktivasyon, distal tübüler hipertrofi vb. nedenler sayılabilir.

Akut dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda birkaç nedenden dolayı karaciğer hasarı meydana gelmektedir. Bu nedenler yüklenmeye bağlı konjestif hepatopati; kardiyak debideki azalmaya bağlı olarak karaciğer kan akımının azalmasının neden olduğu akut kardiyojenik karaciğer hastalığı ve kanın oksijenlenmesindeki bozulma olarak sıralabilir. Bu durumlarda karaciğerdeki hasara bağlı olarak karaciğer enzimlerinin kandaki düzeyi artmaktadır. Diüretik direnci daha çok hastalığın ileri aşamalarında görölmektedir. Bu faktörler göz önüne alındığında diüretik direnci olan hastalar yüklenme bulguları daha fazla ve kardiyak fonksiyonları daha kötü hastalardır. Bu hastalarda da yukarıdaki nedenlerden dolayı karaciğer hasarı meydana gelmekte ve karaciğer enzimlerinin kandaki düzeyleri artmaktadır. Bilirubin bu enzimlerden birisidir.

Bu açıdan bakıldığında bilirubin ile diüretik direnci arasında bir neden sonuç ilişkisinden ziyade KY'nin ilerleyen evrelerinde birbirine eşlik eden iki durum gibi bir ilişki mevcuttur. Bu çalışmada, ADKY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda bilirubin düzeylerini ölçerek, diüretik direnci gelişme riski yüksek olan hastaların tespit edilebileceği hipotezini test etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel bozuklukları sonucunda, dinlenme veya efor anında intrakardiyak basınçlarda artış ve/veya kardiyak debide azalmaya bağlı olarak natriüretik peptidlerde yükselme, juguler venöz basınçta artış ve/veya sistemik ya da pulmoner konjesyonun olduğu klinik bir sendromu tanımlamaktadır (1). Kardiyak debide veya basınçlarda artışa bağlı olarak vücudun ihtiyacı olan perfüzyon ve oksijeni karşılayacak ileri yönlü kan akımı fizyolojik limitlerde karşılanamaz (5). Kalp yetersizliği tek bir patolojiye bağlı ortaya çıkan bir hastalıktan çok farklı etyolojik faktörlere bağlı olarak meydana gelen kompleks bir sendromu tanımlamaktadır. Altta yatan patolojilerin saptanması ve uygun şekilde yönetilmesi KY tedavisinde ve hastalık progresyonunun engellenmesinde veya yavaşlatılmasında hayati öneme sahiptir (6). Kalp yetersizliğinin tanımlanmasında ve etyolojisinde farklı yönleri baz alan sınıflama sistemleri bulunmaktadır. Bu sınıflamaların her biri farklı ihtiyaçları karşılamaktadır. Nefes darlığı, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, düşük egzersiz intoleransı, halsizlik ve yorgunluk KY hastalarında hastaneye başvuruların nedenini oluştururken; jugüler venöz basınçta artış, hepatojugüler reflü, üçüncü kalp sesi, taşipne, üfürüm ve sistemik veya pulmoner konjesyona bağlı bulgular bu hastalarda sık saptanmaktadır (1).

Kalp yetersizliği asemptomatik yapısal/fonksiyonel bozukluk ve/veya yüksek intrakardiyak basınç evresinden kardiyojenik şok evresine kadar farklı evreleri içeren bir sendromdur. Tanı ve tedavi erişiminin artması ile KY tanılı hastaların sayısı artmaktadır. Tanı ve tedavisindeki tüm ilerlemelere rağmen tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Fonksiyonel kapasite ve hayat kalitesinde azalma ile birlikte artmış tedavi yükü göz önüne alındığında erken tanı ve uygun tedavi yönetiminin önemi daha artmaktadır (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği tüm dünyada yaygınlığı giderek artan yüksek mortalite ve morbiditeye sahip sosyal ve ekonomik anlamda ciddi yük oluşturan bir hastalıktır. Tüm dünyada 64 milyondan fazla insanı etkilemektedir (2). İnsidans çalışmaları prevalans çalışmalarına göre daha az sayıdadır. Verilerin büyük kısmı Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelmektedir. Kalp

yetersizliğinin insidansı 1000 bireyde 1-20 hasta olarak tahmin edilmektedir. Bu istatistik bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir (7). Kalp yetersizliğinin prevalansı bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Orta Avrupa, Kuzey Afrika ve Orta Doğu KY'nin en sık görüldüğü bölgelerdir. Her 100.000 bireyden 1.133–1.196'sında KY bulunmaktadır. Buna karşılık her 100.000 bireyde 498-595 KY hastası bulunan doğu Avrupa ve kuzeydoğu Asya ülkeleri prevalansın en az olduğu bölgelerdir (8). Toplumun yaşlanması, akut koroner sendromdan sağ kalan hasta sayısının artması ve etyolojisinde yer alan kronik rahatsızlıkların artması gibi nedenlerden dolayı KY prevalansının artması beklenmektedir. Bu nedenle KY'nin olumsuz etkilerini azaltmak için gereken her çaba gösterilmelidir.

KY hastalarının yaklaşık yarısını düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) oluşturmaktadır. İskemik kalp hastalığının tedavisindeki ilerlemelerle birlikte DEF-KY hastalarının insidansında artış olmadığı hatta bazı bölgelerde azalma olduğu düşünülmektedir. Buna karşın etyolojisinde yer alan HT, DM, obezite ve hiperlipidemi gibi hastalıkların sıklığının artmasına bağlı olarak korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalarının insidansı artmaktadır (7). Kadınlar ve erkekler arasında risk faktörleri, patofizyoloji ve tedavi süreçleri anlamında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Kadınlarda KEF-KY, erkeklerde DEF-KY daha yaygındır (9).

2.1.3. Etiyoloji

Kalp yetersizliğinin etyolojisinde birçok hastalık rol oynamaktadır. Bu hastalıklardan en yaygın olanları şu şekilde sıralanabilir:

- **Koroner arter hastalığı** KY'nin en sık nedenidir ve KY ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak için en önemli tedavi hedeflerindedir. Koroner arterlerdeki ateroskleroza bağlı olarak miyokardiyal iskemi gelişir. Miyokardiyal iskeminin etkilediği alanın büyüklüğü ölçüsünde sol ventrikülde disfonksiyon ve miyokardiyal yeniden şekillenme meydana gelir. Buna bağlı olarak KY gelişir. Miyokardiyal enfarktüs sonrası gelişen KY'nin prognozu kötüdür (10). Kalp yetersizliği olan hastalarda koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde medikal, perkütan veya cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.
- **Hipertansiyon** KY'nin diğer sık bir nedenidir. PARADIGM-HF çalışmasında KY olan hastalarda HT görülme sıklığı %70'e ulaşmaktadır (11). Yaygın kabul görüşüne göre HT başlangıçta kronik basınç yüklenmesine neden olur. İlk aşamada hipertrofi veya diyastolik disfonksiyon yoktur. Bu durum kontrol altına alınmaz

ise zamanla sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ve sistolik disfonksiyona neden olan bir süreç başlar (12).

- **Diyabetes mellitusun (DM)** KY hastalarında prevalansının yaygınlığı epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda KY'nin prognozu daha kötüdür. Diyabet, KAH'a zemin oluşturmasının yanı sıra, diğer risk faktörlerinin yokluğunda da diyabetik kardiyomiyopati adı verilen klinik duruma yol açarak KY'ye neden olabilir. Patofizyolojisinde miyokard enerjitiğinde bozulma, miyokard kasılmasında azalmanın yanında miyokarda trigliserid depolanması, ekstraselüler alanda fibrozis ve hiperinsülinemiye bağlı miyokard hipertrofisi suçlanmaktadır (13).
- **Kapak hastalıkları** KY'nin diğer bir nedenidir. Bir European Society of Cardiology (ESC) epidemiyoloji çalışmasında kronik KY'li hastalarda kapak hastalığı primer etyoloji olarak %8,8 oranında saptanmıştır. Bu oran DEF-KY hastalarında %4,4, hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-KY) hastalarında %10 ve KEF-KY hastalarında %19,5 olarak gözlenmiştir (14). Patofizyolojisinde kronik volüm yüklenmesine bağlı değişiklikler suçlanmaktadır. Tüm dünyada KY'ye en sık neden olan kapak hastalığı romatizmal kapak hastalığıdır. Antibiyotiklerin kullanımının artmasına bağlı olarak görülme sıklığı azalmaktadır. Bunu sırasıyla aort darlığı, mitral yetersizlik ve aort yetersizliği takip etmektedir. Gelişmiş ülkelerde aort darlığı daha sık görülmektedir (15).
- **Kardiyomiyopatiler** kalpte yapısal veya anatomik değişikliklere yol açan heterojen bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), prevalansı 1:500 olan en yaygın primer kardiyomiyopatidir. Dilate kardiyomiyopati (DKM) prevalansı ise 1:2500'dir. Kalp naklinin önde gelen endikasyonlarından biridir. Restriktif kardiyomiyopati (RKM) ise kardiyomiyopatiler arasında en az görülenidir ve tüm kardiyomiyopatilerin %2-5'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda MOGE(S) sistemi kardiyomiyopatilerin klasifikasyonunda kullanılmaktadır (16). Kardiyomiyopatiler kalp kasının sistolik veya diyastolik fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak KY gelişimine neden olabilir.

Bunun dışında KY'nin birçok nedeni bulunmaktadır. Bunlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliğinin diğer nedenleri

| | |
|------------------------------|--|
| Aritmik | Atrial taşiaritmiler Ventriküler taşiaritmiler |
| Konjenital kalp hastalıkları | Konjenital olarak tedavi edilmiş büyük arter traspozisyonu Konjenital olarak tedavi edilmiş Fallot tetralojisi Ebstein anomalisi Shunt lezyonları |
| İnfektif nedenler | Viral miyokardit Chagas hastalığı Lyme hastalığı İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü (HIV) |
| İnfiltratif | Amiloidoz Sarkoidoz Neoplastik |
| Depo hastalıkları | Hemokromatozis Fabry hastalığı Glukojen depo hastalıkları |
| Toksinle ilişkili | Alkol Antrasiklinler Transtuzumab VEGF inhibitörleri |

VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörleri

2.1.4. Sınıflama

Kalp yetersizliğinin sınıflandırılmasında birçok farklı sistem bulunmaktadır. Bu sınıflama sistemlerinin her biri KY'nin farklı bir yönünü ele almaktadır. Kalp yetersizliğinin sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan parametre ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Bunun nedeni hastaların prognozunun ve tedaviye yanıtının belirlenmesinde EF'nin önemli yer tutmasıdır. Yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde hastalar EF'ye göre ayrılmaktadır. Öncesinde düşük ve korunmuş EF şeklinde 2 ayırım mevcut iken günümüzde düşük, orta derecede düşük, iyileşmiş ve korunmuş EF'li KY şeklinde 4 gruba ayrılmaktadır. Avrupa Kalp Cemiyetinin son klavuzunda KY'nin EF'ye göre tanısı tablo 2'de verilmiştir. İyileşmiş EF'li KY; EF'nin başlangıçta %40 altında iken sonradan %10'dan daha fazla toparlamasını ve %40 üstüne çıkmasını temsil etmektedir (17).

Tablo 2. 2021 ESC kalp yetersizliği klavuzunda ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliğinin sınıflaması

| KY tipi | | DEF-KY | HEF-KY | KEF-KY |
|-----------|---|-----------------|-----------------|---|
| Kriterler | 1 | Belirti ± Bulgu | Belirti ± Bulgu | Belirti ± Bulgu |
| | 2 | SolVEF≤%40 | SolVEF %41-49 | SolVEF≥%50 |
| | 3 | - | - | Yükselmiş natriüretik peptidler de dahil olmak üzere, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya yüksek sol ventrikül doluş basıncı varlığıyla uyumlu kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı |

KY: kalp yetersizliği, DEF-KY: düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, HEF-KY: hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY: korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, SolVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Amerikan Kalp Cemiyetinin son klavuzunda KY'nin evrelerine göre sınıflaması bulunmaktadır. Bu sınıflama KY'nin gelişim aşamalarına göre 4 evreye ayrılmasını öngörmektedir. Böylece hastalığın gelişim evrelerine göre tedavi önerileri ve amaçları da farklılık gösterecektir. Bu sınıflama tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Amerikan Kalp Cemiyetinin kalp yetersizliği sınıflaması

| Evre | Tanım |
|--------|---|
| Evre A | Yapısal kalp hastalığı, semptom veya biyomarker pozitifliği olmadan KY gelişimi açısından yüksek risk taşıma |
| Evre B | Bulgu ve belirti olmadan yapısal kalp hastalığı, artmış doluş basınçları veya kardiyak biyomarker pozitifliği |
| Evre C | Yapısal kalp hastalığı ile şu anda veya geçmişte belirti ve bulguların olması |
| Evre D | Optimum medikal tedaviye rağmen gündelik yaşamı etkileyen ve tekrarlı hastane yatışları gerektiren ciddi şikayetlerin varlığı |

KY: kalp yetersizliği

New York Heart Association (NYHA) sınıflandırması hastalığın semptom ciddiyetini ve gündelik yaşama olan etkisini gösterdiği sınıflamadır (tablo 4).

Tablo 4. NYHA kalp yetersizliği sınıflaması

| Evre | Tanım |
|-----------|---|
| Sınıf I | Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma yok |
| Sınıf II | Günlük fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma mevcut |
| Sınıf III | Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut |
| Sınıf IV | İstirahatte bile semptomları mevcut |

Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) sınıflaması ileri evre KY hastalarını tanımlamak için kullanılan bir sistemdir. NYHA sınıflamasının sınıf III ve IV hastalarını kapsamaktadır. Tablo 5'te detaylı olarak anlatılmıştır. INTERMACS sınıflaması en kötü hasta grubunu belirleyerek medikal tedavi ile toparlaması beklenmeyen ve transplantasyon veya mekanik dolaşım desteği ihtiyacı olan hasta grubunu belirlemede faydalıdır (18).

Tablo 5. INTERMACS ileri evre kalp yetersizliği sınıflaması

| INTERMACS evre | Tanım | NYHA sınıf |
|----------------|---|----------------|
| 7 | Hafif fizik egzersiz ile semptomları başlayan, sıvı dengesi yakın zamanda veya tekrarlayıcı şekilde bozuluyor | İleri evre III |
| 6 | İstirahatte ve günlük ev içi aktiviteleri dışında egzersizlerde şikayetler mevcut | IIIB |
| 5 | İstirahatte yakınmasız ancak en ufak bir egzersizi tolere edemiyor, evden dışarı çıkamıyor | Ambulatuvar IV |
| 4 | İstirahatte yakınması mevcut, inotropalara ara verilebiliyor | Ambulatuvar IV |
| 3 | İnotrop desteği ile stabil | IV |
| 2 | İnotrop altında kötüleşen | IV |
| 1 | Kritik kardiyojenik şok | IV |

2.1.5. Belirti ve Bulgular

Kalp yetersizliğinin birçok belirti ve bulgusu mevcuttur. Bunlar hastalığın evresi veya hastanın yüklenme bulgularına göre farklı dönemlerde farklı derecelerde ortaya çıkabilir. En sık görülen bulgusu nefes darlığıdır. Nefes darlığı yatarken oluyorsa ortopne, ayakta dururken oluyorsa platipne, öne doğru eğilmekle oluyorsa bendopne veya hasta yattıktan kısa süre sonra oluyor ve hasta dik oturmak veya hasta, semptomların geçmesi ayağa kalkmak istiyorsa paroksizmal nokturnal dispne olarak adlandırılır. Halsizlik, yorgunluk veya egzersiz sonrası

normale dönüşte uzama ve ayak bileği çevresinde ödem de yine tipik KY semptomlarıdır. Daha az tipik semptomlar arasında gece öksürüğü, wheezing, boğulma hissi, çarpıntı, depresyon, baş dönmesi, konfüzyon veya bilinç bulanıklığı sayılabilir.

Kalp yetersizliğinin tipik bulguları arasında jugüler venöz basınçta artma, hepatojugüler reflü, üçüncü kalp sesi ve laterala kaymış apikal nabız sayılabilir. Bunlar damar içi volümünün artması, kalp içinde rezidü volümün artması ve kalpte büyüme ile ilişkilidir. Sıvı tutulumuna bağlı kilo alımı görülebilirken iştahsızlığı bağlı kaşeksi ve kilo kaybı ileri evre KY'de görülebilir. Sıvı retansiyonuna bağlı periferde (ayak bileği, pretibial, sakral vb.), batında (hepatomegali, assit) ve akciğerde yüklenme (pleveral efüzyon) bulguları saptanabilir. Akciğerde sıvı tutulumuna bağlı ileri evrelerde Cheyne – Stokes solunumu izlenebilir. Kardiyak debide azalmaya bağlı olarak periferlerde soğukluk, oligüri ve nabız basıncında azalma olabilir. Eşlik eden kapak hastalıklarına bağlı üfürüm duyulabilir veya aritmilere bağlı taşikardi saptanabilir.

2.1.6. Tanısal Değerlendirme

2.1.6.1. Ön Değerlendirme

Kalp yetersizliğinin tanısı detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Kalp yetersizliği hastalarındaki şikayetlerin özellikle sorgulanması; etyolojisinde yer alabilecek kronik hastalıkların, ilaç kullanımının ve alışkanlıklarının sorgulanması; soy geçmişinde KY öyküsünün sorgulanması gerekmektedir. Kalp yetersizliği bulgularına yönelik spesifik muayene yapılmalıdır. Sonrasında elektrokardiyografi (EKG), görüntüleme yöntemleri, laboratuvar testleri, invaziv ve noninvaziv incelemeler ile tanısı, etyolojisi ve hastalık progresyonunu belirlenir. Yine de bazı durumlarda tanı koymak çok zor olabilmektedir. Çalışmaların sonucunda Framingham kriterleri, NHANES (ABD – Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) kriterleri, H2FPEF ve HFA-PEFF gibi bazı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemleri de tanı da faydalı olmaktadır (18).

2.1.6.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) KY ile tetkik edilen hastalarda ilk sırada yapılması gereken vazgeçilmez testlerdendir. Sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi, patolojik Q dalgaları, akut miyokardiyal enfarktüs bulguları ve AF KY hastalarında sık rastlanan EKG bulgularıdır. EKG'nin normal olması KY ihtimalini sadece hafif derecede azaltır (19).

2.1.6.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) kalp anatomisinin, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemdir. Kolay ve yaygın olarak uygulanabilir olması, zararlı etkisinin olmaması ve tekrarlanabilir olması EKO'nun en büyük avantajlarından. 2 boyutlu EKO ile kaviteler, duvar kalınlıkları ve hareket kusuru olup olmadığı ve kapakların hareketi anlık olarak yüksek doğrulukla izlenebilir. Doppler incelemeler ile kalbin hemodinamisinin belirlenmesine olanak sağlanır. Böylece kalbin kapsamlı bir incelemesi gerçekleştirilmiş olur (20). Transtorasik EKO'nun yetersiz kaldığı durumlarda transözefageal EKO daha detaylı bilgiler verebilir (19). Tanının yanı sıra EKO, tedavi takibinde ve prognoz tahmininde de önemli bilgiler sağlamaktadır.

2.1.6.4. Akciğer grafisi

Akciğer grafisi KY hastalarında olabilecek pulmoner yüklenmeyi gösterebilir. Bunun dışında nefes darlığının etyolojisinin belirlenmesinde veya eşlik eden pulmoner hastalıkların belirlenmesinde ilk aşama test olarak kullanılabilir. Ancak normal bir akciğer grafisi KY'yi ekarte ettirmez.

2.1.6.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, kalbin anatomisi ve fonksiyonları hakkında iyonize radyasyon kullanmadan, yüksek zamansal ve mekânsal çözünürlük ve düşük gözlemci içi ve gözlemciler arası farklılıkla bilgi alabileceğimiz bir invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir (20). Kalbin boşluklarının, kitlesinin ve her iki ventrikülün fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemidir (21).

Sağ kalp kateterizasyonu ileri evre KY hastalarında hemodinaminin belirlenmesi, tedavinin optimizasyonu ile kalp transplantasyonu ve mekanik destek cihazı adaylarının belirlenmesinde temel taşlardan birisidir (22). Etiyolojide konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati ve doğumsal kalp hastalığı düşünülen bireylerde ayırıcı tanıda kullanılabilir (23). Aynı zamanda KY tanısının koyulamadığı vakalarda yardımcı olabilir. Sol kalp kateterizasyonu sol kalp basınçlarının ölçülmesinde ve KY'nin en yaygın nedeni olan KAH'nın tanı ve tedavisinde vazgeçilmezdir.

Nükleer görüntülemeler de KY'de miyokardiyal perfüzyonun, canlılığın ve metabolik aktivitenin belirlenmesinde kullanılabilir. Böylece kardiyak revaskülarizasyon ihtiyacı olan bireyler belirlenebilir (24).

2.1.6.6. Laboratuvar Tetkikleri

Kalp yetersizliği ile araştırılan veya KY tanısı almış bir hastada yapılması gereken bazı rutin testler bulunmaktadır. Bunların bazıları tanıda, bazıları tedavi yönetiminde bazıları ise eşlik eden hastalıkların araştırılmasında fayda vermektedir.

Bu testlerin başında böbrek fonksiyon testleri ve kalsiyum ve magnezyum dahil elektrolitler gelmektedir. Böbrek ve kalp son derece yakın ilişki içerisindedir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının ve elektrolitlerin ölçülmesi tedavi planında ve takipte önem arz etmektedir. Kalp yetersizliğinde yaygın olarak kullanılan ilaçların böbrek ile etkileşimi veya elektrolit düzeylerine etkisi bulunmaktadır. Örneğin renin-anjiotensin-aldosteron sistem (RAAS) blokerleri akut böbrek hasarına (ABH) veya hiperkalemiye neden olabilir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve diüretik tedavi sonrasında elektrolit bozuklukları sık görölmektedir. Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörlerinin nefroprotektif etkileri bilinse de ileri kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda kullanılmamaktadır. Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, RAAS blokerleri ve diüretik tedavi sonrasında glomerüler filtrasyon hızında azalma meydana gelebilir. Bu nedenle KY ile takip edilen hastaların süreç içerisinde böbrek fonksiyonlarının ve elektrolit düzeylerinin yakından takip edilmesi gerekmektedir (25).

Natriüretik peptidler, KY'nin tanısında yardımcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kalp yetersizliği tanılı hastalarda sıklıkla BNP ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) testleri kullanılmaktadır. Bu moleküller yaygın olarak ventiküllerde, basınç ya da volüm yüküne bağlı olarak üretilmektedir. Kalp yetersizliğinin tanısında veya ekarte edilmesinde ve prognozunda kullanılmaktadır. Son ESC KY klavuzunda da BNP veya NT-proBNP düzeylerinin ölçülmesi sınıf 1 endikasyon ile önerilmektedir. Plazma B-tipi natriüretik peptid (BNP) konsantrasyonunun <35 pg/mL, NT-proBNP <125 pg/mL veya orta bölgesel proatriyal natriüretik peptid (MR-proANP) <40 pmol/L olması KY tanısı yüksek olasılıkla dışlar (1). Natriüretik peptitlerin yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

Bunların dışında eşlik eden diğer hastalıkların belirlenmesi için lipid profili, HBA1c ve tiroid fonksiyon testlerinin de bakılması önerilmektedir.

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Farmakolojik Tedavi

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında tedavide hem Avrupa Kalp Cemiyeti hem de Amerika Kalp Cemiyeti dört grup ilacın tolere edilebilen maksimal dozlarda

alınmasını önermektedir. Bunlar: RAAS blokeri, beta bloker (BB), MRA ve SGLT2i'dir. Bu hastalarda aynı zamanda yüklenme bulgularına göre diüretikler ile semptomatik tedavi yapılması önerilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) KY'de mortaliteyi ve semptomları azalttığı gösterilen ilk ilaç grubudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin öksürük nedeniyle tolere edilemediği durumlarda ARB'ler kullanılabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya ARB'ye rağmen semptomları devam eden veya başlangıçtan itibaren mortaliteyi ve semptomları daha da azaltmak için ARNİ kullanılabilir (11, 27). Üç grup ilaç son noktada aldosterone üretimini veya etkisini azaltarak su ve tuz tutulumunu engeller. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisinde yer alan renin anjiyotensin aldosteron sisteminin olumsuz kardiyak etkilerini ortadan kaldırılır. Beta blokerler negatif inotropik ve kronotropik etki ile KY hastalarında miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. Diastol süresini uzatarak miyokarda oksijen sunumuna katkı sağlarlar. Aynı zamanda sempatik sinir sistemini olumsuz etkilerinden kalbi korurlar. Böylece KY hastalarında mortalite ve hastane yatışlarını azaltırlar (28-30). Mineralokoid reseptör antagonistleri de RAAS inhibisyonu yaparak su ve tuz tutulumunu azaltırlar. Tansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Natriüze ve diüze katkı sağlayarak sıvı dengesinin sağlanmasına yardımcı olurlar. Kötüleşen KY nedeniyle ölüm ve hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir (31-33). Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri proksimal renal tübüldeki sodyum-glukoz kotransporter 2 kanalını inhibe ederek insülin bağımsız glikozüriye neden olurlar. Aynı zamanda natriüze ve buna bağlı olarak diüretik etkileri mevcuttur. Kilo ve kan basıncı üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Diüzezi daha çok intertisyel alandan yaptığı için diğer diüretiklerin aksine RAAS aktivasyonuna neden olmaz. Diyabet ilacı olarak ortaya çıkan bu ajanların KY üzerindeki olumlu etkileri gösterilince tedavinin temel taşlarından biri haline gelmiştir (34, 35). Hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tedavisi daha çok DEF-KY tedavisine benzemektedir. Ancak, bu hasta grubunda DEF-KY'de kullanılan ilaçların etkinliğine dair kanıtlar daha sınırlı olduğundan, kılavuzlar tarafından daha düşük öneri düzeyi (Sınıf IIa/b) ile tavsiye edilmektedir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları, KY'li hastaların yarısını oluşturmasına rağmen tedavi seçenekleri DEF-KY kadar çeşitli değildir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde tedavi önerileri daha çok semptomların iyileştirilmesi için diüretik tedavi ve komorbit hastalıkların tedavisi üzerine kurulmuştur. Spironolakton kullanımının, KEF-KY hastalarında kardiyak mortalite ve KY nedenli hastane yatışları azaltmasa da tekrarlayan hastane başvurularını azalttığı gösterilmiştir (36). Son yıllarda

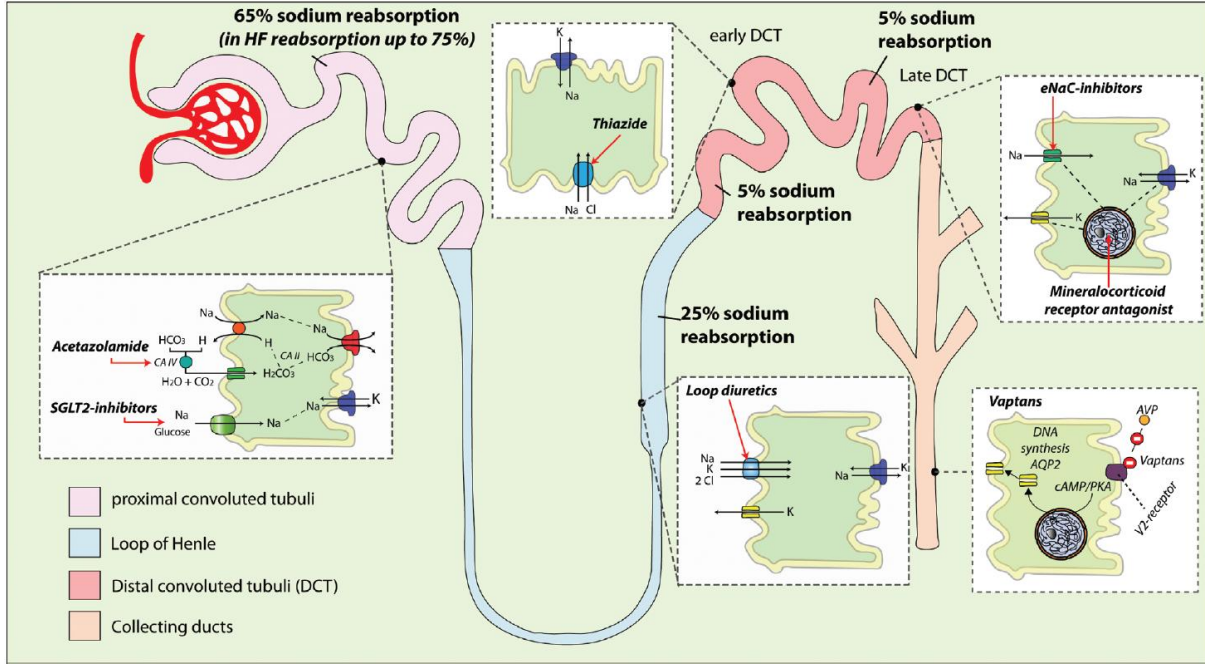
hayatımıza giren SGLT2i'lerin, KEF-KY hastalarında yapılan çalışmalarında birleşik sonlanım noktası olan kardiyovasküler nedenli ölüm ve KY nedenli hastane yatışları azalttığı gözlenmiştir. Sonuçlar DM varlığından bağımsızdır (37, 38). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının büyük bir bölümünde HT mevcuttur. Hipertansiyon kontrolsüz olduğunda KY'ye neden olabilir. Aynı zamanda KY tanısı almış kimselerde kontrolsüz HT diyastolik disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisini ve miyokardiyal fibrozisi kötüleştirir. Güncel klavuzlarda KY'li hastalarda hedef; kan basıncını 130/80 mmHg altına düşürmektir (39). Diyabetes mellitus, KEF-KY hastalarında %30-40 oranında izlenmektedir. Diyabet tanısı olan kalp yetersizlikli hastalar olmayanlara göre, şeker kontrolü iyi olanlar da kötü olanlara göre daha az hastaneye yatmaktadır ve kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenli ölüm oranları bu hastalarda daha düşüktür. Diyabetik KEF-KY hastalarında tedavi düzenlenirken SGLT2i'lere ve KBH/proteinürisi olan hipertansif hastalarda ACEi ve ARB kullanımına öncelik verilmesi önerilmektedir (40).

2.1.7.1.1. Diüretik Tedavi

Dekompanzasyon epizotları KY'nin klinik seyrinin karakteristik bir özelliğidir. Hastane yatışının en sık nedenidir. Mortalite ve morbiditede artışın yanı sıra ekonomik anlamda ciddi bir yüke neden olmaktadır (41). Dekonjesyonun sağlanması her hastada mümkün olmamaktadır. Rezidü konjesyon bulguları ile taburcu olmak erken dönemde rehospitalizasyon ve mortalite riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (3). Kulp diüretikleri ve tiazidler dekonjesyonun sağlanması için en sık kullanılan ajanlardır. Tedavinin yoğunluğu hastanın yüklenme bulguları ve semptomları ile doğru orantılıdır. Diüretik yanıtının değerlendirilmesinde günlük net sıvı kaybı ve kilo takibi yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi tedavi yanıtı hakkında fikir verebilir. İdrarda atılan sodyum miktarı diüretik yanıtının objektif değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden biridir (42).

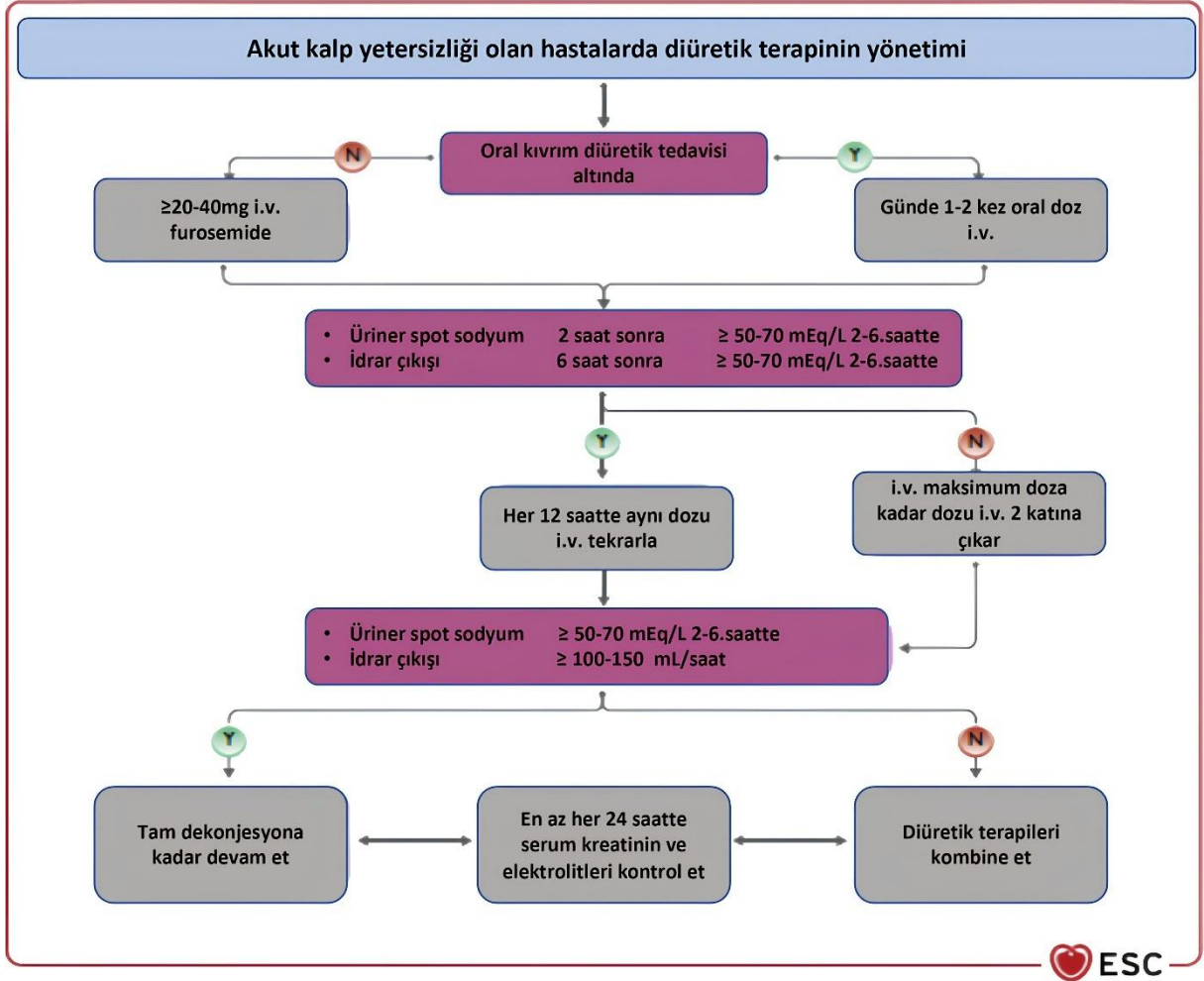
Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) ile başvuran hastalarda dekonjestif tedavinin temelini kulp diüretikleri oluşturmaktadır. Bunlar furosemid, torasemid ve bumetaniddir. Ülkemizde ve dünyada en sık furosemid kullanılmaktadır. Kulp diüretikleri ciddi oranda (>%90) plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır ve etki edebilmesi için çeşitli mekanizmalar sonucunda proksimal tübülün içine salgılanması gerekmektedir. Bundan dolayı plazma protein düzeyinde azalma veya böbrek kan akımını azalması kulp diüretiklerinin etkisinin azalmasına neden olur (43). Kulp diüretikleri Na-K-2Cl kanalını inhibe ederek sodyum ve klorür (potasyumu daha az) geri emilimini azaltır (44) (Şekil 1). Böylece natriürez

ve diürez sağlamış olur. Sodyum ile klorürün geri emilimin engellenmesi renin salınımını artırarak RAAS sisteminin uyarılmasına neden olur. Ayrıca kronik kullanımda distal tübüler hipertrofi ile sodyum geri emilimi attırılabilir (45). Kulp diüretiklerinin biyoyararlanımı gastrointestinal emilimden ciddi oranda etkilenmektedir. Furosemid için bu oran %10-%90 arasında değişirken torasemid ve bumetanid için %80-%90 düzeyindedir.



Şekil 1. Diüretiklerin etki mekanizması (43)

Kulp diüretiklerinin sodyum atılımını artırmak için belirli bir eşik konsantrasyona ulaşması gerekir. Bu eşik konsantrasyona ulaşmadan natriürezde artış gerçekleşmez. Eşik doz aşıldıktan sonra natriürezin zirve noktasına ulaşmak için belirli aralıklarla doz tekrarı yapılması gerekir. Natriürezin zirve noktasına ulaştıktan sonra doz arttırımını sadece natriürezin süresini uzatır, miktarında değişiklik yapmaz. Bu özellikleri göz önüne alındığında Avrupa Kalp Cemiyeti, ADKY ile başvuran hastalarda kulp diüretiklerinin kullanımı ile ilgili önerisi şekil 2’de verilmiştir. Kulp diüretiği kullanmayan hastalarda furosemid 20-40 mg dozundan, halihazırda kullanan hastalarda ise evdeki dozunun 1 veya 2 katından başlanarak 6 saatlik periyotlarla diüretik yanıtının idrar çıkışı veya spot idrar sodyum düzeyi ile belirlenmesi ve diüretik dozunun ayarlanması önerilmektedir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda kulp diüretik dozu ikiye katlanarak maksimal doza ulaştıktan sonra yeterli natriürez/diürez sağlanamıyorsa diğer diüretiklerle kombinasyon yapılması önerilmektedir. İdrar çıkışı iyi olan hastalarda spot idrar sodyumu çoğu zaman yüksek çıkmaktadır. Ancak nadir olarak idrar çıkışı ve spot idrar sodyumu arasında uyumsuzluk olduğunda diüretik yanıtının her iki parametrenin de göz önüne alınarak değerlendirilmesi önerilmektedir (43).



Şekil 2. ESC'nin akut dekompanse kalp yetersizliği diüretik tedavi algoritması

Kalp diüretiklerinden sonra en sık kullanılan grup tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerdir. Bunlar distal tübüldeki Na-Cl kanalını inhibe ederek sodyum reabsorpsiyonunu bozar. Natriüze ve diüzeze katkı sağlar. Kronik kalp diüretik kullanımına bağlı distal tübül hipertrofisi ile ilişkili natriürezde azalma olan hastalarda faydası gösterilmiştir. Bu grupta klortalidon, klorotiazid, hidroklorotiazid, indapamid ve metolazon yer almaktadır. Klorotiazidin yarı ömrü kısadır. Ancak klortalidon ve metolazonun yarı ömrü uzun ve gastrointestinal emilimi yavaştır. Etkilerinin ortaya çıkması zaman almaktadır. Monoterapi olarak kullanıldığında sağlıklı bireylerde tiazid diüretiklerinin etkisi kalp diüretiklerinin maksimum %30-%40'ı civarındadır (46).

Akut dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda aldosteron antagonistlerinin diüretik etkisinden faydalanabilir. Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure (ATHENA-HF) çalışmasında yüksek doz (100 mg) veya düşük doz (25 mg) spironolakton tedavileri arasında NT-proBNP düzeyinde azalma veya idrar

çıkışında artma yönünden farklılık bulunmamıştır (47). Aldosteron antagonistleri kullanılırken hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu yan etkisi doz artışı ile daha sık görülmektedir.

Asetazolamid bir karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür. Proksimal tübülden NaCl emilimini inhibe ederek natriürez ve diürece katkıda bulunur. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR) çalışmasında ADKY ile gelen hastalarda kulp diüretik tedavisine ek olarak verilen 500 mg intravenöz asetazolamidin başarılı dekonjesyon insidansını arttırdığı gösterilmiştir (48).

2.2. Diüretik Direnci

2.2.1. Tanım

Diüretik direncinin kabul edilmiş tek bir tanımı bulunmamaktadır. Çalışmalarda ve klavuzlarda diüretik direncinin kantitatif belirlenmesinde farklı tanımlamalar kullanılmıştır. Kalitatif olarak yeterli diüretik dozuna rağmen dekonjesyonun sağlanamaması olarak tanımlanabilir (4). Bu noktada diüretik direncinin tanımlanmasında üç faktör devreye girmektedir. Bunlardan birincisi hastanın yüklenme bulgularıdır. Akut dekompanse kalp yetersizliği ile interne edilen hastalarda övolemi sağlandıkça hastaların diüretik yanıtı azalmaktadır (49). Bu nedenle hastanın yüklenme bulgularının doğru tanımlanması önemlidir. İkinci faktör ise yeterli dozda diüretik tedavi verilmesidir. Bu noktada da çalışmalarda farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bu da diüretik direncinin evrensel bir tanımının olmasını zorlaştırmaktadır. Son olarak tedavi yanıtın değerlendirilmesi diüretik direncinin tanımlanmasında önem kazanmaktadır. Diüretik yanıtı, diüretik etkinliği olarak da ifade edilebilir. Diüretik etkinliğini diüretik tedavi sonucunda alınan natriüretik/diüretik yanıt göstermektedir (50). Her hasta için diüretik etkinliği farklıdır. Diüretik etkinliği hastaların tedavi sonrası idrar çıkışı (toplam idrar çıkışı, net idrar çıkışı), kilo kaybı veya idrarda sodyum atılımı ölçülerek belirlenebilir. Diüretik etkinliğinin, sadece hastanın idrar çıkış miktarı ile ilgili değil aynı zamanda hastaların prognozunun da bir göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Düşük diüretik yanıtı olan hastaların prognozu yüksek olanlara göre daha kötüdür. CARESS, ROSE ve DOSE-HF hastaları dahil edilerek yapılan bir meta-analizde düşük diüretik etkinliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş (51).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hastaların görece az bir kısmı diüretiklere tamamen yanıtızsızdır. Ancak ADKY ile hastaneye yatırılan edilen hastaların %20-%50'si başlangıç diüretik tedavisine kötü yanıt verir ve bu hastalar diüretik dirençli olarak kabul edilir (52). Diüretik direnci olan hastalarda diüretik

etkinliği farklı düzeylerde azalmıştır. Çalışmalarda ADKY ile hastaneye yatırılan hastaların yarısı kilo kaybetmeden ve yarıya yakını rezidü yüklenme bulguları ile taburcu olmaktadır. Bu durum da mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadır. (53, 54). Diüretik etkinliği düşük hastaların erkenden tespit edilip, uygun tedavi edilmesi bu anlamda önem kazanmaktadır.

2.2.3. Patofizyoloji

Diüretik direncinin çeşitli patofizyolojik mekanizmalar sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu mekanizmaları farklı kategorilere ayırmak mümkündür. Tablo 6'da diüretiklerin direncinin nedenleri görölmektedir. Bu mekanizmaların anlaşılması diüretik direncinin tedavisinde önem arz etmektedir.

Diüretiklerin etki edebilmesi için üç aşama gerekmektedir. Bunlar ilacın böbreklere ulaştırılması, böbrekte tübüle sekrete edilmesi, sonrasında ilacın kanalı inhibe ederek natriürez bağımlı diürezi sağlamasıdır. Bu aşamalarda meydana gelecek sorunlar diüretik direncinin oluşmasına neden olacaktır. Birinci aşama olan ilacın böbreklere ulaştırılması için albümine bağlanması ve yeterli renal kan akımı ile nefronlara ulaştırılması gerekmektedir.

Tablo 6: Diüretik direncinin nedenleri

| | | |
|---|--|------------------|
| İlaç böbreğe ulaşmıyor. | Hipoalbuminemi | Pre-renal |
| | Yetersiz düzeyde veya sıklıkta diüretik dozu | |
| | Gastrointestinal ödem nedeniyle yetersiz emilim | |
| İlaç tübüle salgılanamıyor | KY nedeniyle renal kan akımının azalması | Renal |
| | Nefron kaybından dolayı renal kan akımının azalması | |
| | Diüretiklerin nefrona girişinin diğer anyonlar veya asidler tarafından yarışmalı inhibisyonu | |
| Diüretiklere yetersiz yanıt mevcut | Glomerül filtrasyon hızında azalma | Renal |
| | Nörohormonal aktivasyon | |
| | Kronik kulp diüretik kullanımına bağlı distal tübülde hipertrofi | |
| | NSAİİ kullanımı | |
| | Farmakogenetik | |

Diüretiklerin gastrointestinal sistemden emilimi biyoyararlanımlarını ciddi oranda etkilemektedir. Akut dekompanse kalp yetersizliği ile interne edilen hastalarda ilacın intravenöz yoldan uygulanması bu sorunun aşılmasında önemlidir. Albumin düzeyinde düşüklük olması kulp diüretiklerinin böbreklere ulaşmasına engel olur. Özellikle karaciğerde sentez eksikliği veya protein kaybına bağlı hipoalbuminemi diüretik direncinin bir nedeni olabilir.

Renal kan akımında bozulma prerenal veya renal nedenlere bağılı olarak ortaya çıkabilir. Kalp yetersizliğinde azalmış kardiyak debiye bağılı olarak renal kan akımı azalır. Aynı zamanda batın içi ödem nedeniyle artmış intraabdominal basınç renal kan akımının azalmasına neden olabilir. Yapılan bir çalışmada NYHA sınıf III/IV ADKY ile interne edilen hastalarda intraabdominal basınç artışının 24 saatlik idrar çıkışı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (55). Renal düzeyde nefron kaybı, renal kan akımının azalmasına neden olur. Loop ve tiyazid diüretikleri, böbrekte organik anyon taşıyıcısı-1 (OAT1) aracılığıyla proksimal tübülden salgılanır ve sırasıyla henle kulpunun çıkan kalın kolunda Na-K-2Cl kotransporter tip 2 (NKCC2) ve distal kıvrımlı tübülde Na-Cl kotransportera (NCC) bağlanarak diüretik etkilerini gösterirler (56). Organik anyonlar tarafından diüretiklerin tübüllere salgılanmasının yarışmalı inhibisyonu diüretiklerin tübüllere ulaşmasını engeller.

İlacın başarılı bir şekilde tübüler sisteme ulaşmasından sonra etkinliğini sınırlayan çeşitli intrensek mekanizmalar bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığı eşlik eden olgularda glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma, idrar oluşum kapasitesini kısıtlayarak diüretik yanıtını bozmaktadır. Loop diüretiklerinin kendisi de renal vazokonstriksiyon yaparak GFR ve renal kan akımını azaltır; bu hemodinamik etki hem sağlıklı bireylerde hem de kalp yetersizliği hastalarında gözlenir. Diüretik kaynaklı sıvı kaybı, RAAS ve sempatik sinir sistemini aktive eder. Bu durum, sodyum ve suyun tübüler geri emilimini artırarak diüretiğin natriüretik etkisini nötralize eder. "Kırılma fenomeni" olarak tanımlanan bu adaptif yanıt, aslında vücudun homeostatik bir savunma mekanizmasıdır. Ancak kronik hiperaldosteronizm varlığında bu süreç aşırı derecede belirginleşerek diüretik direncine yol açabilir (57). Uzun süreli diüretik kullanımı, distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı kanallarda yapısal hipertrofiye neden olur. Bu adaptif değişim, loop diüretikleriyle atılan sodyumun distal nefronda kompanzatri olarak artmış reabsorpsiyonu ile sonuçlanır. Özellikle Na⁺/Cl⁻ kotransporter (NCC) ekspresyonundaki artış, diüretik etkinliğin progresif kaybına katkıda bulunur.

2.2.4. Tedavi

Diüretik direncinin ilk aşamasında tedavi intravenöz olarak verilmelidir. Böylece gastrointestinal kayıpların önüne geçilmiş olur. Hastanın sodyum kısıtlı diyet alması sağlanmalıdır. Aşırı tuz kısıtlaması da nörohormonal mekanizmaları uyarak natriürezin azalmasına yol açabilir. Bu nedenle diüretik direnci olan KY hastalarında günlük 80–120 mmol (2 – 3 gram) tuz alımı uygun grlmektedir (58).

Diüretik direnci gelişen hastalarda ilk yapılması gereken kulp diüretiklerinin dozunu arttırmaktır. Furosemidin günlük maksimal dozu 600 mg, torasemidin 200 mg ve bumetanidin ise 10 mg'dır (57). Diüretiklerin dozunu arttırmak adverse olayların da artmasına neden olabilir (59, 60). DOSE çalışmasında ise yüksek doz ve düşük doz arasında advers olaylar yönünden farklılık bulunmadığı gibi, infüzyon veya bolus uygulama arasında da farklılık bulunmamıştır (61).

2.2.4.1. Kombinasyon Tedavileri

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler KY tedavisinde ikinci basamakta kullanılan diüretiklerdir. Kulp diüretikleri ile kullanılmaları sinerjistik etki ile natriürezde ve diürezde artışa neden olur. Distal tübülde artmış sodyum geri emilimine bağlı kulp diüretik etkisinde azalmayı düzeltirler. Etkisi en fazla gösterilen, hatta KBH hastalarında da faydası ortaya konulan molekül metolazondur (62). Ancak tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerin kulp diüretiklere eklenmesi ADKY nedeniyle yatırılan hastalarda elektrolit anormallikleri ve böbrek fonksiyonunun kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir (63).

Karbonik anhidraz enzim inhibitörleri, özellikle asetazolamid, ADKY ile başvuran hastalarda daha nadir olarak kullanılmaktadır. Diüretik direnci saptanan hastalarda segmenter nefron blokajı sağlamak için asetazolamid kullanılabilir. IURESIS-CHF çalışmasında diüretik direnci açısından riskli olan ileri evre kalp yetersizlikli, akut dekompanseasyon ile başvuran hastalarda asetazolamidin düşük doz kulp diüretik ile kombinasyonu, tek başına yüksek dozlarda kulp diüretikleri ile benzer etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada böbrek fonksiyonlarında kötüleşme kombinasyon grubunda daha fazla görülse de bunun klinik olarak anlamlı sonucu olmadığı da gösterilmiştir (64). Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR) çalışmasında tedaviye intravenöz 500 mg asetazolamidin eklenmesinin daha fazla başarılı dekonjesyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir (48).

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri KY'nin tedavisinde farmakolojik tedavinin önemli ayaklarından biridir. Mortalite ve hastane yatışlarını azalttıkları çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ancak MRA'lar zayıf diüretiklerdir. ATHENA-HF çalışmasında standart diüretik tedaviye günlük 100 mg spironolakton eklenmesinin kötüleşen KY hastalarında sonuçları iyileştirmediği gösterilmiştir. Bunun nedeni tedavinin sadece 4 günlük verilmesi olabilir. Çünkü spironolaktonun etki gösterebilmesi için aktif metabolitlerinin kanda belirli bir düzeye ulaşması gerekmektedir. Zayıf diüretik olmalarının yanında MRA'lar yoğun ve agresif tedavi sürecinde oluşabilecek hipokalemi riskini azaltmada kullanılabilirler.

Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri DM ilacı olarak ortaya çıkışlarında dekompanse KY'li hastalardaki faydaları gösterildikten sonra EF'den ve DM varlığından bağımsız olarak tedavinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Proksimal tübülden sodyum geri emilimini engelleyerek natriürez ve diürece katkı sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada empagliflozinin hastane yatış ve NT-proBNP düzeylerinde değişikliğe neden olmadığı ancak idrar çıkışını arttırdığı gözlenmiştir. Sağlıklı bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise dapagliflozinin, bumetanid tedavisine eklenmesinin natriürezini %36 oranında arttırdığı gösterilmiştir (17). Proksimal tübülden sodyum geri emiliminin azalması kulp diüretiklerinin esas hedefi henle kulpuna giden sodyum miktarını artırarak natriürezini attırdığı düşünülmektedir.

Aquaretikler vazopressin V2 reseptörünü inhibe ederek suyun geri emilimini elektrolit bağımsız yolla engeller. ADKY ile başvuran hastalarda tedaviye eklenmesi diürezin artmasına yardımcı olabilir.

2.3. Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinde Karaciğer Hasarının Nedenleri

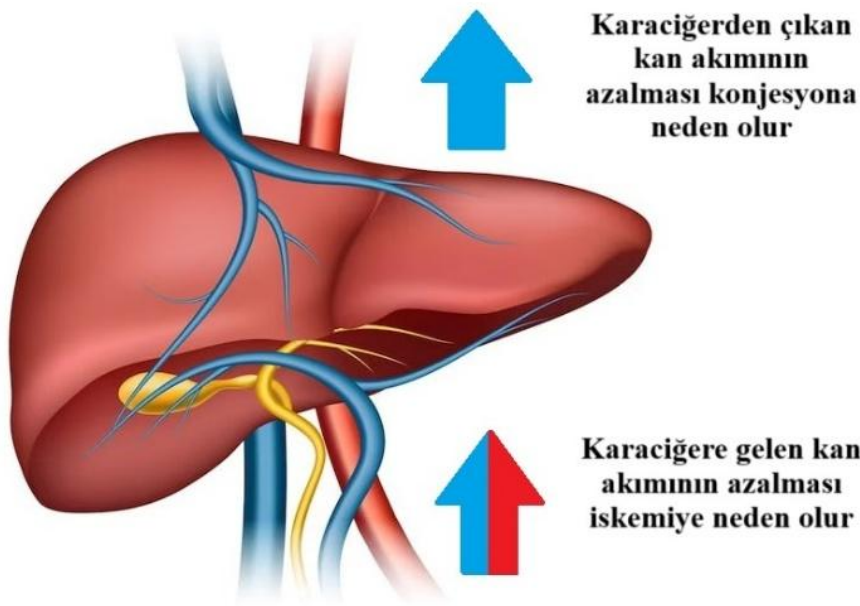


Figure 1. Karaciğere gelen ve çıkan kan akımındaki değişimlerin etkisi

Kalp ve karaciğer arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bunun nedeni etyolojisindeki ortak noktalar ve karmaşık kardiyohepatik ilişkidir. Son zamanlarda bu iki organ arasındaki ilişki önem kazanmıştır. Karaciğer yetersizliğine bağlı kardiyak hasar sirotik kardiyomiyopati olarak adlandırılırken, KY'ye bağlı karaciğer hasarı ise kardiyak hepatopati

olarak adlandırılmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarının tedavi imkanlarının artması ile beklenen yaşam süresinin artması kardiyak hepatopati hastalarının sayısının artmasına neden olacaktır.

2.3.1. Konjestif Hepatopati

Konjestif hepatopati kardiyak hepatopatinin en sık görülen formudur. Hepatik venlerde kapak olmadığı için artmış santral venöz basınç inferior vena kava aracılığıyla sinüzoidal konjesyon ve sonrasında sinüzoidal hipertansiyona neden olmaktadır. Sinüzoidal hipertansiyon daha sonra sentrilobüler fibrozis ve siroza neden olur. Uzun yıllar süren siroz da sonuçta hepatoselüler kansere neden olur. Kardiyak hepatopatide meydana gelen sirozun patofizyolojisinde primer karaciğer hastalıklarının aksine inflamasyon daha az rol oynamaktadır (65). Konjestif hepatopati uzun zaman asemptomatik seyredebilir. Bu süreçte sadece karaciğer enzimlerindeki hafif bir yükselik şüphe uyandırabilir. Semptomatik olduğunda en sık karaciğer kapsülündeki gerginliğe bağlı olarak karın ağrısı, iştahsızlık, erken doyma ve halsizlik görülebilir. Bu semptomlar asit varlığından bağımsız olarak görülür (65). Konjestif hepatopati uygun şekilde tedavi edilmediğinde siroza ve kardiyak sirozun ileri evrelerinde hepatoselüler kansere ve hepatik ensefalopatiye neden olabilir.

Konjestif hepatopati, patofizyolojisi, klinik tablo, tanı ve tedavi alanlarında kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen önemli bilgi eksiklikleri bulunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, konjestif hepatopatinin gerçek yükünün anlaşılması, karaciğer fibrozisinin varlığını belirleyebilecek ve klinik sonuçları öngörebilecek doğrulanmış biyomarkerların tanımlanması, karaciğer nakli adaylığı için standart kriterlerin geliştirilmesi ve karaciğer allogreftinin immün koruyucu mekanizmalarının aydınlatılması gibi kritik alanlara odaklanmalıdır. Bu hedeflere ulaşmak, bu karmaşık karaciğer hastalığının oluşturduğu çeşitli engelleri aşmak için disiplinler arası bir yaklaşımı zorunlu olacaktır.

Laboratuvar parametrelerinde en sık görülen patoloji hafif düzeydeki indirekt hiperbilirubinemidir. Diğer kolestaz enzimlerindeki (alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz) hafif yükselik de genelde tabloya eşlik eder (66). Kolestaz enzimlerindeki bu artışın nedeni olarak sinüzoidlerdeki konjesyonun safra kanalında ve küçük tübüllerde yaptığı bası suçlanmaktadır (67). Diğer laboratuvar bulguları arasında serum aminotransferaz düzeylerinin normalin üst sınırın üç katına kadar yükselmesi ve hafif hipalbuminemi yer alır. Hipalbuminemi malnütrisyon veya protein kaybettiren enteropatiye bağlı olabilir (68). Hastalık progrese oldukça karaciğer fonksiyon testlerindeki kötüleşme ilerler.

Konjestif hepatopati hastalarının prognozu büyük oranda altta yatan kardiyak hastalığın derecesi, karaciğer enzimleri, MELD ve MELD-XI gibi skorlar ile ilişkilendirilmiştir (69-72). Bundan dolayı hem Amerika hem de Avrupa Kalp Cemiyetleri ADKY ile interne edilen hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin istenmesini önermektedir.

Genel olarak konjestif hepatopatinin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi altta yatan kardiyak patolojinin uygun şekilde tedavi edilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

2.3.2. Akut Kardiyojenik Karaciğer Hasarı

Karaciğer kardiyak debinin dörtte birini iki farklı damardan alan ciddi derece vasküler bir organdır. Hepatik kan akımının dörtte birini kalpten temiz kanı direkt getiren hepatic arter oluştururken geri kalanını deoksijene kanı getiren portal ven oluşturur (73). Akut kardiyojenik karaciğer hastalığı (önceki adıyla iskemik hepatit, hipoksik hepatit veya şok karaciğeri) önceden kardiyojenik şok sonucunda meydana geldiği düşünülse de günümüzde konjestif hepatopati gelişen hastalarda hafif bir hemodinamik instabilitenin bile akut kardiyojenik karaciğer hasarına neden olabileceği bilinmektedir. Tedavi imkanlarının gelişmesinden önce romatizmal kalp hastalığı ve konjenital kalp hastalığı kardiyak hepatopatinin en sık nedeniyken günümüzde kardiyak hepatopatinin en sık nedeni akut kardiyojenik karaciğer hasarıdır. (66, 74).

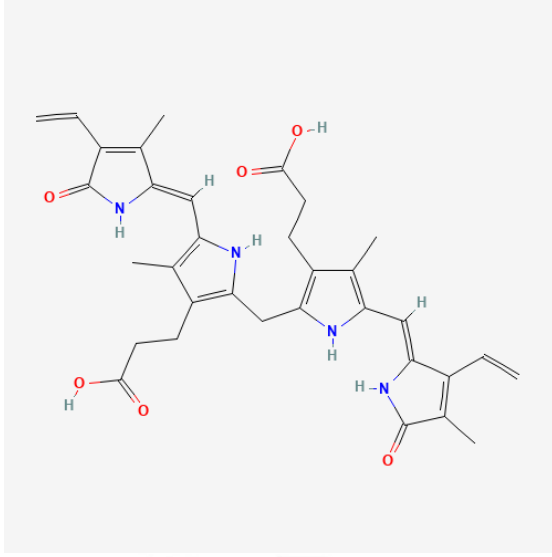
Tanısı için üç kriter veya karaciğer biyopsisi gerekir. Bu kriterler; kardiyak, dolaşımsal ve pulmoner yetersizlik, aminotransferaz enzimlerinde >20 kat artış ve karaciğer hasarının diğer nedenlerinin ekarte edilmesidir (75). Alanin aminotransferaz enzim düzeyinin laktat dehidrogenaza oranının >1.5 olması akut kardiyojenik karaciğer hastalığını belirtir (76). Tanı için kararsız kalındığında karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Genel olarak akut kardiyojenik karaciğer hasarının prognozu kötüdür. Hastane içi mortalitesi %51 ve bir yıllık sağkalım oranı %25 düzeyindedir (73, 77). Hastalar akut dönemi atlattıktan sonra aminotransferaz enzim düzeyleri normale dönse bile mortalite yüksek seyretmektedir. Tedavi olarak aynı şekilde altta yatan kardiyak hastalığın tedavi edilmesi esastır.

2.4. Bilirubin

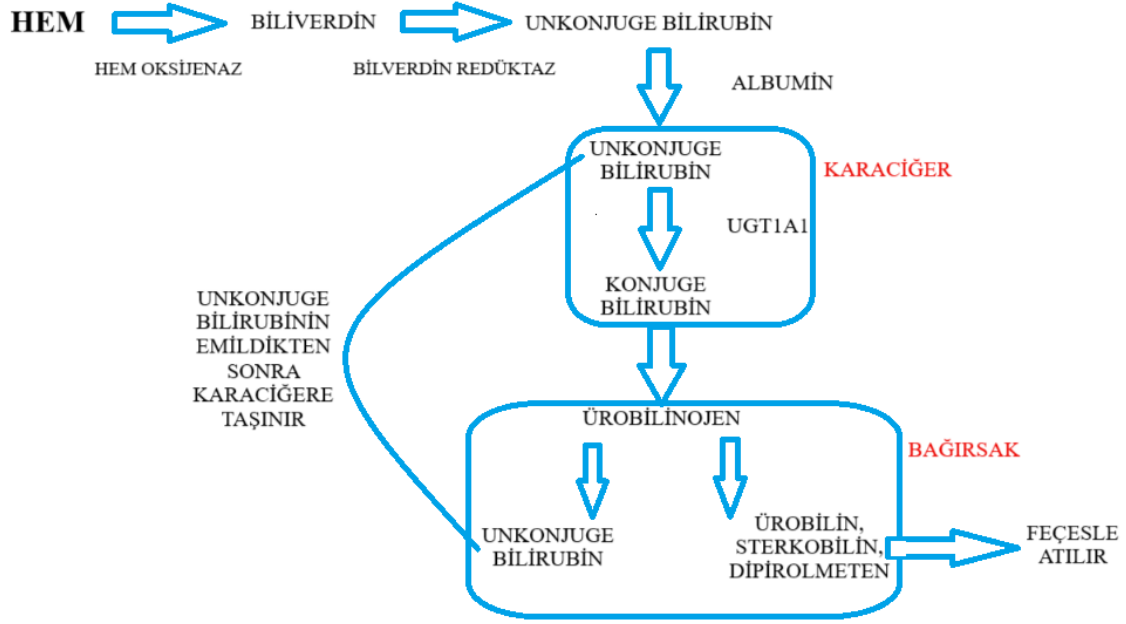
Bilirubin, biladienler sınıfına ait bir bileşiktir ve eksovinil ve endovinin tipte dipirol üniteleri içeren doğrusal bir tetrapirrol yapısına sahiptir. Hem yıkımının bir ürünü olan bu bileşik, biliverdinin retikuloendotelial sistemde indirgenmesiyle oluşur ve serum albümin ile

kompleks halinde karaciğere taşınır. Bilirubinün antioksidan, insan metaboliti ve fare metaboliti olarak rolü bulunmaktadır (78). Şekil 3'te bilirubinün kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 3. Bilirubinün kimyasal yapısı (78)

24 saat içinde oluşan 250-300 mg bilirubinün %80-90'ı dalak, kemik iliği ve karaciğerin retiküloendotelial hücrelerinde NADPH bağımlı hem oksijenaz ve biliverdin redüktaz enzimlerinin yaşlanan kırmızı kan hücrelerinden salınan hemoglobininin yıkımıyla oluşur. Geriye kalan %10-20'lik kısım, diğer hemoproteinlerin katabolizmasından ve yaşlanan kırmızı kan hücrelerinin kemik iliğinde yıkımından kaynaklanır. Plazmada, bilirubinün tamamına yakını, fizyolojik pH'de sulu çözeltilerde çok az çözünebildiği için, büyük ölçüde albümin olmak üzere, plazma proteinlerine sıkıca bağlıdır. Sinüzoidlerde, konjuge olmayan bilirubin albüminden ayrılır, hücre zarını iyonik olmayan difüzyon yoluyla geçerek karaciğer hücrelerine girer ve sitoplazmik protein Y (veya ligandin) ve protein Z tarafından bağlanır. Burada bilirubin UDP-glukuronil transferaz enzimi ile suya çözünen bir ester olan glukuronide dönüştürülür. Konjugasyonun ardından bilirubin hızla safra kanaliküllerine taşınır. Bu süreç bir konsantrasyon gradyanına karşı gerçekleşir ve enerji bağımlıdır. Bağırsak ve safra kesesinin epitelyal tabakası konjuge boyutu ve yükünden dolayı bilirubine karşı geçirgen değildir; bu da bilirubin pigmentinin etkin bir şekilde atılmasını sağlar. Bağırsak kanalında bilirubin, ürobilinojene indirgenir; bu da bir ölçüde enterohepatik dolaşıma geri emilir, karaciğer tarafından plazmadan uzaklaştırılır ve safra ile değişmeden atılır. Ürobilinojenin geri kalan kısmı ise ürobilin, sterkobilin ve dipirolmetenlere indirgenir ve dışkı ile atılır (79). Şekil 4'te bilirubinün metabolizması özetlenmiştir.



Şekil 4. Hem metabolizması sonucunda bilirubin oluşumu

Oksidatif stresin, kardiyovasküler hastalıkların, kalbin yeniden şekillenmesinin (cardiac remodelling) ve KY'nin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (80). Unkonjuge bilirubin, bilinen en güçlü endojen antioksidanlardan birisidir. Uzun süre boyunca hiperbilirubinemi sadece karaciğer yetersizliğinin tehlikeli bir işareti olarak değerlendirilse de çalışmalar, hafif düzeyde yüksek bilirubin düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde yer alan oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterebileceğini ortaya koymuştur (81). Bilirubin, oksidatif stresin baskılanması ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi gibi mekanizmalarla KY gelişiminde koruyucu bir rol oynayabilir. Gözlemsel çalışmalarda bilirubin düzeylerinde yükseklik ve KY riski arasında ilişki olduğunu ortaya konmuştur (82). Bu noktada KY ile bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkinin, bir neden sonuç ilişkisi mi yoksa kardiyohepatik etkilenmenin bir sonucu olup olmadığı henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu bulgular, bilirubinün KY hastalarında yalnızca bir biyomarker olarak değil, aynı zamanda patofizyolojide sorumlu bir ajan ve potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bilirubin ve KY arasındaki ilişkiyi tam olarak anlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Gereç ve Yöntem

Akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında diüretik direncinin erken dönemde tanınması bu hastalıkla ilgili mortalite, morbidite ve ekonomik yükün azaltılmasına olanak tanıyabilir. Bu çalışma ADKY ile hastanemize başvuran hastalarda bilirubin düzeylerinin diüretik direnci erken tespit etme potansiyelini araştırmak amacıyla yürütülen tek merkezli retrospektif gözlemsel kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Kalp yetersizlikli hastaların tedavi ve takiplerinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır.

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Bezmialem Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 15.04.2024 tarihli Karar No: 2024/96 ile onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Dizaynı

Tek merkezli retrospektif gözlemsel kesitsel çalışma olarak tasarlandı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatmak
- Başvuru esnasında hastanın bilirubin düzeylerine bakılmış olması
- Avrupa Kalp Cemiyetinin önerdiği dozlarda diüretik tedavi verilmiş olması

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Akut miyokardiyal enfarktüs ile prezente olması
- Diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetersizliği
- Uygun olmayan dozlarda diüretik tedavi verilmiş olması
- Aldığı çıkardığı takibinin yapılmaması ve spot idrar sodyumu gönderilmemesi

3.5. Laboratuvar tetkikleri

Hastaların gelişinde alınan kanlarında KY hastalarında önerilen rutin hemogram ve biyokimyasal parametreler çalışıldı. Diüretik direncinin değerlendirilmesi için spot idrar sodyum düzeyi gönderildi.

3.6. Hastaların Takibi

Çalışmaya ADKY ile Bezmialem Vakıf Hastanesi kardiyoloji bölümüne yatırılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Yüklenmeye bağlı şikayetler ile acil servise veya ayaktan kardiyoloji

polikliniğine başvuran hastalardan ayaktan doz arttırımı veya acilde kısa süreli İV diüretik tedavi ile yeterli dekonjesyon sağlanması beklenmeyen hastalar dahil edilmiştir. Klinik bulguları şüpheli olan hastalarda ek görüntüleme tetkikleri yapılmaktadır. Tüm hastalara gelişinde sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak hastalıkları ve perikard hastalıkları açısından detaylı ekokardiyografik inceleme yapılmaktadır. ADKY tanısını klinik olarak hastalarda fizik muayenede ve/veya görüntüleme (akciğer grafisi/tomografisi, batin ultrasonografisi) ile volüm yükünün bulgularının (pretibial/abdominal/pulmoner ödem, santral venöz basınçta artış, jugüler venöz dolgunluk, hepatojugüler reflü) saptanması, EKO'da fonksiyonel veya yapısal kalp hastalığının bulgularının olması ve laboratuvar bulgularında da natriüretik peptitlerde yükseklik olması ile konulmaktadır.

Tüm hastaların hastaneye yatışları sırasında, bilirubin düzeylerini de içeren kılavuzların önerdiği rutin kan testleri yapılmaktadır. Bilirubin ölçümleri, venöz kan örneklerinden spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Tüm hastalara Avrupa Kalp Cemiyetinin önerdiği dozlarda ve saatlerde diüretik tedavi verilmektedir. Sonda takıldıktan sonra gelen idrarları boşaltılmaktadır. İdrar sondası boşaltıldıktan sonra diüretik dozu yapılmaktadır. Sondası olan tüm hastalardan, diüretik uygulamasını takiben 2. saatte spot idrar sodyumu örneği alınmaktadır. Spot idrar sodyumu için eşik değer 50-70 mEq/L, 6 saatlik ortalama idrar çıkışı için ise sınır 100 cc/saat olarak belirlendi. 2. saat spot idrar sodyumu 70 mEq/L'nin üzerinde olan hastaların büyük çoğunluğunda, 6 saatlik ortalama idrar çıkışı da 100 cc/saatin üzerinde bulundu. Benzer şekilde, 2. saat spot idrar sodyumu 50 mEq/L'nin altında olan hastaların 6 saatlik ortalama idrar çıkışı da 100 cc/saatin altında kaldı. Ancak, az sayıda hastada spot idrar sodyumu 70 mEq/L'den yüksek olmasına rağmen idrar çıkışı az, ya da spot idrar sodyumu 50 mEq/L 'den düşük olmasına rağmen idrar çıkışı fazla olarak gözlendi. Bu gibi durumlarda ve 2. saat spot idrar düzeyi 50-70 mEq/L olan hastalarda diüretik direncinin belirlenmesinde esas alınan kriter idrar çıkışı oldu. 6. saatte tüm hastalar, verilen diüretik dozlarına karşı cevaplarına göre duyarlı veya dirençli olarak iki gruba ayrıldı. İdrar çıkışı sonda ile takip edilmeyen hastalar, gelişinde idrarlarını yapmaları ve diüretik uygulamasından sonra 2. saatte spot idrar için örnek vermeleri zorunlu tutulmaktadır. Bu hastalarda için spot idrar sodyumu 50 mEq/L'den düşük hastalar uygulanan diüretik dozuna dirençli olarak kabul edildi. Sadece aldığı çıkardığı takibi olan hastalarda idrar çıkışı 100 cc/sa altında olan hastalar diüretik dirençli olarak kabul edildi. Hem spot idrar sodyumu gönderilmemiş hem de aldığı çıkardığı takibi yapılmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics, versiyon 27 (IBM Corp., Armonk, NY) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramların görsel analizi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (mean \pm SD) ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık) [median (IQR)] ile ifade edildi. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu.

Gruplar arası karşılaştırmalarda, verilerin dağılım özelliklerine göre Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ise ki-kare (χ^2) testi veya gerektiğinde Fisher'in kesin testi tercih edildi.

Diüretik direnci ile hastaların demografik, görüntüleme ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan ($p < 0,05$) değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi.

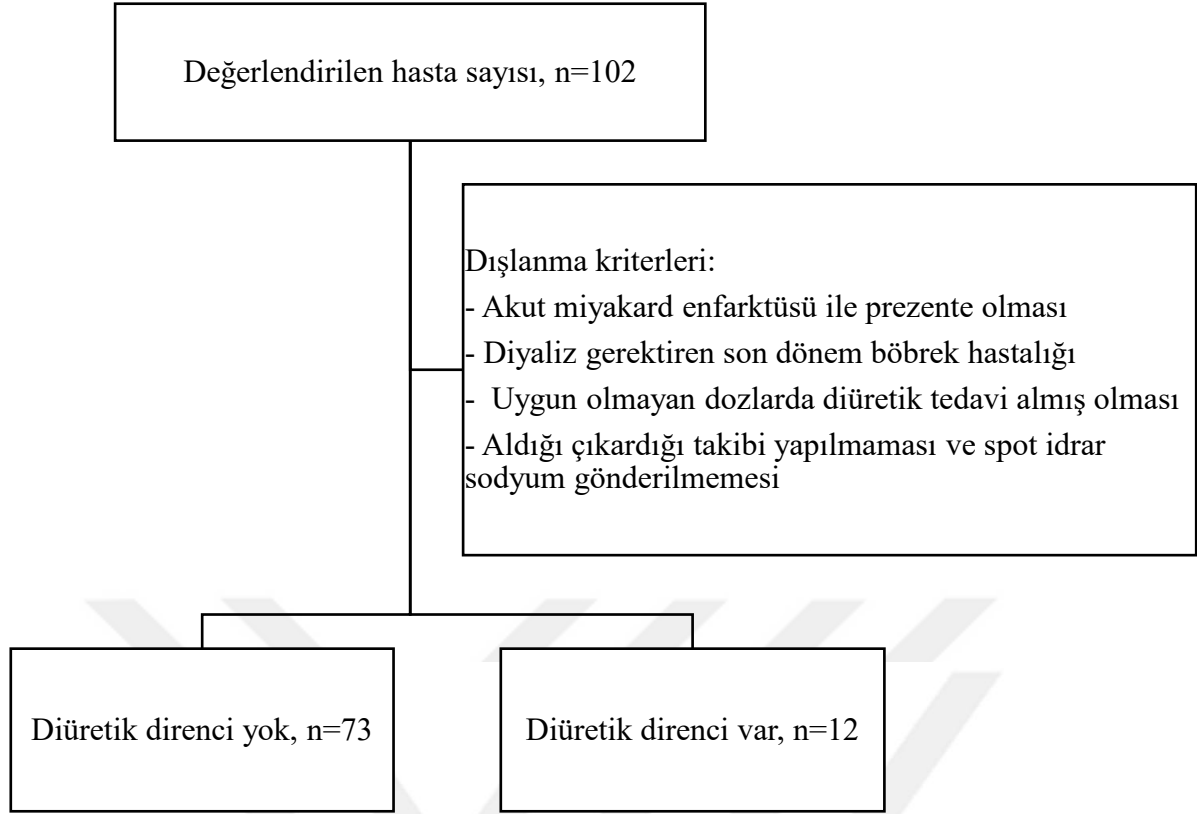
- Birinci model: total bilirubin, TAPSE, inferior vena kava (IVC) çapı, BNP düzeyi ve bazal MRA kullanımı
- İkinci model: total bilirubin, LDH, spot idrarda sodyum ve ürik asit düzeyleri

Model uygunluğu, Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi; $p > 0,05$ olması modelin veriyle uyumlu olduğunu gösterdi.

Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

Merkezimizde 21/02/2024-21/10/2024 tarihleri arasında dekompanse kalp yetersizliği ile interne edilen 102 hasta değerlendirildi. Uygun olmayan 17 hasta dışlandıktan sonra 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 12'sinde (%14,1) diüretik direnci saptandı. Toplamda 10 hastanın spot idrar sodyum değeri 50 mEq/L altında saptandı. Bu 10 hastadan 2 tanesinde 6 saatlik ortalama idrar çıkışı >150 cc/sa olarak ölçüldü. Bu 2 hasta da diüretik direnci olmayan gruba dahil edildi. Spot idrar sodyumu 50-69 mEq/L arasında olan toplamda 14 hastanın da sadece 2 tanesinde idrar çıkışı saatlik 100 cc/sa altında izlendi. Geri kalan 61 hastanın spot idrar sodyumu >70 mEq/L olarak ölçüldü. Bu hastalarda sadece 2 tanesinde diüretik direnci saptandı (6 saatlik idrar çıkışı birinde 33 cc/sa, diğerinde 45 cc/sa).



Şekil 5. Hastaların dahil edilme şeması

Tablo 7. Hastaların diüretik direnci açısından değerlendirilmesi

| Spot idrar sodyum (mEq/L) | İdrar çıkışı (cc/sa) | Diüretik direnci | Hasta sayısı, n (%) |
|---------------------------|----------------------|------------------|---------------------|
| ≥70 | >100 | Yok | 59 (69,5) |
| | <100 | Var | 2 (2,3) |
| 50-69 | >100 | Yok | 12 (14,2) |
| | <100 | Var | 2 (2,3) |
| ≤50 | >100 | Yok | 2 (2,3) |
| | <100 | Var | 8 (9,4) |
| Toplam | | | 85 (100) |

Hastaların yaş ortalaması $71 \pm 11,3$ idi ve hastaların 44'ü (%52) kadındı. Diüretik direnci olan ve olmayan hastalar yaş ve cinsiyet açısından benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Diüretik direnci olan hastalarda KY süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($97,1 \pm 79,2$ ay vs. $52,7 \pm 62,2$ ay, $p=0,027$). Ayrıca, hastanede yatış süresi diüretik direnci olan grupta belirgin şekilde daha uzun bulunmuştur ($6,0 \pm 4,0$ gün vs. $3,2 \pm 2,0$ gün, $p=0,004$). Net sıvı kaybı diüretik direnci saptanan grupta miktar olarak daha fazla izlense de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır ($p=0,30$).

EF'ye göre hastaların 38'i (%44,7) korunmuş EF'li (KEF-KY), 10'u (%11,8) hafif düşük EF'li (HEF-KY) ve 37'si (43,5) düşük EF'li KY'ye (DEF-KY) sahipti. Gruplar arasında

EF'ye göre sınıflamada istatistiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır ($p=0,85$). Diüretik direnci olan hastaların %66,7'si NYHA sınıf 4'te yer alırken, diüretik direnci olmayan grupta bu oran %31,5 olarak tespit edilmiştir ($p=0,06$). Hastaların fiziksel özellikleri ve hemodinamik parametreleri anlamında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (Vucut kitle indeksi (VKİ): $p=0,82$, sistolik kan basıncı (SKB): $p=0,17$), diyastolik kan basıncı (DKB): 0,95, nabız: $p=0,50$, saturasyon: $p=0,44$).

Tablo 8. Hastaların temel karakteristik özellikleri

| Değişken | Toplam N=85 | Diüretik Direnci Yok N=73 | Diüretik Direnci Var N=12 | p-değeri |
|--------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Yaş, (yıl) | 71,0±11,3 | 71.2±10.9 | 69.5±14.2 | 0,63 |
| Cinsiyet (kadın), n (%) | 44 (51,8) | 37.0 (50.7) | 7,0 (58.3) | 0,62 |
| KY süresi (ay) | 59,1±66,2 | 52.7±62.2 | 97.1±79.2 | 0,027 |
| Yatış öyküsü, n (%) | 56 (66) | 45.0 (61.6) | 11 (91.7) | 0,51 |
| Yatış süresi (gün) | 3,6±2,5 | 3.2±2.0 | 6.0±4.0 | 0,004 |
| Net sıvı kaybı (ml) | 8203±5135 | 7804±4241 | 12080±10249 | 0,30 |
| KY tipleri | | | | 0,85 |
| KEF-KY, n (%) | 38,0 (44,7) | 33.0 (45.2) | 5 (41.6) | |
| AEF-KY, n (%) | 10 (11,8) | 9 (12.3) | 1 (8.3) | |
| DEF-KY, n (%) | 37 (43,5) | 31 (42,4) | 6 (50) | |
| NYHA sınıfı | | | | 0,06 |
| Sınıf 2, n (%) | 14 (17) | 13 (17,8) | 1 (8,3) | |
| Sınıf 3, n (%) | 40 (47) | 37 (50,6) | 3 (25) | |
| Sınıf 4, n (%) | 31 (36) | 23 (31,5) | 8 (66,7) | |
| VKİ (kg/m ²) | 31±7 | 31,2±6,8 | 31,7±7,7 | 0,82 |
| SKB (mmHg) | 132±23 | 133±23,3 | 123±14,9 | 0,17 |
| DKB (mmHg) | 75±13 | 75±13,2 | 74,8±8,9 | 0,95 |
| Nabız (/dk) | 95±27 | 95,5±26,2 | 89,7±30,1 | 0,5 |
| Saturasyon (%) | 93±5 | 93,1±5 | 94,8±2,7 | 0,44 |

AEF-KY: ara ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, DEF-KY: düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, DKB: diyastolik kan basıncı, KEF-KY: korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KY: kalp yetersizliği, NYHA: New York kalp cemiyeti, SKB: sistolik kan basıncı, VKİ: vucut kitle indeksi,

Hipertansiyon tanısı olan 62 (%72,9), DM tanısı olan 49 (%57,6), KAH tanısı olan 48 (%56,5) ve AF tanısı olan 47 (%55,3) hasta vardı. KBH, serebrovasküler olay ve KOAH'a sahip hasta sayısı sırasıyla 16 (%18,8), 11 (%12,9) ve 24 (%28,2) olarak izlendi. Diğer kronik hastalıkların oranı Tablo 7'de görülmektedir. Ancak kronik hastalık anlamında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Hastaların yatışında kullandığı ilaçlar incelendiğinde 62 (%72,9) hasta beta bloker, 45 (%52,9) hasta RAAS blokeri, 34 (%40) hasta MRA ve 24 (%28,2) hasta SGLT2i kullanıyordu.

69 (81,2) furosemid ve 21 (%24,7) hasta tiazid kullanmakta idi. MRA ve kalsiyum kanal blokleri (KKB) dışında diğer ilaçlar ile diüretik direnci arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 9. Hastaların kronik hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar

| Değişken, n (%) | Toplam N=85 | Diüretik Direnci Yok N=73 | Diüretik Direnci Var N=12 | p-değeri |
|----------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Hipertansiyon | 62 (72,9) | 51 (69,9) | 11 (91,7) | 0,16 |
| Diyabetes mellitus | 49 (57,6) | 42 (57,5) | 7 (58,3) | 0,95 |
| Hiperlipidemi | 30 (35,3) | 26 (35,6) | 4 (33,3) | 1,00 |
| Koroner arter hastalığı | 39 (45,9) | 34 (46,6) | 5 (41,7) | 0,75 |
| Kronik böbrek yetersizliği | 16 (18,8) | 14 (19,2) | 2 (16,7) | 1,00 |
| Atrial fibrilasyon | 47 (55,3) | 39 (53,4) | 8 (66,7) | 0,39 |
| Serebrovasküler olay | 11 (12,9) | 10 (13,7) | 1 (8,3) | 1,00 |
| KOAH | 24 (28,2) | 21 (28,8) | 3 (25) | 1,00 |
| Hipotroidi | 14 (16,5) | 14 (19,2) | 0 (0) | 0,20 |
| Malignite | 9 (10,6) | 9 (12,3) | 0 (0) | 0,34 |
| Beta bloker | 62 (72,9) | 51 (69,9) | 11 (91,7) | 0,16 |
| RAAS blokleri | 45 (52,9) | 41 (56,2) | 4 (33,3) | 0,14 |
| MRA | 34 (40) | 25 (34,2) | 9 (75) | 0,01 |
| SGLT2i | 24 (28,2) | 18 (24,7) | 6 (50) | 0,08 |
| Furosemid | 69 (81,2) | 58 (79,5) | 11 (91,7) | 0,44 |
| Tiazid | 21 (24,7) | 20 (27,4) | 1 (8,3) | 0,27 |
| Diğoksin | 3 (3,5) | 3 (4,1) | 0 (0) | 1,00 |
| Kalsiyum kanal blokleri | 23 (27,1) | 23 (31,5) | 0 (0) | 0,03 |
| Statin | 22 (25,9) | 20 (27,4) | 2 (16,7) | 0,72 |
| Oral antidiyabetik | 36 (42,4) | 31 (42,5) | 5 (41,7) | 0,95 |
| İnsülin | 21 (24,7) | 20 (27,4) | 1 (8,3) | 0,27 |

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MRA: mineralokoid reseptör antagonisti, RAAS blokleri: renin anjiyotensin aldosteron blokleri, SGLT2i: sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü

Tablo 10. Hastaların optimal medikal tedavi değişimleri

| İlacın Adı | Başvuruda | Taburculukta | p değeri |
|--------------------|-----------|--------------|----------|
| Beta bloker, n (%) | 62 (72,9) | 71 (83,5) | <0,001 |
| RAAS bloker, n (%) | 45 (52,9) | 55 (64,7) | <0,001 |
| MRA, n (%) | 34 (40) | 58 (68,2) | <0,001 |
| SGLT2i, n (%) | 24 (28,2) | 31 (36,5) | <0,001 |
| Furosemid, n (%) | 69 (81,2) | 82 (96,5) | 0,006 |

MRA: mineralokoid reseptör antagonisti, RAAS blokeri: renin anjyotensin aldosteron blokeri, SGLT2i: sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü

Ortalama kreatinin düzeyi $1,25 \pm 0,46$ mg/dL ($p=0,28$) ve ortalama eGFR $56,41 \pm 21,93$ mL/dak/1,73 m² ($p=0,25$) idi. Ortalama sodyum ve potasyum düzeyleri sırasıyla $137,36 \pm 3,77$ mmol/L ($p=0,18$) ve $4,19 \pm 0,65$ mmol/L ($p=0,64$) olarak ölçüldü. Ortalama total bilirubin düzeyi $1,2 \pm 1,06$ mg/dL ve direkt bilirubin düzeyi $0,58 \pm 0,68$ mg/dL idi. Diüretik direnci olmayan grupta total bilirubin düzeyi $0,93 \pm 0,53$ mg/dL iken direnç saptanan grupta $2,85 \pm 1,83$ mg/dL olarak hesaplandı. Total bilirubin düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Ayrıca AST ($p=0,041$), direk bilirubin ($p<0,001$), LDH ($p=0,012$), ürik asit ($p=0,016$), BNP ($p=0,009$) ve spot idrar sodyum ($p<0,001$) ile diüretik direnci arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri ile diüretik direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Hastaların laboratuvar parametreleri

| Değişken | Toplam N=85 | Diüretik Direnci Yok N=73 | Diüretik Direnci Var N=12 | p-değeri |
|------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Kreatinin (mg/dL) | 1,25±0,46 | 1,24±0,47 | 1,3±0,34 | 0,28 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 56,41±21,93 | 57,07±21,43 | 52,42±25,43 | 0,25 |
| Sodyum (mmol/L) | 137,36±3,77 | 137,64±3,57 | 135,67±4,67 | 0,18 |
| Potasyum (mmol/L) | 4,19±0,65 | 4,17±0,62 | 4,27±0,82 | 0,64 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,00±0,51 | 8,99±0,47 | 9,09±0,73 | 0,22 |
| Magnezyum (mg/dL) | 1,80±0,31 | 1,80±0,3 | 1,77±0,4 | 0,78 |
| ALT (U/L) | 35,76±112,7 | 24,19±18,11 | 106,17±297,59 | 0,67 |
| AST (U/L) | 33,4±65,43 | 25,34±15,45 | 82,42±167,55 | 0,041 |
| ALP (U/L) | 107,9±73,66 | 105,06±76,11 | 125,00±56,37 | 0,10 |
| GGT (U/L) | 66,87±56,1 | 65,01±58,85 | 78,17±34,67 | 0,06 |
| Albumin (g/dL) | 3,83±0,43 | 3,81±0,44 | 3,95±0,38 | |
| Direkt bilirubin (mg/dL) | 0,58±0,68 | 0,41±0,33 | 1,61±1,22 | <0,001 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 1,2±1,06 | 0,93±0,53 | 2,85±1,83 | <0,001 |
| LDH (U/L) | 268,66±99,46 | 255,32±84,00 | 349,83±144,87 | 0,012 |
| Ürik asit (mg/dL) | 8,41±2,43 | 8,14±2,28 | 10,06±2,75 | 0,016 |
| Lökosit (10*3/uL) | 8,92±4,87 | 8,86±4,95 | 9,25±4,55 | 0,88 |
| Nötrofil mutlak sayısı (10*3/uL) | 6,59±4,46 | 6,47±4,56 | 7,35±3,82 | 0,38 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10,90±2,06 | 11,04±2,09 | 10,70±1,90 | 0,60 |
| Trombosit (10*3/uL) | 234,01±88,42 | 228,66±80,03 | 266,58±128,09 | 0,48 |
| TSH (mIU/L) | 3,73±5,27 | 3,63±5,41 | 4,33±4,47 | 0,34 |
| Serbest T4 (pmol/L) | 15,86±3,60 | 15,81±3,43 | 16,18±4,69 | 0,58 |
| BNP (ng/L) | 1209,25±1124,30 | 1066±998,33 | 2080,68±1471,22 | 0,009 |
| CRP (türbidimetrik) (mg/L) | 21,75±24,31 | 18,32±15,98 | 42,60±47,87 | 0,057 |
| Bikarbonat mmol/L | 25,21±3,99 | 25,13±4,14 | 25,58±3,32 | 0,73 |
| Laktat mmol/L | 1,81±0,94 | 1,80±0,97 | 1,82±0,79 | 0,59 |
| Spot idrarda sodyum (mmol/L) | 90,59±34,61 | 98,75±28,79 | 40,92±24,2 | <0,001 |

ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, AST: aspartat aminotransferaz, BNP: beyin natriüretik peptid, CRP: C-reaktif protein, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, GGT: gama-glutamil transferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, TSH: tiroid stimulan hormon

Ortalama EF %42,14 ± 16,07 olarak ölçüldü (p=0,26). EKO parametreleri içinde de sol atriyum çapı (p=0.003), sol atriyum volüm indeksi (p=0,01), sağ atriyum alanı (p=0.02), TAPSE (p=0.03), İVC çapı (p=0.003) ve ileri triküspit yetersizliği varlığı (p=0,01) ile diüretik direnci arasında anlamlı ilişki bulundu. Diğer EKO parametreleri ile diüretik direnci arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

Tablo 12. Hastaların ekokardiyografi parametreleri

| Değişken | Toplam N=85 | Diüretik Direnci Yok N=73 | Diüretik Direnci Var N=12 | p-değeri |
|-----------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| EF (%) | 42,14±16,07 | 42.94±15.54 | 37.25±19.01 | 0,26 |
| SoA çapı (mm) | 47,98±8,74 | 46.84±7.90 | 55.09±10.70 | 0,003 |
| SoVDSC (mm) | 53,96±9,90 | 53.75±9.84 | 55.27±10.66 | 0,64 |
| SoAVİ (mL/m ²) | 46,80±21 | 43.77±18.05 | 64.72±28.44 | 0,01 |
| Mitral E (cm/s) | 104,34±29,6 | 105.16±29.40 | 99.36±31.82 | 0,55 |
| Mitral A (cm/s) | 64,12±33,154 | 66.33±33.98 | 42.00±5.56 | 0,13 |
| RA alanı (cm ²) | 23,04±7,70 | 21.79±6.543 | 30.16±10.09 | 0,02 |
| RV FAC (%) | 34,07±21,59 | 34.84±10.59 | 28.78±17.34 | 0,236 |
| TAPSE (mm) | 15,72±4,48 | 16.14±4.46 | 13.09±3.75 | 0,03 |
| sPAB (mmHg) | 46,64±15,5 | 46.14±16.08 | 49.63±11.56 | 0,49 |
| RV S' hızı (cm/s) | 10,66±3,59 | 10.89±3.08 | 9.08±3.66 | 0,11 |
| İVC çapı (mm) | 25,57±6,5 | 24.72±5.95 | 31.10±7.57 | 0,003 |
| İleri TY, n (%) | 43 (50,6) | 33 (45,2) | 10 (83,3) | 0,01 |

İVC: inferior vena kava, Mitral A: mitral geç faz, Mitral E: mitral erken faz, EF: ejeksiyon fraksiyonu, RV: sağ ventrikül, RV FAC: sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği, RV S' hızı: sağ ventrikül sistolik doku Doppler hızı, SaA: sağ atriyum, SoA: sol atriyum çapı, SoAVİ: sol atriyum volüm indeksi, SoVDSC: sol ventrikül diyasyon sonu çap, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: triküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu

Sağ ventrikül fonksiyon göstergeleri ile bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre, TAPSE değeri <17 mm olan hastalarda total bilirubin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (1,34 ± 1,20 mg/dL vs. 0,98 ± 0,77 mg/dL; p=0,038). Benzer şekilde, RV S' hızı <9,5 cm/sn olan hastalarda da total bilirubin düzeyleri anlamlı derecede artmış saptanmıştır (1,71 ± 1,63 mg/dL vs. 0,98 ± 0,77 mg/dL; p=0,009). Buna karşın, RV FAC <34% olan hastalarla ≥34% olanlar arasında (1,59 ± 1,69 mg/dL vs. 0,94 ± 0,41 mg/dL; p=0,45) ve TAPSE/sPAP oranı <0,55 olanlarla ≥0,55 olanlar arasında (1,28 ± 1,18 mg/dL vs. 1,11 ± 0,66 mg/dL; p=0,97) total bilirubin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 13. Sağ ventrikül disfonksiyonu ile bilirubin arasındaki ilişki

| Değişken | Total bilirubin | p değeri |
|----------------------------|-----------------|----------|
| TAPSE (mm) | | 0,038 |
| ≥17 | 0,98±0,77 | |
| <17 | 1,34±1,20 | |
| RV FAC (%) | | 0,45 |
| ≥34 | 0,94±0,41 | |
| <34 | 1,59±1,69 | |
| RV S' hızı (cm/s) | | 0,009 |
| ≥9,5 | 0,98±0,77 | |
| <9,5 | 1,71±1,63 | |
| TAPSE/sPAP oranı (mm/mmHg) | | 0,97 |
| ≥0,55 | 1,11±0,66 | |
| <0,55 | 1,28±1,18 | |

RV FAC: sağ ventrikül fraksiyonel alan kasılması, RV S' hızı: sağ ventrikül S' hızı, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: trküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu

Çalışmamızda diüretik direncini öngören değişkenler değerlendirildiğinde, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre total bilirubin (OR: 11,26, %95 GA: 3,06–41,43; p<0,001), laktat dehidrogenaz (LDH) (OR: 1,01, %95 GA: 1,00–1,01; p=0,01), ürik asit (OR: 1,36, %95 GA: 1,06–1,74; p=0,02), beyin natriüretik peptid (BNP) (OR: 1,00, %95 GA: 1,00–1,01; p=0,01), spot idrarda sodyum düzeyi (OR: 0,92, %95 GA: 0,87–0,96; p<0,001), IVC çapı (OR: 1,16, %95 GA: 1,04–1,29; p=0,01) ve triküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu (TAPSE) (OR: 0,83, %95 GA: 0,69–0,99; p=0,04) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) kullanımı diüretik direnci ile ters yönde ilişkiliydi (OR: 0,17, %95 GA: 0,04–0,70; p=0,01).

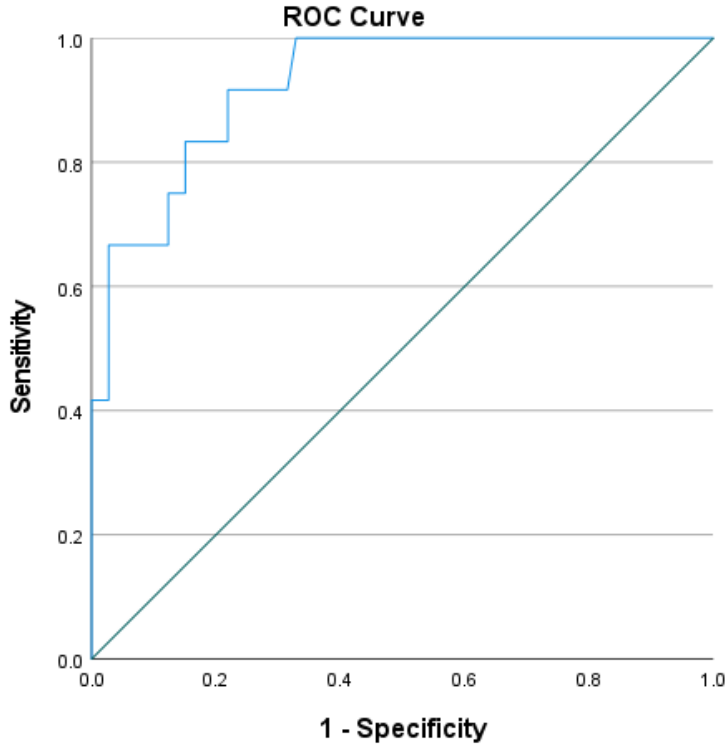
Çok değişkenli analizde ise sadece total bilirubin düzeyinin diüretik direnci ile bağımsız olarak anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür (OR: 8,1, %95 GA: 1,46–45,09; p=0,02). Spot idrarda sodyum düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir prediktör olarak kalmıştır (OR: 0,90, %95 GA: 0,83–0,97; p=0,01). Diğer değişkenlerin, özellikle MRA kullanımı (p=0,19), LDH (p=0,19), ürik asit (p=0,67), BNP (p=0,92), TAPSE (p=0,29) ve IVC çapı (p=0,31) gibi parametrelerin çok değişkenli analizde anlamlılıklarını kaybettikleri görülmüştür.

Tablo 14. Diüretik direnç ile ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

| Değişkenler | Tek değişkenli analiz | | Çok değişkenli analiz | |
|----------------------------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|
| | Odds oranı (%95 güven aralığı) | P değeri* | Odds oranı (%95 güven aralığı) | P değeri* |
| Yaş | 0,99 (0,99 – 1,04) | 0,64 | | |
| Sistolik arter basıncı | 0,98 (0,95 – 1,01) | 0,18 | | |
| Diastolik arter basıncı | 1,0 (0,95 – 1,05) | 0,95 | | |
| Diyabet mellitus | 0,97 (0,28 – 3,33) | 0,96 | | |
| Kronik böbrek yetersizliği | 1,19 (0,23 – 6,03) | 0,84 | | |
| Atriyal fibrillasyon | 0,57 (0,16 – 2,07) | 0,40 | | |
| ARNI/ACEI/ARB | 2,56(0,71 – 9,27) | 0,15 | | |
| MRA kullanımı | 0,17(0,04 – 0,70) | 0,01 | 4,36 (0,49 – 39,26) | 0,19 |
| SGLT2i | 0,33(0,09 – 1,14) | 0,08 | | |
| Furosemid | 0,35(0,04 – 2,94) | 0,34 | | |
| Kreatinin | 1,29 (0,38 – 4,46) | 0,69 | | |
| Albumin | 2,24 (0,48 – 10,43) | 0,31 | | |
| Sodyum | 0,88 (0,76 – 1,03) | 0,10 | | |
| ALT | 1,01 (1,00 – 1,01) | 0,28 | | |
| ALP | 1,00 (1,00 – 1,01) | 0,41 | | |
| GGT | 1,00 (0,99 – 1,01) | 0,45 | | |
| Total Bilirubin | 11,26 (3,06 – 41,43) | <0,001 | 8,1 (1,46 – 45,09) | 0,02 |
| LDH | 1,01(1,00 – 1,01) | 0,01 | 1,01 (1,00 – 1,02) | 0,19 |
| Ürik asit | 1,36 (1,06 – 1,74) | 0,02 | 0,88 (0,48 – 1,61) | 0,67 |
| BNP | 1,00 (1,00 – 1,01) | 0,01 | 1,00 (1,00 – 1,001) | 0,92 |
| Spot idrarda Na | 0,92 (0,87 – 0,96) | < 0,001 | 0,90 (0,83 – 0,97) | 0,01 |
| LVEF | 0,98 (0,95 – 1,02) | 0,33 | | |
| SPAB | 1,00 (0,99 – 1,03) | 0,84 | | |
| TAPSE | 0,83 (0,69 – 0,99) | 0,04 | 0,85 (0,62 – 1,16) | 0,29 |
| RV S' velosite | 0,83 (0,62 – 1,11) | 0,20 | | |
| IVC çapı | 1,16 (1,04 – 1,29) | 0,01 | 1,09 (0,93 – 1,26) | 0,31 |
| Ciddi TY | 0,23 (0,05 – 1,16) | 0,08 | | |

ALP: alkalin fosfataz, ALT: alanin transaminaz, ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, ARNI: anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü, BNP: B-natriüretik peptid, GGT: gamma glutamil transferaz, IVC: inferior vena kava, LDH: laktat dehidrogenaz; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti, RV: sağ ventrikül, SGLT2i: sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü, SPAB: sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE: triküspit anüler plan sistolik ekskürsyonu

Total bilirubin düzeyinin diüretik direnci gelişimini öngörmedeki gücünü değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Total bilirubin için eğri altında kalan alan (AUC) 0,925 olarak bulundu. Youden İndeksi'ne göre en optimal kesim noktası (cutoff değeri) 1,33 mg/dL olarak hesaplandı. Bu değerde duyarlılık %91,7, özgüllük %78,1 olarak bulundu.



Şekil 6. Diüretik direncini predikte ettirmede bilirubin duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrisi

5. Tartışma

Çalışmamızda ADKY ile interne edilen hastalarda bilirubin yüksekliğinin diüretik direncini için bir prediktör olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya alınan hastaların temel demografik ve klinik özellikleri Voors ve arkadaşlarının akut dekopanse kalp yetersizliği çalışmasındaki hasta grubu ile benzer olduğunu gördük (83).

Çalışmamızda diüretik direnci olan hastaların oranı %14 (n=12) olarak saptandı. Baumberger ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran ADKY hastalarda diüretik direnci oranı %2,2 saptanmıştır (84). Ancak bizim çalışmamıza acil serviste veya ayaktan diüretik doz arttırımı ile optimal dekonjesyon sağlanamayan ve volüm yükü devam eden hastalar dahil edildi. Bunu da hastaların ortalama net sıvı kaybının 8 litrenin üstünde olması ve neredeyse hastaların üçte birinden fazlasının NYHA sınıf 4 semptomlarının olması destekliyor. Trullàs ve arkadaşlarının RİCA (Registro Nacional de Insuficiencia

Cardiaca) kayıt sisteminden aldığı verilerde diüretik direncinin oranı %21 olarak saptanmıştır (85). Burada bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada diüretik direnci; hastaların yatış öncesi >80 mg furosemid kullanımına rağmen konjesyon bulgularının olması şeklinde tanımlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda >80 mg furosemid alan birçok hasta iv diüretik tedavisine yanıt verdiği için diüretik dirençli olarak kabul edilmemiştir. Bu fark diüretik direncinin mekanizmalarından biri gastrointestinal düzeyde yetersiz emilim sebebiyle meydana gelmiş olabilir. Neuberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek doz diüretik (>80 mg) alan hastaların oranı %34,9 olarak belirlenmiştir. Bu hastaların %24,9'una ise metalozon verilmiştir (86). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece NYHA sınıf 3 ve 4 hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların diüretik yanıtına dair veriler (idrar çıkışı ve spot idrar sodyum) ise rapor edilmemiştir. Bu durum ADKY hastalarında diüretik direncinin tanımı ve epidemiyolojisi ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve EF'ye göre KY alt grupları ile diüretik direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,63$, $p=0,62$ ve $p=0,85$). Bu bulgu Butler ve arkadaşlarının ADKY hastalarında spironolaktonun etkisini araştırdıkları ATHENA-HF çalışmasında primer sonlanım noktası olan NT-proBNP değişimi ile yaş, cinsiyet ve EF'ye göre KY alt grupları arasında farklılık olmaması ile uyumludur (87). Benzer şekilde Trullàs ve arkadaşlarının dekompanse KY'li hastalarda tiazid diüretiklerinin etkisinin araştırıldığı CLOROTIC çalışmasında, randomizasyon sonrası 3. günde kilo kaybı ve dispne skorundan oluşan primer sonlanım noktasında alt grup analizlerinde yaş, cinsiyet ve EF ($EF \geq \%50$ vs $EF < \%50$) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (85). Çalışmamızda da olduğu gibi bu sonuç bize diüretik yanıtının yaş, cinsiyet ve KY alt gruplarından bağımsız olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda hastane yatış süresi diüretik direnci olmayan grupta $3,26 \pm 2$ gün, diüretik direnci grubunda ise 6 ± 4 gün olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,004$). Bu farklılık diüretik direnci gelişen hastalar için gerekli ekonomik yükün daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sebeple bu hastaların hızlıca tanı alması ve tedavi edilmesi hastane yatış süresini azaltarak ekonomik yükü azaltabilir.

Çalışmamızda diüretik direnci ile MRA kullanımı arasında pozitif, KKB kullanımı arasında negatif korelasyon izlendi (MRA için OR: 5,76, %95 GA: 1,43-23,20, $p < 0,05$ ve KKB için OR: 0,68, %95 GA: 0,58-0,8, $p < 0,05$). Diüretik direnci olan grupta MRA kullanımının yüksek olması bu hastaların segmenter nefron blokajına daha fazla ihtiyaç duyması ile açıklanabilir. Tam tersi diüretik direnci olmayan grupta KKB kullanımının daha fazla olması

her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu grupta KBH oranının daha fazla olması ile ilişkili olabilir.

Hastaların taburculuk esnasında optimal tedaviyi daha fazla aldığını gözlemledik. Giriş tedavisine göre beta bloker, RAAS blokeri, MRA, SGLT2i ve furosemid kullanımında istatistiksel anlamlı artış olduğu görüldü (beta bloker, RAAS blokeri, MRA ve SGLT2i için $p<0,001$, furosemid için $p=0,006$). Bu durum hastaların optimal medikal tedaviyi hala yeterince almadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda KBH olan hastaların prevalansı %18,8 (n=16) saptanmış olup ortalama eGFR düzeyi $56,4\pm 21,93$ olarak hesaplanmıştır. Diüretik direnci olan ve olmayan hastalarda eGFR düzeyleri açısından sayısal olarak farklılık gözlense de istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır (diüretik direnci olmayan grupta: $57\pm 21,4$ mL/min/1,73 m²; diüretik direnci olan grupta: $52,4\pm 25,4$ mL/min/1.73 m²; $p=0,49$). Benzer şekilde kreatin düzeyleri de diüretik direnci olan grupta daha yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (diüretik direnci olmayan grupta $1,24\pm 0,47$ mg/dL, diüretik direnci olan grupta $1,3\pm 0,34$ mg/dL; $p=0,68$). Bu bulgu Lu ve arkadaşlarının diüretik direnci risk faktörlerini araştırdığı çalışma sonuçları ile uyumsuzdur (88). Bu çalışmada GFR ve kreatin düzeyleri ile diüretik direnci arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (her iki değer için $p<0,001$). Bu uyumsuzluğun potansiyel nedenleri arasında, diüretik direncinin tanımlanmasındaki metodolojik farklılıklar öne çıkmaktadır. Lu ve arkadaşlarının çalışmasında diüretik direnci belirlenen dozda (oral >160 mg veya intravenöz >80 mg furosemid ve eşdeğeri) diüretiklere rağmen idrar çıkışının günlük 750 cc altında olması şeklinde tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece intravenöz furosemid kullanılmıştır ve diüretik direnci, hastaların spot idrar sodyum ve ilk 6 saatlik idrar çıkış miktarına göre belirlenmiştir. Ancak Lu ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan diüretiklerin dağılımı ve farmakokinetik özellikleri hakkında veri paylaşılmamış olması, sonuçların karşılaştırılabilirliğini kısıtlamaktadır. Metodolojik bu farklılıklar GFR ve kreatin düzeyleri ile diüretik direnci arasında bizim çalışmamızda izlenmeyen ilişkinin saptanmasına neden olmuş olabilir. Her ne kadar çalışmalar arasında temel farklılıklar bulunsa da diüretik direncinin patofizyolojisi göz önüne alındığında KBH ile diüretik direnci arasında istatistiksel anlamlı ilişki olması beklenebilir. Bizim çalışmamızda izlenmeyen bu ilişkinin nedeni hasta heterojenitesinin ve örneklem büyüklüğünün yetersizliği de olabilir.

Çalışmamızda diüretik direnci olan grupta net sıvı kaybı daha fazla olarak ölçülmüştür ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (diüretik direnci olmayan grupta 7804 ± 4241 cc'ye

diüretik direnci olan grupta 12080 ± 10249 cc; $p=0,30$). İVC çapı iki grup arasında anlamlı olarak farklı izlenmiştir (diüretik direnci olmayan grupta $24,72 \pm 5,95$ mm'ye diüretik direnci olan grupta $31,10 \pm 7,57$ mm; $p=0,003$). Bu sonuç diüretik direnci olan hastalarda intravasküler volümün daha fazla olduğunu göstermektedir. Yine diüretik direnci olan grupta furosemid kullanımını daha fazla olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (diüretik direnci olmayan grupta $n=58$ (%79,5)'e $n=11$ (%91,7); $p=0,44$). Diüretik direnci ile hiponatremi ve hipopotasemi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,71$ ve $p=0,26$). Bu bulgu Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumsuzdur. Bu çalışmadan diüretik direnci ile hiponatremi ve hipokalemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (her iki değer için $p<0,001$). Bu uyumsuzluğun nedeni hasta popülasyonunun heterojenitesi ve örneklem büyüklüğünün yetersizliği olabileceği gibi, etnik farklılıklar ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörler de bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Diüretik direncinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (86, 89). Neuberger ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek doz diüretik ve metalozon kullanımının mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Felker ve arkadaşlarının yaptığı DOSE çalışmasında yüksek doz diüretik kullanımının kötü sonuçlar ile ilişkisi diüretiklerin etkisinden ziyade hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (64). Trullàs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diüretik direncinin mortaliteyi 1,37 kat arttırdığı gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda diüretik direnci hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur ancak taburculuk sonrası 3 aylık mortalite ile diüretik direnci arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum hastaların tedavileri düzenlenip stabil hale getirildiğinde taburculuk sonrası dönemde mortalite açısından benzer prognoza sahip olduklarını gösterebilir. Diğer bir açıklama diüretik direnci grubunda daha ağır hastaların hastane içinde vefat etmesi ve daha stabil hastaların değerlendirilmesidir. Bu durum sağ kalım paradoksu olarak bilinen ve yüksek riskli hastaların erken dönemde elenmesi nedeniyle uzun vadeli sonuçlarda yanıltıcı bir iyileşme izlenimi yaratan bir fenomenle uyumludur. Ayrıca hasta heterojenitesinin ve örneklem büyüklüğünün yetersizliğinin de bu duruma yol açabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda diüretik direnci KY'de hastalık evresinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların büyük kısmında bilirubin ile KY hastalarında daha çok prognoz ile ilişkisi incelenmiştir (69, 90, 91). Ancak literatürde diüretik direnci ile bilirubin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Bu noktada Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada direkt bilirubin diüretik direnci gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda hem direkt hem de total bilirubin ile diüretik direnci arasında

anlamli iliŒki saptadık. Bu bulgu bilirubinin KY’de sadece prognostik değil aynı zamanda diüretik direnci riskinin saptanmasında da bir prediktör olabileceğini göstermektedir. Bunun yanında Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak diüretik direnci ile yaŒ, cinsiyet, kan basıncı, hiperlipidemi, KBH, kreatin ve CRP arasında anlamli iliŒki gösterilmiŒtir. Bizim çalışmamızda ise bu iliŒki gösterilmemiŒtir. Bu farklılığın hasta popülasyonunun heterojenitesi ve örneklem büyüklüğünden kaynaklandığı düşünölmektedir. Bununla birlikte AST, BNP ve LDH ile diüretik direnci arasında Lu ve arkadaşları ile benzer Œekilde anlamli iliŒki saptadık. Bu durum KY Œiddeti ile diüretik direnci arasında iliŒki olabileceğini göstermektedir. Bunu destekleyici olarak her ne kadar istatistiksel olarak anlamli olmasa da diüretik direnci geleiŒen hastalarda net sıvı kaybı daha fazla ölçölmüŒtür (12080±10249 cc’ye 7804±4241cc).

Yüklenme durumunda sağ ventriköl fonksiyonlarındaki bozulma sol ventriköl fonksiyonlarındaki bozulmadan daha aŒıkardır (92). Sağ ventriköl disfonksiyon parametreleri ile bilirubin düzeyi arasındaki iliŒki incelendi ve bilirubin düzeyleri ile TAPSE ve RV S' hızına göre belirlenen sağ ventriköl disfonksiyonu arasında anlamli iliŒki bulundu (p değeri sırasıyla 0,038 ve 0,009). Bu bulgu sağ ventriköl disfonksiyonuna bağlı hepatik konjesyonunun akut dekompanse KY hastalarında bilirubin yüksekliğinin olası mekanizmalarından biri olduğunu göstermektedir. Bu bulgu bilirubin yüksekliğinin sadece kardiyak hepatopati değil aynı zamanda sağ ventriköl yetersizliğinin de bir belirteci olabileceğini göstermektedir. Ancak RV FAC ve TAPSE/sPAB oranı ile bakılan sağ ventriköl disfonksiyonu ile bilirubin yüksekliği arasında istatistiksel anlamli iliŒki saptanmamıŒtır (p değerleri sırasıyla 0,45 ile 0,97). TAPSE ve RV S' hızı daha çok sağ ventriköl longitidönal kasılmasını gösteren parametrelerdir ve erken sağ ventriköl disfonksiyonunda daha hassastır. RV FAC sağ ventrikölün global fonksiyonunu gösterirken TAPSE/sPAB oranı ise sağ ventrikölün ardyük ile uyumunu gösterir (92). Sağ ventrikölün longitudinal fonksiyon parametrelerindeki (TAPSE ve RV S' hızı) bozulmanın bilirubin düzeyleriyle iliŒkisi, hepatik konjesyon gelişiminin sağ ventriköl longitudinal disfonksiyonundan daha fazla etkilendiğini gösterebilir. Frea ve arkadaşlarının dekompanse ileri evre KY’li hastalarda yaptığı çalışmada sağ ventriköl fonksiyonlarının sol ventriköl fonksiyonlarından daha iyi risk belirteçleri olduğu ortaya konulmuŒtur. Bu durum bilirubinin prognostik değerini açıklayabilir.

Sağ atriyum, sağ ventriköl için bir rezerv olarak fonksiyon görmektedir. Bizim çalışmamızda EKO ile ölçölen sağ atriyum alanı diüretik direnci olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamli derecede farklı ölçölmüŒtür (p=0,02). Sağ atriyum

genişlemesi, sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve artmış sağ ventrikül dolum basınçlarının bir sonucu olarak gelişebilir ve sağ ventrikül disfonksiyonunun dolaylı bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda sol atriyum dilatasyon parametreleri (SoA çapı ve SoAVİ) ile diüretik direnci arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. (sırasıyla $p=0,003$ ile $p=0,01$). Kalp yetersizliğindeki kronik volüm yüklenmesi sol atriyumda artmış duvar stresine ve remodelinge neden olur. Diüretik direnci olan hastalarda volüm yükünün fazla olması bu durumu açıklayabilir. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol atriyum alanı özellikle sistolik disfonksiyonu olan KY'li hastalarda ölüm veya hastaneye yatışın güçlü bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (93). Quiñones ve arkadaşlarının yaptığı sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yaptığı bir çalışmada sol atriyum dilatasyonunun ölüm ve kardiyovasküler nedenli hospitalizasyon ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (94).

Bu bulgular ışığında sağ ve sol atriyum dilatasyonu gibi negatif remodeling göstergeleri, diüretik direnci ve bilirubin yüksekliği gibi parametreler hastalığın evresi ile ilişkili olduğunu düşünmek doğru yaklaşım olabilir.

Dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda bilirubin düzeylerinin ölçülmesi, diüretik direnci gelişme riski yüksek olan hastaların erken dönemde belirlenmesinde fayda sağlayabilir. Bu erken tespit, uygun tedavi stratejilerinin hızla uygulanmasına olanak tanıyarak hastane yatış süresini kısaltabilir, mortalite oranlarını azaltabilir ve başarılı konjesyon sağlanması açısından olumlu sonuçlar doğurabilir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, retrospektif, tek merkezli olması ve sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmesidir. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar, bilirubin yüksekliğine neden olabilecek diğer faktörlerin etkisini minimize edebilir. Gözlemsel bir çalışma olması, hasta seçiminde yanlılık riskini beraberinde getirmektedir. Diüretik direncinin belirlenmesinde kesin sayısal kriterler kullanılmasına rağmen bazı hastalarda sınırdaki değerler ile tanımlanmış olması bu kriterlerin yorumlanmasında kısıtlılığa yol açabilir.

6. Sonuç

Elde edilen veriler, bilirubin düzeyinin, klinik pratiğe entegre edilmesi gereken önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bulgularımızın ileriye dönük, çok merkezli ve daha büyük hasta popülasyonu ile gerçekleştirilen çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. 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: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
3. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews cardiology*. 2020;17(10):641-55.
4. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-43.
5. Çavuşoğlu Y, Çelik A, Altay H, Nalbantgil S, Özden Ö, Temizhan A, et al. Heart failure with non-reduced ejection fraction: Epidemiology, pathophysiology, phenotypes, diagnosis and treatment approaches. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir*. 2022;50(Supp1):S1-S34.
6. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2021;27(4):387-413.
7. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GM, Coats AJ. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*. 2022;118(17):3272-87.
8. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(15):1682-90.
9. Lala A, Tayal U, Hamo CE, Youmans Q, Al-Khatib SM, Bozkurt B, et al. Sex differences in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2022;28(3):477-98.
10. Lala A, Desai AS. The role of coronary artery disease in heart failure. *Heart failure clinics*. 2014;10(2):353-65.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
12. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(8):543-51.
13. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *The American journal of cardiology*. 2017;120(1):S37-S47.
14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2017;19(12):1574-85.
15. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular heart disease epidemiology. *Medical Sciences*. 2022;10(2):32.
16. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: an overview. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(14):7722.

17. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(6):719-34.
18. Hoosain J, Whittier J, Hasni F, Hankins S. The Initial Evaluation and Management of a Patient with Heart Failure. *Current Cardiology Reports*. 2017;19:1-11.
19. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *American family physician*. 2012;85(12):1161-8.
20. Carerj S, Zito C, Di Bella G, Coglitore S, Scribano E, Minutoli F, et al. Heart failure diagnosis: the role of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Front Biosci*. 2009;14:2688-703.
21. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *European heart journal*. 2000;21(16):1387-96.
22. Kittleson MM, Prestinenzi P, Potena L. Right heart catheterization in patients with advanced heart failure: when to perform? How to interpret? *Heart Failure Clinics*. 2021;17(4):647-60.
23. Cochran JM, Alam A, Guerrero-Miranda CY. Importance of right heart catheterization in advanced heart failure management. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022;23(1):12.
24. Gulati V, Ching G, Heller GV. The role of radionuclide imaging in heart failure. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20:1173-83.
25. Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of heart failure patient with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(7):1131-9.
26. Gardner R, Özalp F, Murday A, Robb S, McDonagh T. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European heart journal*. 2003;24(19):1735-43.
27. Group* CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(23):1429-35.
28. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(22):1651-8.
29. Lechat Pf, Brunhuber K, Hofmann R, Kuhn P, Nesser H, Slany J, et al. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
30. Hjalmarson Å, 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). *Jama*. 2000;283(10):1295-302.
31. Gousopoulou E, Bakopoulou A, Laskaris D, Gousopoulos E, Apatzidou DA. Characterization of the soft-tissue wall lining residual periodontal pockets and implications in periodontal wound healing. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(9):5031-40.
32. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11-21.
33. 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. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1309-21.
34. Huynh K. Dapagliflozin—a breakthrough in the search for drugs to treat HFrEF. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(12):700-.
35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-24.
36. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383-92.

37. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-61.
38. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089-98.
39. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-e421.
40. Desai AS, Lam CS, McMurray JJ, Redfield MM. How to manage heart failure with preserved ejection fraction: practical guidance for clinicians. *Heart failure*. 2023;11(6):619-36.
41. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart failure reviews*. 2007;12:87-90.
42. Brinkley Jr DM, Burpee LJ, Chaudhry S-P, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *Journal of cardiac failure*. 2018;24(6):349-54.
43. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2019;21(2):137-55.
44. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(3):184-92.
45. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Current heart failure reports*. 2015;12:367-78.
46. Knauf H, Mutschler E. Pharmacodynamic and kinetic considerations on diuretics as a basis for differential therapy. *Klinische Wochenschrift*. 1991;69:239-50.
47. Butler J, Anstrom K, Felker G, Givertz M, Kalogeropoulos A, Konstam M, et al. National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):950-8.
48. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(13):1185-95.
49. Cox ZL, Testani JM. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2020;25(1):133-45.
50. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Current heart failure reports*. 2019;16:57-66.
51. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WW, Butler J, Anstrom KJ, Birati EY, et al. Determinants of diuretic responsiveness and associated outcomes during acute heart failure hospitalization: an analysis from the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *Journal of cardiac failure*. 2018;24(7):428-38.
52. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *European heart journal*. 2014;35(19):1284-93.
53. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(4):741-8.

54. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *European heart journal*. 2013;34(11):835-43.
55. Łagosz P, Biegus J, Lewandowski Ł, Ponikowski P, Zymlński R. Prevalence of increased intra-abdominal pressure and its impact on renal function in acute decompensated heart failure: A prospective pilot study. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2024;82(3):292-302.
56. Kim G-H. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *American journal of nephrology*. 2004;24(6):595-605.
57. Chrysant SG, Chrysant GS. The pathophysiology and management of diuretic resistance in patients with heart failure. *Hospital Practice*. 2022;50(2):93-101.
58. Hoorn E, Wilcox C, Ellison D. Chapter 50. Diuretics. *Brenner and Rector's the kidney* eleventh edition. Elsevier, Philadelphia, PA; 2020.
59. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003;4:S21-30.
60. Stevenson LW. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2005;294(13).
61. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):797-805.
62. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *Heart Failure*. 2020;8(3):157-68.
63. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(18):e009149.
64. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1415-22.
65. Fortea JJ, Puente Á, Cuadrado A, Huelin P, Pellón R, González Sánchez FJ, et al. Congestive hepatopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9420.
66. Ford RM, Book W, Spivey JR. Liver disease related to the heart. *Transplantation Reviews*. 2015;29(1):33-7.
67. de Gonzalez AKK, Lefkowitz JH. Heart disease and the liver: pathologic evaluation. *Gastroenterology Clinics*. 2017;46(2):421-35.
68. Hilscher M, Sanchez W. Congestive hepatopathy. *Clinical Liver Disease*. 2016;8(3):68-71.
69. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *European journal of heart failure*. 2009;11(2):170-7.
70. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(2):153-63.
71. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2253-61.
72. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, Valente AM, Singh MN, Bashir A, et al. MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart*. 2013;99(7):491-6.
73. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver International*. 2012;32(7):1039-52.

74. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *European heart journal*. 2013;34(36):2804-11.
75. Henrion J, Schapira M, Heller F. Ischemic hepatitis: the need for precise criteria. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23(4):305.
76. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2009;35:1397-405.
77. Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K, Davern T, Shaikh OS, Han S, et al. Short and long-term outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:777-85.
78. Reyes V, Martínez O, Hernández G. National center for biotechnology information. *Plant Breeding Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Calzada Antonio Narro*. 1923.
79. Seyfried H, Klicpera M, Leithner C, Penner E. Bilirubin metabolism (author's transl). *Wiener klinische Wochenschrift*. 1976;88(15):477-82.
80. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*. 2011;301(6):H2181-H90.
81. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(9):758-68.
82. Adamson C, Cowan LM, de Boer RA, Diez M, Drożdż J, Dukát A, et al. Liver tests and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: findings from DAPA-HF. *European journal of heart failure*. 2022;24(10):1856-68.
83. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature medicine*. 2022;28(3):568-74.
84. Baumberger J, Dinges S, Lupi E, Wolters T, Stüssi-Helbling M, Cippà PE, et al. Prevalence and characteristics of upfront diuretic resistance in acute heart failure: The P-Value-AHF study. *ESC Heart Failure*. 2025;12(1):688-94.
85. Trullàs J-C, Casado J, Morales-Rull J-L, Formiga F, Conde-Martel A, Quirós R, et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure. *Internal and emergency medicine*. 2019;14:529-37.
86. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *American heart journal*. 2002;144(1):31-8.
87. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2017;2(9):950-8.
88. Lu X, Xin Y, Zhu J, Dong W, Guan T-P, Li J-Y, et al. Diuretic resistance prediction and risk factor analysis of patients with heart failure during hospitalization. *Global Heart*. 2022;17(1):33.
89. Bonatto MG, Coiradas AdO, Monferdini L, Freitas AKEd. Treating Diuretic Resistance in Light of New Evidence. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2023;3(2):-.
90. Chintanaboina J, Haner MS, Sethi A, Patel N, Tanyous W, Lalos A, et al. Serum bilirubin as a prognostic marker in patients with acute decompensated heart failure. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(3):300.
91. Wang H, Jia Q, Shi J, Hu Y. Prognostic value of serum bilirubin in patients with heart failure: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(22):e26180.
92. Frea S, Pidello S, Bovolo V, Iacovino C, Franco E, Pinneri F, et al. Prognostic incremental role of right ventricular function in acute decompensation of advanced chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18(5):564-72.
93. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *European journal of heart failure*. 2009;11(10):929-36.

94. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5):1237-44.

