

# Furosemid Kullanan Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastalarda Nokturnal Hipokalemi Araştırılması

Mehtap TINAZLI (\*), Şeyhmus AKALPOĞLU (\*), Figen EKENEL (\*\*\*), Aysun SEVÜK (\*), Rüstem ŞİŞİK (\*), Yavuz ERYILMAZ (\*\*)

## ÖZET

*Kalp yetersizliği; kalbin metabolize olan dokuların ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde kan pompalayamaması ve/veya bunu sadece ileri derecede artmış dolma basıncında yapabildiği kalp fonksiyon anormalliğinin neden olduğu fizyopatolojik durum olarak tanımlanabilir. Diüretikler, kalp yetersizliği tedavisinde çok önemli rol oynarlar ve furosemid bu amaçla sıklıkla kullanılan etkili bir diüretiktir.*

*Biz de, kalp yetersizliğinde furosemidin etkinliğini ve güvenilirliğini incelemek üzere bu çalışmayı planladık. Çalışmaya, Eylül 1999 ile Kasım 2000 tarihleri arasında Kliniğimize başvuran, konjestif kalp yetersizliği olan 38 erişkin hasta (E/K=26/12) dahil edildi. 19 hastada (E/K=15/4) 20-80 mg/gün dozlarında furosemid kullanıldı. tüm hastalar, nokturnal hipokalemi açısından gözlemlendi.*

*Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, furosemid, hipokalemi*

Kalp yetersizliği değişik nedenlere bağlı olarak gelişen, kalbin dokuların metabolik gereksinimini karşılayacak derecede kanı perifere pompalayamaması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur (1,2). Gerçekte bütün kalp hastalıklarının başlıca komplikasyonu kalp yetersizliğidir. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların çoğunun sıklığında bir azalma elde edilebilmesine rağmen, kalp yetersizliği sıklığı gittikçe artmaktadır. Bunda, insanların daha uzun yaşamasının ve koroner kalp hastalığından erken ölümlerin azaltılmasının rolü vardır (2). Konjestif kalp yetersizliği (KKY) sık görülen bir hastalıktır. Prevalansı Amerikan toplumunda % 1, 70 yaş üzerindeki kişilerde ise bu oran % 10'dan fazla bulunmuştur (3). Ülkemiz için henüz sağlıklı bir veri bulunmamaktadır.

## SUMMARY

### Nocturnal Hypokalemia at Heart Failure Patients Treated with Furosemide

*Heart failure may be defined as the pathophysiologic state in which an abnormality of cardiac function is responsible for the failure of the heart to pump blood at a rate commensurate with the requirements of the metabolising tissues and/or can do so only from an abnormally elevated filling pressure. Diuretics play a very important role in the treatment of heart failure. Furosemide is an effective diuretic and is frequently used in congestive hearth failure.*

*Our aims is to show the safety and efficacy of furosemide therapy in hearth failure. 38 adult patients (M/F=26/12) with hearth failure who applied to our cilinic between September 1999-November 2000 were enrooled in the study. 19 patients (M/F=15/4) were prescribed to use furosemide in doses changing between 20-80 mg/day. All patients investigated for nocturnal hypocalemia.*

*Key words: Hearth failure, furosemide, hypocalemia*

Kalp yetersizliğinin klinik bulguları çok çeşitlidir ve hastanın yaşı, kardiyak performansın bozulma oranı ve süresi, kalp hastalığının etyolojisi, kalp yetersizliğini tetikleyen nedenler ve hastalığın seyri sırasında ilk tutulan ventrikül gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (4,5). Orta ve ileri dereceli KKY'li olan hastaların prognozu iyi değildir. Neden ayırdetmeksizin bütün kalp yetersizliğinde 5 yıllık mortalite % 50'dir (3). KKY'nin uzun dönemdeki tedavisinde diüretiklerin kullanımı temel önlemler arasında bilinir (6). Furosemid, ağır kalp yetersizliğinde en sık kullanılan diüretik olup, yüksek doz verildiğinde hipopotasemi en başta gelen yan etkidir (2).

Bu çalışmada furosemid ile tedavi edilen KKY'li hasta-

larda nokturnal hipopotasemi araştırılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniği'ne Eylül 1999-Kasım 2000 tarihleri arasında konjestif kalp yetersizliği tanısı ile başvurmuş olan ve yatarak tedavi gören 38 hasta (26 erkek, 12 kadın) alındı. Tüm hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Hepsine rutin biyokimyasal tetkikler, hemogram, tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrar tetkiki, elektrokardiyografi ve telekardiyografi tetkikleri uygulandı.

Çalışmaya alınan hastalardan furosemid kullanıp kullanılmalarına bakılarak iki grup oluşturuldu: 1. grubu; furosemid kullanan konjestif kalp yetersizliği olan 19 hasta (15 erkek, 4 kadın) oluşturuyordu. Bu hastaların yaş ortalamaları  $59.73 \pm 6.75$  olup, yaşları 48-74 arasında değişmekteydi. Kullanılan furosemid dozu 20-80 mg/gün idi. 2. grupta ise; furosemid kullanmayan class I-II NYHA kalp yetersizliği olan hastalar yer alıyordu. Bu hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu grupta yaş ortalamaları  $56.84 \pm 6.66$  olan, yaşları 47-74 arasında değişen 11 erkek, 8 kadın olmak üzere 19 hasta vardı.

Tüm hasta grubunda MEDICA ISE otoanalizörü kullanılarak, ISE (Iyon Spesifik Elektrod) yöntemi ile kan ve 24 saatlik idrarda potasyum ölçümleri yapıldı. Hastalardan potasyum ölçümü için kan örnekleri sabaha karşı 04.30'da aç olarak alındı. Potasyumun normal değerleri 3.5-5.2 mEq/l kabul edildi. 24 saatlik idrarlar sabah 08:00 hastanın ilk idrarı hariç, 24 saat sonra 08:00'e kadar son idrarı da dahil olacak şekilde toplatılarak tetkik edildi. 24 saatlik idrarda potasyumun normal değerleri 25-120 mEq/gün alındı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar; % 95'lik güven ağrılığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Furosemid kullanan 19 hastanın 1'i (% 5.3), NYHA class IV, 5'i (% 26.3) class III, 6'i (% 31.6) class II, 7'i (% 36.8) class I KKY idi.

Kan potasyum seviyeleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun  $K^+$  düzeyleri 3-5.7 mEq/l arasında değişmekte olup, ortalama kan  $K^+$  değeri  $4.27 \pm 0.76$  mEq/l'dir. Kontrol grubunun kan potasyum düzeyleri 3.5-5.7 mEq/l arasında, ortalama  $4.41 \pm 0.76$  mEq/l'dir. Kontrol grubunun kan potasyum düzeyleri 3.5-5.7 mEq/l arasında, ortalama  $4.41 \pm 0.5$  mEq/l bulunmuştur. Kan potasyum seviyelerine göre hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

24 saatlik idrarda potasyum düzeyleri hasta grubunda 6.83-57 mEq/gün arasında, ortalama  $32.83 \pm 13.13$  mEq/gün olup, kontrol grubunda 26.3-62.40 mEq/gün arasında, ortalama değer  $40.71 \pm 11.8$  mEq/gün bulunmuştur. 24 saatlik idrar  $K^+$  açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p = 0.034$ ). Hasta grubunda, cinsiyete göre 24 saatlik idrar  $K^+$ 'u açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda cinsiyete göre kan  $K^+$  düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunun kan  $K^+$  düzeyleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda cinsiyete göre 24 saatlik idrar  $K^+$  değerleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

KKY; efor intoleransı, sıvı retansiyonu ve azalmış yaşam süresinin eşlik ettiği sol ventrikülün nörohumoral regülasyon ve fonksiyonlarında anormalliklerle karakterize kompleks klinik sendromdur (7). Konjestif kalp yetersizliği tedavisinde, özellikle KKY ciddi ise, furosemid gibi bir loop diüretik sıklıkla ilk tedavi olarak seçilmektedir (8).

Kalp yetersizliğinin kronik tedavisi için standart oral furosemid dozu (40-80 mg/gün) tiazidlere göre tahminen daha az hipokalemi oluşturmaktadır. Bu durum, seçilen doza ve sağlanan diürez miktarına bağlıdır. Beklenenden daha az düzeyde hipokalemi de oluşabilir, çünkü hacim başına kaybedilen gerçek potasyum konsantrasyonu azdır (8). Diüretiklerin etki süresinin kısa olması, potasyum ve magnezyum dengelerinin diürez sonrası düzelmesine izin vermektedir (9).

İdrarda aşırı potasyum kaybı konjestif kalp yetersizliğinin sabit özelliklerinden biridir. KKY'nde nadir olmayan respiratuar ve metabolik alkaloz, distal tübülüslerde  $H^+$  retansiyonuna neden olan potasyum kaybını artırır. Distal tübülüslerde sodyum atılımını artıran müdahaleler (ör., diüretikler) potasyum mübadelesini, dolayısıyla kaliürez artırırlar (10-14).

Lowe ve ark., furosemidle tedavi edilen 585 hastada yan etkilerin sıklığı ve çeşitleri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Bu hastalardan 121'inde (% 21'i) total 177 yan etki bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülenler sırasıyla; hipovolemi (85 olgu), hiperürisemi (54 olgu) ve

hipokalemi (21 olgu)'dir. Hipokalemi, ek olarak potasyum verilen hastalarda % 3.5 oranında hiperkalemi gözlemlendiğinden, furosemid tedavisi sırasında potasyum alımının artırılması, hipokaleminin sorun oluşturabileceği özel durumlar hariç, tavsiye edilmemektedir.

Morgan ve Davidson, diüretik verdikten sonra serum potasyum konsantrasyonunda düşmenin karakteristik özelliklerini ve onu düzeltmek ve önlemek için verdikleri çeşitli tedavilerin etkinliğini saptamak için kullandıkları verileri yayınlamışlardır. Ortalama düşüş genel furosemid dozlarından sonra (0.3 mmol/l), genel tiazid (0.6 mmol/l) dozlarından sonrakinden daha az bulunmuştur. Hipokalemiyi düzeltmede standart dozlarda potasyum ilaveleri potasyum tutucu diüretiklerden daha az afektiftir. Ortalama potasyum değerleri ile düşük değerlerin sıklığı arasındaki ilişki şudur: Kalp yetersizliği veya HTN'lu hastalarda diüretik kullanımından sonra çok düşük değerler nadirdir ve hipokalemi diüretik tedavinin çok önemli bir komplikasyonu olarak görülmez (3-3.5 mmol/l değerinden az saptanmadıkça) şeklinde görüş bildirmişlerdir (15).

Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma, diüretikle tedavi edilen, KKY olan hastalarda plazma potasyum düzeyindeki değişikliklerin aritmojenik etkilerle ve ani ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (16). Bu çalışmada, oral loop diüretik alan stabil KKY olan hastaların 24 saat boyunca saatlik potasyum düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Her iki grupta potasyum düzeyleri benzer bulunmuş, fakat saatlik potasyum değerleri gün içinde önemli derecede değişkenlik göstermiştir. Gündüz saatlerinde hasta ve kontrollerin potasyum değerleri benzer iken, nokturnal potasyum furosemid kullanan hasta grubunda anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Böylece, potasyum değişikliklerinin hasta ve kontrol gruplarında 24 saatlik periyot boyunca diüretik patern gösterdiği sonucuna varmışlardır (16).

Birçok çalışma, kalp yetersizliği olan hastalarda potasyum eksikliğini göstermiştir. Bu eksiklik, güçlü diüretiklerin kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Fakat, bu çalışmaların ayrıntılı incelenmesi, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında total vücut potasyumunda azalmaya diüretiklerin pek neden olmadığını göstermiştir. Bu, kısmen hastalar ve kontrollerin yaş bakımından bir yetersizliği ile, arta kalanlar da kas israfı ile açıklanabilir. KKY'nde potasyum eksikliğine predispozisyon hazırla-

yan birçok faktör mevcuttur. Biz bu çalışmada loop diüretiklerinden furosemidin hipopotasemi yapıcı etkisini araştırdık. Pek çok çalışmadaki (% 3-5) gibi ciddi düzeylerde hipokalemi saptamadık. Potasyum desteği, potasyum tutucu diüretikler ve ACE inhibitörleri KKY tedavisinde ve hipokalemiyi önlemede kullanılan stratejilerdir. Fakat, hem bizim çalışmamızda, diğer çalışmalarda diüretiklerin neden olduğu hipokalemi ciddi bir problem oluşturmamıştır.

Sonuç olarak; konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda furosemidin tedavi seçenekleri arasında ilk tercih olarak seçilebileceği, hem güçlü etkinliği hem de ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle oldukça güvenilir olduğu ve potasyum düzeylerinin diüretik dışında çeşitli faktörlerden de etkilenebileceği düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. **Kadayıfçı A, Karaaslan Y, Korkmaz ME:** Konjestif kalp yetersizliği. İç Hastalıkları El Kitabı 81-84, 1998.
2. **İlçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akgün G:** Kardiyovasküler hastalıklar. Temel İç Hastalıkları 168-184, 1996.
3. **Gök H:** Kalp yetersizliği. Klinik Kardiyoloji 6:213-236, 1996.
4. **Braunwald E, Mock MB, Watson J (eds):** Congestive heart failure. Current Research and Clinical Applications. Orlando, Fla., Grune and Stratton, 1982.
5. **Cohn JN (ed):** Drug Treatment of Heart Failure, 2nd ed. Secaucus, N.J. ATC International 1988, pp.310.
6. **Berkow R; Çev. Pekus M:** Konjestif kalp yetersizliği. The Merck Manual Tedavi/Tedavi El Kitabı. 14. Baskı 25:311-324, 1987.
7. **Packer M:** Survival in patients with chronic heart failure and its potential modification by drug therapy. In Cohn, J.N. (ed): Drug Treatment of Heart Failure, 2nd ed. Secaucus, N.J., ATC International 1988, 273.
8. **Opie LH, Kaplan NM:** Diuretics. In: Opie LH (ed), Drugs for the Heart, Third Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 74-99, 1997.
9. **Reyes AJ, Leary WP:** Clinicopharmacological reappraisal of the potency of diuretics. Cardiovasc Drugs Ther 7:23-28, 1993.
10. **Wade OL, Bishop JM:** The distribution of the cardiac output in normal subjects at rest. In Wade OL., Bishop JM: Cardiac output and regional blood flow. Oxford, Blackwell scientific publications 1962.
11. **Merril AJ:** Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure. Evidence for forward failure as the primary cause of edema. J Clin Invest 25:389, 1946.
12. **Creager MA, Halperin JL, Bernard DB, et al:** Acute regional circulatory and renal hemodynamic effects of converting-enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. Circulation 64:483, 1981.
13. **Leithe ME, Magorien RD, Hermiller JB, et al:** Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. Circulation 69:57, 1984.
14. **Lameiere NH, Lifshits MD, Stein JH:** Heterogeneity of renal function. Anu Rev Physiol 39:159, 1977.
15. **Morgan DB, Davidson C:** Hypokalemia and diuretics: an analysis of publications. Br Med J 280(6218):905-8, 1980.
16. **Supplement to Circulation:** Nocturnal hypokalemia in patients with congestive heart failure treated with diuretics. Journal of the American Heart Association 8-11, 1998.