



Ödem: Nedenleri, Patofizyolojisi ve Tedavisi Edema: Causes, Pathophysiology and Treatment

Rüya Özelsancak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Edema is a nonspecific finding common to a host of diseases. It is defined as a palpable swelling produced by expansion of the interstitial fluid volume. Edema can be a sign of benign or potentially life threatening disease. Systematic approach to the patient with edema allows for prompt diagnosis and treatment. Here, we review the pathophysiology, causes, clinical approach and treatment strategies.

Key words: Edema, cirrhosis, heart failure, nephrotic syndrome

ÖZET

Ödem klinikte sık olarak karşımıza çıkan ve farklı hastalıklara bağlı olarak gelişen nonspesifik bir bulgudur. İntertisyel sıvı hacminin artışına bağlı olarak gelişen palpe edilebilen şişme olarak tanımlanır. Benign bir sebebe bağlı olabileceği gibi hayatı tehdit eden bir hastalığın bulgusu da olabilir. Sistematik bir yaklaşımla hastalığın teşhisi ve tedavisi sağlanır. Bu derlemede ödem patofizyolojisini, nedenlerini, klinik yaklaşım ve tedavisini tartıştık.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, ödem, siroz

Giriş

Ödem poliklinik muayenesinde sık olarak karşımıza çıkan bir bulgudur. İntertisyel sıvı hacminin artışına bağlı olarak gelişen palpe edilebilen şişme olarak tanımlanır. Kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom başta olmak üzere bir çok sebebe bağlı olabilir (Tablo.1)¹.

Ayrıca, hipertansiyon tedavisinde sık olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerleri veya diyabet tedavisinde kullanılan glitazonlar, günlük pratikte sık olarak reçete ettiğimiz steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar ödem neden olabilen diğer sebeplerdir. Ödem, pretibiyal bölgede hafif derecede olabileceği gibi, dakikalar içinde müdahale edilmezse ölüme yol açan



pulmoner ödem olarak karşımıza çıkabilir¹. Erken dönemde sadece tuz ve sıvı kısıtlaması yeterlidir. Anazarka tarzı ödem, ileri derecedeki asit ve ortopne durumlarında ise hastaneye yatırılıp yoğun diüretik tedavisi uygulamak gerekir. Nedenleri birbirinden farklı olsa da sonuçta böbrekten su ve sodyum retansiyonu gelişerek ekstraselüler sıvı (ESS) volümü artar ve ödem gelişir. Bu yazıda güncel literatür ışığında jeneralize ödemin patofizyolojisi, sebepleri ve tedavisi tartışılacak.

Tablo.1. Ekstraselüler sıvı hacmini artıran nedenler

Primer renal sodyum retansiyonu	Efektif arteriyel kan volümünün azalmasına bağlı sekonder sodyum retansiyonu
Akut böbrek hasarı	Kalp yetmezliği
Kronik böbrek hastalığı	Siroz
Primer glomerüler hastalıklar	Nefrotik sendrom
	İdiopatik ödem
	İlaçların neden olduğu ödem

Patofizyoloji

Ödem patofizyolojisini anlamak için öncelikle vücut sıvı bölümlerini hatırlamak gerekir. Sağlıklı bir kişide total vücut suyu, vücut ağırlığının %60'ını oluşturur. İntraselüler sıvı (İSS) bölümü total vücut suyunun 2/3'ünü, ESS bölümü ise 1/3 üni oluşturur. Kapiller endotelial membran ESS'yi ikiye ayırır; ¼ lük bölüm olan intravasküler veya plazma sıvısı ve ¾ lük ekstraselüler bölüm. Ekstraselüler sıvı da ikiye ayrılır; total vücut ağırlığının %25'ini oluşturan interstisyel ve %4'ünü oluşturan transselüler sıvı. Transselüler sıvı; serebrospinal, gastrointestinal, göz ve seröz membranlardaki sıvılardan oluşur¹.

İntra ve ekstraselüler kompartımanlar osmotik dengededir. Ekstraselüler sıvı volümü esas olarak osmotik olarak aktif solütlerin miktarı ile belirlenir. Sodyum ESS'da en fazla bulunan ve volümü belirleyen en önemli solüttür. Böbrekler ESS hacminin düzenlenmesini sağlayan esas organlardır. Ödemi tartışırken anlamamız gereken diğer bir kavram da efektif arteriyel kan hacmidir (EAKV). Bu, arteriyel dolaşımı yeterli miktarda dolduran kan volümünü tanımlar. Efektif arteriyel kan volümünün azalması veya artması durumunda aktive olan reseptörler aracılığı salınan kimyasallar ile denge sağlanmaya çalışılır (Tablo.2). Yüksek basınç arteriyel baroreseptörler, arteriyel basınçtaki azalmaya yanıt verirler ve sempatik sinir sistemi ve vasopressin salınımındaki artış ile böbrekten su ve tuz tutulumuna yol açarlar. Düşük basınç kardiyopulmoner reseptörlerin uyarılması ise antidiüretik hormon arjinin vasopressin salınımını azaltıp atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımını artırır¹.

Ödemden sorumlu üç faktör vardır.

1. Sıvının vasküler boşluktan intertisyuma geçişine neden olan kapiller hemodinamiklerdeki değişiklikler (starling kuvvetlerindeki değişiklikler)
2. Primer hormonal bozukluklar
3. Diyetle veya intravenöz sıvılarla alınan sodyum ve suyun birikimi

İnterstisyel volüm 2,5-3 litre artmadan ödem klinik olarak belirgin hale gelmez.

Tablo.2. Ekstrasellüler sıvı dengesini düzenleyen faktörler¹

Afferent bölüm	Efferent bölüm
Yüksek basınç arteriyel baroreseptörler: Karotid, aortik, renal (JGA)	RAAS
Düşük basınç kardiyopulmoner baroreseptörler: Atriyal, ventriküler, pulmoner gerilme reseptörleri	,Vazopressin
Hepatik reseptörler	Katekolaminler
SSS	Kallikrein kinin sistemi
	Natriüretik peptidler
	Endotel kaynaklı faktörler
	Renal sempatik sinirler

ANP, atriyal natriüretik peptid; JGA, jukstaglomerüler aparat; RAAS, renin anjiotensin aldosteron sistemi; SSS, santral sinir sistemi

Starling Kuvvetlerindeki Değişiklikler

Volüm fazlalığı, hidrostatik basınçta artma ve/veya onkotik basınçta azalma ile ilişkilidir. Yani sıvının interstisyel mesafeye geçişindeki artış veya intertisyel sıvının intravasküler mesafeye geçişinde azalma ile beraberdir. Filtrasyon basıncı;

$$\begin{aligned} \text{Net filtrasyon basıncı} &= LpS \times (\text{hidrostatik basınç} - \text{onkotik basınç}) \\ &= LpS \times [(P_{kap} - P_{is}) - s(\pi_{kap} - \pi_{is})] \end{aligned}$$

ile formülize edilebilir. Lp kapiller duvarın geçirgenliğini, S sıvının hareketi için gerekli yüzey alanını, P_{kap} ve P_{is} kapiller ve interstisyel sıvı hidrostatik basınçlarını, π_{kap} ve π_{is} kapiller ve interstisyel sıvı onkotik basınçlarını; s kapiller duvar boyunca proteinlerin yansıma katsayısını gösterir (0 geçirmemezliği, 1 tam geçirgenliği gösterir)^{2,3}.

Sadece onkotik basınçlardaki değişiklik ödemi açıklamıyor. Örneğin plazma onkotik basıncı ortalama 24 mmHg, interstiyel onkotik basınç ise 14 mmHg'dır. Plazma onkotik basıncında 24 mmHg'dan 14 mmHg'ya düşüş olduğunda interstiyel onkotik basınçta da aynı oranda 14 ten 4 mmHg'ya düşme olacaktır. Bu da sıvının plazmadan interstisyuma geçişini, plazma ve kan volümünde azalmayı önleyecektir⁴.

Yapılan çalışmalar interstiyel mesafe ve kapiller filtrasyon bariyer yapısının karmaşık olduğunu göstermiştir. İnterstiyum; serbest akan sıvı, büyük polianyonik glikozaminoglikan içeren moleküller ve kollajen matriks olmak üzere üç fazlı bir sistem içerir. Glikozaminoglikanlara bağlanan sodyum iyonları osmotik basınç oluştururken, zıt olarak kollajen matriks hidrostatik basınç oluşturur^{5,6}. Kapiler lümen glukozaminoglikan içeren glikokaliks molekülleri ile kaplıdır. Bunların aralarında filtrasyonun gerçekleştiği yarıklar bulunur. Albümin bu yarıklardan geçemediği için intravasküler mesafede onkotik basınca neden olur⁶.

Vasküler hasar sonrası kapiller duvar geçirgenliği ve net filtrasyon artar. Kapiller duvardaki proteinlerin yansıma katsayısı azalır (formülde s), glikokaliksteki hasar intravasküler ve perivasküler bölgeler arasındaki onkotik basınç farkını azaltır. Bu durum yanı sıra, insan IL-2 ve vasküler endotelial büyüme faktörü ile tedavide, episodik idiopatik kapiller kaçak sendromunda görülebilir. Diyabette de kapiller geçirgenlik orta derecede artar, muhtemelen hipergliseminin neden olduğu ileri glikasyon son ürünlerinin birikime bağlı olarak gelişir⁷.

Venöz basınçta artış; konjestif kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit ve böbrek hastalıklarında olduğu gibi venöz sistemde volüm artışına bağlı veya karaciğer sirozu ve alt ekstremitelerde derin venlerinde tromboza sekonder venöz tıkanıklığa bağlı olarak gelişir. Nefrotik sendromda plazma onkotik basıncındaki azalma, sıvının kapillerden interstisyuma geçişine neden olur. Karaciğer sirozunda ise hem portal hipertansiyona bağlı venöz basınçta artış, hem de albümin üretiminde azalmaya bağlı azalmış onkotik basınç söz konusudur. Akılda tutulması gereken önemli nokta, ödem oluşumunun başlaması için starling kuvvetlerinde bozulma olması gerekirken, ödemin devamı için baroreseptörlerin azalmış efektif dolaşan volümü algılaması ve böbrekten su ve sodyum tutulumunu uyarması sorumludur^{1,7}. Ayrıca interstiyel mesafedeki sıvı lenfatik drenaj ile sistemik dolaşıma katıldığından lenfatik drenaj yetersizliği de ödem oluşumuna katkıda bulunabilir.

Primer Hormonal Bozukluklar

Primer aldosteronizmde yoğun sodyum ve su tutulumu sonrası ESS volümü genişler beraberinde kan basıncı da yükselir. Cushing sendromu, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu gibi hormonal bozukluklarda volüm artar.

Primer Renal Sodyum Retansiyonu

Akut ve kronik böbrek hastalığında, akut glomerülo nefritte böbrekten sodyum atılımında defekt ve su retansiyonu sonucu ödem gelişir.

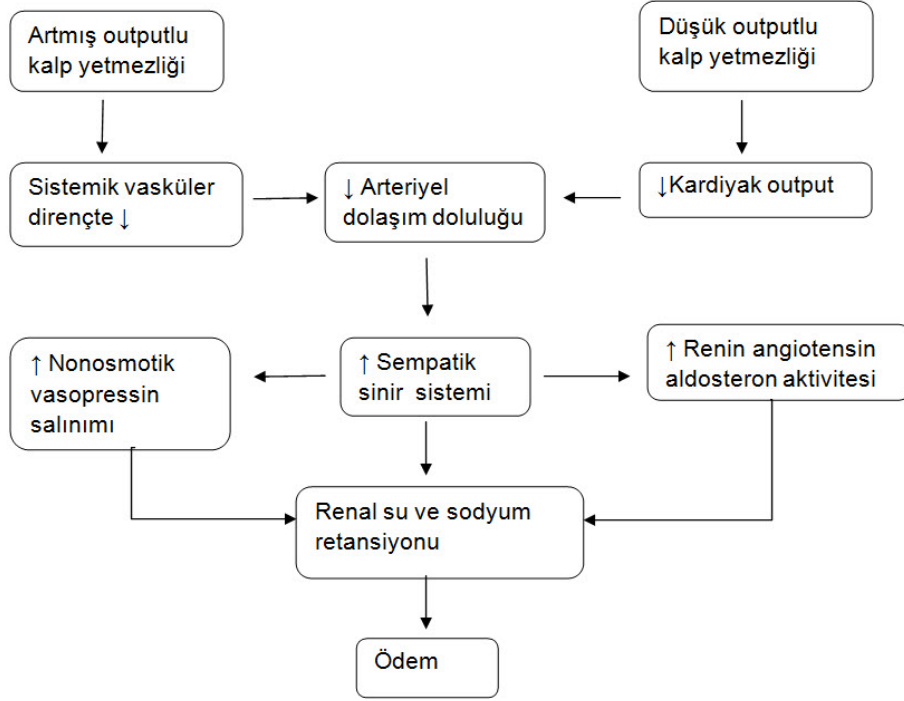
Renal Sodyum Retansiyonu

Efektif arteriyel kan volümü azaldığında böbreklerden su ve sodyum tutulumu artar. Örneğin, altta yatan kalp hastalığı nedeni ile kardiyak output azalır böbrekler EAKV'nü düzeltmek için su ve sodyum tutmaya başlar⁸. Kardiyak outputun arttığı sirozda da aynı mekanizma çalışır. Çünkü splanknik vazodilatasyon ve mevcut arteriyovenöz fistüller sonucu sistemik vasküler direnç azalır, kan basıncı düşer, renal ve kas iskelet sisteminde perfüzyon azalır. Kalp yetmezliği ve sirozda EAKV'deki azalmaya bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı düşer ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile tübüler sodyum ve su reabsorpsiyon artar⁷. Sırasıyla konjestif kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom, ilaçlarla ilişkili ödem ve idiyomatik ödemin patofizyolojisini gözden geçirelim.

Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) renal su tutulumunu açıklayan iki teori var; backward ve forward teorileri (Şekil 1). Backward teorisine göre kardiyak pompa yetersizliğine bağlı santral venöz basınçtaki yükselme, periferik venöz basıncı artırır. Bunun neticesinde kapiller düzeyde starling güçlerinde kapiller hidrostatik basıncın artması yönünde değişiklik olur ve periferik ödem gelişir. Backward teorisinde sıvı retansiyonunu tam olarak açıklayan örnek, diyastolik disfonksiyonda görülen ani pulmoner ödemdir (flush pulmoner ödem). Forward teorisinde ise arteriyel sistemin doluşunun azalması renal perfüzyonu azaltır ve sodyum retansiyonuna yol açar. Bunun sonucunda da eğer kardiyak pompa yetersizliği varsa retansiyon olan sıvının önemli bir kısmı venöz sistemde birikir. Periferde göllenen sıvının interstisyumdan venlere oradan arteriyel sisteme geçişinde yetersizlik, arteriyel sistemin yetersiz doluşuna (undefilling) neden olur. Efektif arteriyel kan akımında azalma hem RAAS'nin aktivasyonu

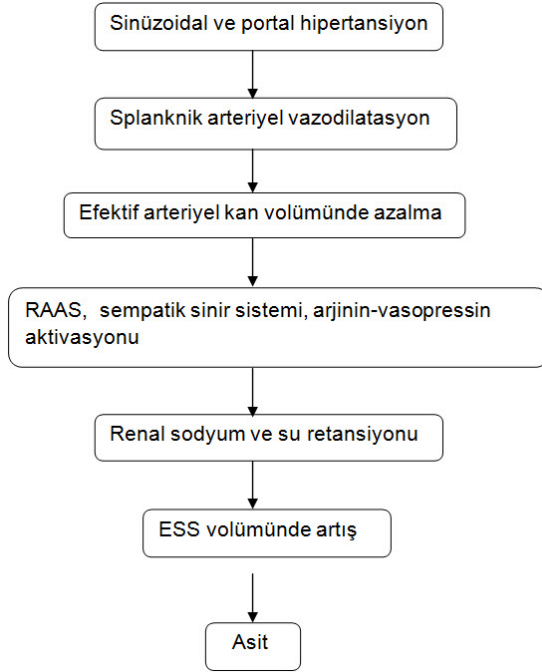
sonucu su ve sodyum retansiyonu hem de non-osmotik vasopressin salınımı ile de su tulumunu artırır^{1,9}.



Şekil 1. Kalp yetmezliğinde ödem⁹

Siroz

Sirozlu hastalarda intrasinuzoidal hidrostatik basıncın artmasına bağlı olarak starling güçlerinde değişiklik sonucu hepatic yüzeyden peritoneal kaviteye sıvı geçişi olur (Şekil 2). Sirozda aynı zamanda protein sentezi de azalmıştır. Portal hipertansiyon, portosistemik şant, splanknik göllenme ve hipoalbuminemi sirozun diğer sonuçlarıdır. Underfill (dolum azlığı) teorisine göre periferel vazodilatasyon ile birlikte bu faktörler EAKV de azalmaya neden olur. Ardından RAAS aktivasyonu, sempatik hiperaktivite, ANP direnci renal tübüler sodyum retansiyonuna yol açar^{1,10}.



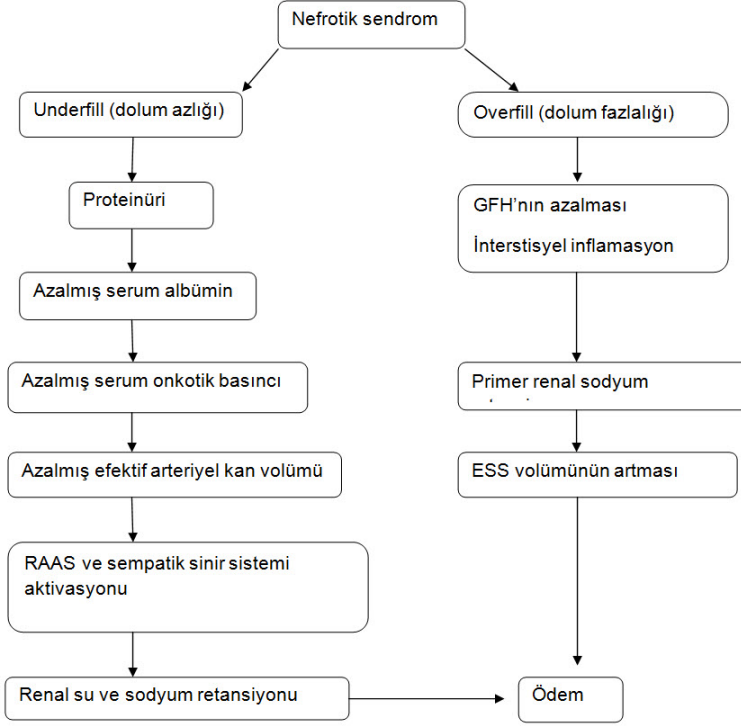
Şekil 2. Sirozda asit oluşumu¹

ESS, ekstraselüler sıvı; RAAS, renin anjiyotensin aldosteron sistemi;

Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromda ödem gelişimi ile ilgili iki teori vardır; underfill (dolum azlığı) ve overfill (dolum fazlalığı) teorileri (Şekil 3) 1. Underfill teorisinde primer olay, proteinüriye sekonder gelişen hipoalbuminemiye bağlı onkotik basıncın azalması ve starling güçlerinde azalma sonucunda interstisyel mesafeye sıvı geçişidir. Buna sekonder olarak gelişen kompensatuvar su ve sodyum tutulumuna bağlı ödemde artış olur. Overfill teorisinde ise durum, artmış su ve sodyum retansiyonu sonucu volüm genişlemesi ve sıvının interstisyuma eksudasyonudur. Hipoalbuminemi ve onkotik basınç azalması ödemi daha da ağırlaştırır. Glomerüler hastalığın yapısı da burada önemlidir. Örneğin minimal değişiklik hastalığı gibi noninflamatuvar glomerüler hastalıklarda underfill tipi değişiklik ön planda iken, membranöz nefropati veya membranoproliferatif glomerulonefrit gibi interstisyel inflamasyonun ön planda olduğu durumlarda volüm genişlemesi, hipertansiyon, overfilling ön plandadır¹¹. Renal interstisyel inflamatuvar hücrelerin varlığı tuz reabsorpsiyonunu artırmakta ve renal vazokonstrüksiyona

neden olan mediyatörler salarak hipertansiyona neden olabilmektedir. Nefrotik sendromda da ANP'e direnç de gelişebilmektedir.



Şekil 3. Nefrotik sendromda ödem¹

ESS, ekstraselüler sıvı GFH, glomerüler filtrasyon hızı; RAAS, renin anjiyotensin aldosteron sistemi

İlaçlarla İlişkili Ödem

Yukarıda bahsedilen hastalıklar yanında ödeme neden olan ilaçlar da vardır. Günümüzde artık hipertansiyon tedavisinde kullanılmayan minoksidil ve diazoksid gibi direkt vazodilatör ilaçlar renal sodyum tutulumuyla ödeme neden olurlar. Mekanizma tam olarak bilinemesi de kan basıncındaki düşmenin neden olduğu RAAS ve Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun tuz tutulumunu artırdığı düşünülmektedir¹². Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri prekapiller sfinkter dilatasyon ile sıvı kaçığına neden olurlar¹³. Mikrodolaşımda miyojenik

refleksin olmaması sonucu sistemik basınç kapiller dolaşıma yansır ve intravasküler mesafeden interstisyuma sıvı geçişi olur.

Diyabet tedavisinde kullanılan, pioglitazon ve rosiglitazon gibi ilaçlar böbrekte toplayıcı kanallarda sodyum reabsorpsiyonunu artırdıklarından %4-6 oranında ödeme neden olabilirler¹⁴. İnsülin ve tiazolidindionları birlikte kullanan hastalarda kalp yetmezliği riski artmaktadır. Östrojenler özellikle karaciğer yetmezliğine bağlı östrojen metabolizması bozulmuş hastalarda sodyum retansiyonunu kolaylaştırır¹⁵.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar glomerülde afferent arteriyolde vazodilatör prostaglandinleri azaltıp özellikle kalp yetmezliği veya sirozu olan hastalarda ödemi artırır. Hastaların %5 inden daha azında görülmekte ve ilacın bırakılması ile düzelmektedir¹⁶.

İdiopatik Ödem

Renal, kardiyak veya hepatik fonksiyonlar normal iken yüz, el, gövde ve ekstremitelerde sodyum ve su retansiyonuna sekonder aralıklı olarak ortaya çıkan ödemdir. Ayakta dururken ayaklarda, sabahları da ellerde, yüzde, görülür. Sıklıkla adet gören kadınlarda olur ve diüretik (DÜ) ve laksatiflerin kötüye kullanımı ile birlikte. Çünkü diüretik ve laksatiflerin fazla kullanımı sonucu RAAS'i aktive olmakta su ve tuz tutulumu artmaktadır. Ayakta durma sırasında oluşan relatif hipovolemide aşırı artış veya anormal hipotalamik fonksiyonlar: prolaktin, Lüteinizan hormon ve dopamin salınımında anormallikler suçlanan diğer faktörlerdir. Hastalarda depresif ve norotik semptomlar sık görülür^{17,18}.

Tanı ve Klinik bulgular

Ekstraselüler sıvı fazlalığının klasik bulgusu olan ödem ve 2,5-3 litre fazlalık olmadan semptom vermeyebilir. Her hastalığın teşhisinde olduğu gibi öykü çok önemlidir. Hastaya ilk sorulacak soru bilinen bir hastalığı olup olmadığıdır (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, böbrek hastalığı). Uyku apnesini düşündüren, horlama veya eş tarafından fark edilen apne, gün boyu uyuklama hali ve boyun çevresinin 43 cm den fazla olması gibi semptom ve bulgular araştırılmalı¹⁹. Pelvik veya abdominal malignite, karın bölgesine radyoterepi öyküsü de alınmalıdır.

Kullandığı ilaçlar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (kalsiyum kanal blokeri, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler vb). Ödem ne kadar zamanda geliştiği çok önemlidir. Üç gün içinde gelişen ödemde hasta, derin ven trombozu açısından

değerlendirilmelidir²⁰. Ödemli ayaklarda ağrı derin ven trombozu ve refleks sempatik distrofide görülür. Lenfödemde genellikle ağrı olmaz²¹.

Tablo 3. Diüretiklerin özellikleri²⁶

Diüretik türü	Yarı ömrü (saat)	Etki süresi (saat)	Günlük olağan doz mg/gün
Kıvrım diüretikler			
Furosemid	1.5-2	4-6	40-280
Torasemid	3-4	12	5-40
Bumetanid	0,3-1,5	4-6	0,5-5
Etakrinik asid	-	12	25-100
Tiazidler			
Hidroklorotiazid	3-10	12-18	12,5-50
Klorotiazid	15-25	6-12	125-500
Bendroflumetiazid	2,5-5	18	2,5-5
Triklormetiazid	1-4	24	1-4
Tiyazid benzeri ajanlar			
Klortalidon	24-55	24-72	12,5-25
İndapamid	6-15	24-36	1,25-2,5
Metolozon	-	24	0,25-2,5
Potasyum Tutucu diüretikler			
Pteridin türevi			
Amilorid	17	24	5-10
Triamteren	3	12	50-150
Aldosteron antagonistleri			
Spironolakton	1-23	48-72	25-100
Eplerenon	3-4	12	25-100

Hastanın şikayeti ödemin lokalizasyonu konusunda bilgi verir. Öncelikle nefes darlığının olması sol kalp yetmezliği ve pulmoner ödemi; periferde ödemin varlığı sağ kalp yetmezliği, perikardiyal hastalık, böbrek yetmezliği veya lokal venöz veya lenfatik hastalığı; asit varlığı sirozu düşündürür. Ödemin gece azalması derin venöz yetmezliği düşündürür. Fizik muayenedeki bulgular kilo artışı, juguler venlerde dolgunluk, akciğerde ral, kalpte taşikardi-S3 ve pretibial ödemdir. Obesitenin uyku apnesi ve venöz yetmezlik ile ilişkili olduğu da akılda tutulmalı²².

Kalp hastalıklarına bağlı ödem, ayaktaki hastalarda alt ekstremitelerde simetrik olarak gelişir, akşama doğru artar; yatan hastalarda ise presakral bölgededir. Pulmoner ödem daha çok kardiyak ve renal hastalıklarda olur, akciğerde ral, kalpte taşikardi ve S3 görülür. Sirozda, hepatik sinüzoidal tıkanıklığa bağlı olarak hepatik venin proksimalinde basınç artar, pulmoner ödem olmaz.

Nefrotik sendroma bağlı olan ödem ise daha yaygın ve anazarka tarzındadır. Periorbital ödem karakteristiktir, periorbital bölge subkütan basıncının düşük olması sonucu gelişir ve sabahları belirgindir. Yerçekimine bağlı olarak akşama doğru azalır. Pretibial gode bırakan ödem vardır. Kalp hastalıklarının ve sirozun aksine hasta düz yatabilir. Bunun yanında ciddi nefrotik sendromda plevral efüzyon ve asit gelişebileceğini de unutmamak gerekir¹. Sirozda, asitle beraber, sarılık, örümcek şeklinde anjiomalar, palmar eritem ve jinekomasti diğer fizik muayene bulguları bulunur.

İncelemeler

Tam kan sayımı, kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, albümin, tiroid stimulan hormon, tam idrar analizi ilk istenecek tetkiklerdir. Ek olarak, kardiyak hastalık şüphesi varsa ekokardiyografi, elektrokardiyografi, akciğer grafisi; nefrotik sendrom için 24 saatlik idrarda protein miktarı veya anlık idrarda protein / kreatinin oranı, serum lipidleri; karaciğer hastalığı için AST, ALT, alkalin fosfataz, protrombin zamanı; malignite şüphesi varsa abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi; uyku apnesi düşünülüyorsa uyku çalışması, ekokardiyografi tetkikleri yapılmalıdır.

Tedavi

Ödemin tedavisi öncelikle altta yatan neden ve hastanın klinik durumuna göre değişir. Sıvı ve sodyum kısıtlaması ve kontrollü diüretik kullanımı tedavinin temelini oluşturur. Sodyum 2-3gr/gün, sıvı 1,5-2 L/gün olacak şekilde ile kısıtlanır. Ekstrasellüler sıvının hızlı uzaklaştırılması sadece pulmoner ödem gibi hayati tehdit eden durumlarda gereklidir. Ekstrasellüler sıvıda artış, konjestif kalp yetmezliği ve sirozda olduğu gibi yetersiz dolumu (underfilling) kompanse edip EAKV'nü artırmak için olduğunda, DÜ ile sıvıyı uzaklaştırmak EAKV' nü daha da azaltacaktır. Çünkü diürezle kaybedilen sıvı öncelikle plazmadan olacak, venöz dönüş azalınca kardiyak dolum basıncının düşmesi ile beraber atım volümü, ardından doku perfüzyonu azalacaktır²³⁻²⁵. Sonuçta da azalmış doku perfüzyonunun bir göstergesi olarak üre ve kreatinin artacaktır. Ancak ödem sıvısında yirmidört saatte 2-3 litre azalma genellikle plazma volümünde bir değişikliğe neden olmaz.

Venöz yetmezlik veya lenfödemde, ödem sıvısının intravasküler mesafeye geri dolumu yeterli olamacağından diüretikler intravasküler volümü azaltır. Bu hasta grubunda diüretikler serum kreatinin düzeyi kontrol edilerek kullanılmalı. Bu nedenle ödemin ne zaman, hangi hızla tedavi edilmesi gerektiği ve sonuçları iyi düşünülmeli. Diüretikler, tuz kısıtlamasına rağmen semptomatik olan ödem tedavisinde kullanılır. Proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallar olmak üzere nefronun farklı segmentlerinde etki gösterirler^{1,26}. Bu özellikleri sayesinde gerektiğinde bir arada kullanılarak daha iyi diüretik etki elde edilir. Diüretik etki bir kaç faktöre bağlıdır; diüretiğin etki yeri, etki süresi ve diyetle alınan sodyum miktarı. Diüretiklerin genel özellikleri tablo 3 te gösterilmektedir.

Proksimal Tübüle Etki Eden Diüretikler

Bu grubun prototipi asetazolamiddir. Karbonik anhidrazı inhibe ederek sodyum bikarbonatın reabsorpsiyonu bloke eder. Diüretik etkileri düşüktür çünkü nefronun distal bölümleri reabsorpsiyondaki azalmayı kompanse eder. Bikarbonatürik etkisi dolayısıyla hiperkloremik metabolik asidoza neden olurlar. Asetazolamid, sıklıkla açık açılı glokomun ve dağ hastalığının tedavisinde kullanılır^{1,27}.

Grubun diğer ilacı metalazon, aslında tiazid grubu bir diüretiktir ama proksimal tübülde ve distal nefronun ilk kısımlarında sodyum klor reabsorpsiyonunu bloke eder. Diğer grup diüretiklerle beraber kullanılır.

Henle Kıvrımında Etkili Diüretikler

Furosemid, bumetanid, torsemid ve azosemid, etakrinik asid bu gruba dahildir. Henlenin kalın çıkan kolunda Na, K, Cl reabsorpsiyonunu inhibe ederler, distal nefronda ise potasyum sekresyonunu artırır. Aynı zamanda kalsiyum ve magnesium reabsorpsiyonunu da azaltırlar. Kalp yetmezliği ve nefrotik sendromda tercih edilen diüretiklerdir. Filtre edilen sodyumun %25'lik kısmının henlenin kalın çıkan kolundan absorbe edildiği düşünülürse etkilerinin neden iyi olduğu anlaşılır^{1,26,27}.

Bumetanid ve torsemidin biyoyararlanımı %80-100 arasında iken furosemidinki %10-100 arasında değişmektedir^{28,29}. Torsemidin biyoyararlanımı kalp yetmezliği, siroz ve böbrek yetmezliğinde %90 dan fazladır. Yarılanma ömrü kısa olduğundan sık aralıklarla verilmeli. Kıvrım diüretiklerin doz cevap eğrisi lineer olduğundan infüzyondan ziyade bölünmüş puşe doz miktarını artırmak diüretik etkiyi artırır. Diüretik etki sonucu prerenal azotemi gelişebilir. Akut kalp yetmezliğinde furosemidin bolus veya infüzyon ile verilmesinin idrar miktarı ve kreatininde artma açısından farkı olup olmadığını inceleyen çalışmalarda bir fark

saptanmadığını gösteren çalışmaların yanında, infüzyon tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında bozulmanın, hastanede kalış süresinin daha fazla olduğunu gösteren yayınlar da var³⁰⁻³². Kalp yetmezliği olmayan kronik böbrek hastalarında furosemidin infüzyonu daha iyi diüretik etki sağlamaktadır²⁹.

Nefrotik sendroma bağlı ödemde de tercih edilen diüretikler kıvrım DÜ' leridir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta nefrotik sendromlu hastaların glomerüler filtrasyon hızları normal bile olsa diüretiğe direnç göstermeleridir¹. Çünkü, kıvrım diüretikleri etki etmek için renal tübüle ulaşmalı, nefrotik sendromlu hastalarda hipoalbuminemi olduğundan peritübüler geçiş azdır. Peritübüler geçiş olsa bile idrardaki proteine %70 oranında bağlı olduğundan etkisi de az olacaktır³³. Daha sonra yapılan bir çalışmada ise proteine bağlanmanın furosemide cevabı etkilemediği gösterilmiştir³⁴.

Böbrek fonksiyonları normal olan bir hastada intravenöz olarak uygulanan 10 mg furosemid ile diürez başlar ve maksimum etki 40 mg ile görülür. Ama böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve sirozda efektif doz daha yüksektir. Hafif ödem günde iki defa verilen oral DÜ ile ödem kontrol altına alınabilir. Ciddi ödemi olanlarda ise gastrointestinal sistemdeki ödem nedeniyle ilaç emilimi de yeterli olamayacağından intravenöz bolüs veya infüzyon ile ödem tedavi edilir¹. Ayrıca, diüretik direncini azaltmak için nefronun farklı segmentlerine etki eden diüretikler bir arada kullanılabilir.

Distal Kıvrımlı Tübüle Etki Eden Diüretikler

Bu grup tiazidlerden oluşur. Filtre olan sodyum ve klorun %5 i buradan emildiğinden diüretik etkinliği kıvrım diüretiklerinden daha düşüktür. Tiazidler yarılanma ömrü uzun Diüretiklerdir ve günde bir veya iki defa kullanılabilir. Metazon ve indapamid hariç diğerleri glomerüler filtrasyon hızı 30-40 ml/dak'nın altında olan hastalarda etkili değildir. Etkili bir diürez için furosemid ile beraber kullanılırlar^{1,27,29}.

Toplayıcı Kanallara Etkili Diüretikler

Amilorid ve triamteren epitelyal sodyum kanallarını bloke ederken; spironolakton ve eplerenon ise aldosteron antagonistleridir. Toplayıcı kanallar filtre olan sodyumun sadece %3 ünün emiliminden sorumlu oldukları için diüretik etkileri zayıftır ve sıklıkla hipokalemi den kaçınmak ve diürezi artırmak için diğer DÜ ile beraber kullanılırlar. Potasyum tutucu etkilerinden dolayı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler ve steroid olmayan anti inflamatuvarla ile beraber kullanırken

dikkatli olmak gereklidir. Özellikle sirozda görülen ödemde kullanılır böylece hem diürez artırılır hem de hepatik komaya neden olabilecek hipokalemiden kaçınılır ¹.

Sonuç

Ödem, birçok hastalığa sekonder olarak gelişen interstisyel sıvı artışına bağlı bir bulgudur. İntravasküler sıvı hemodinamiklerinden sorumlu starling kuvvetlerindeki değişiklikler sonucu gelişir. Kalp yetmezliğinde hidrostatik basınç artışı, nefrotik sendromda proteinüriye sekonder onkotik basınçta azalma, sirozda ise hem albümin sentezinde azalma sonucu onkotik basınçta düşme hem de intrasinüzoidal basınç artışı sonucu hidrostatik basınçta artış olur. Farklı nedenleri olsa da nihai etki EAKV' nün azalması sonucu böbreklerden su ve sodyum retansiyonudur. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene genellikle tanı koymak için yeterlidir. Bazen sadece kullanılan bir ilacı değiştirmek sorunu çözmeye yeter. Kontrollü sodyum ve sıvı kısıtlaması, yeterli yanıt alınmazsa diüretik kullanımı ile tedavi edilir.

Kaynaklar

1. Elhassan EA, Schrier RW, Disorder of extracellular Volume. In. Comprehensive Clinical Nephrology, 4th ed (Eds J Floege, RJ Johnson, J Feehally):85-99. St Louis, Missouri, Elsevier, 2010.
2. Taylor AE. Capillary fluid filtration. Starling forces and lymph flow. Circ Res. 1981;49:557-75.
3. Scallan J, Huxley VH, Korthuis RJ. Capillary Fluid Exchange: Regulation, Functions, and Pathology. San Rafael (CA), Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
4. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. Nephron. 1985;40:391-5.
5. Bhavé G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol. 2011;22:2166-81.
6. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res. 2010;87:198-210.
7. Sterns RH. Pathophysiology and etiology of edema in adults. UpToDate. Erişim tarihi: 20 mayıs 2015; Available from http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-edema-in-adults?source=search_result&search=edema+adult&selectedTitle=3~150
8. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. Ann Intern Med. 1990;113:155-9.
9. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999;341:577-85.

10. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1997;17:175-89.
11. Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int.* 2002;62:1379-84.
12. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4:479-82.
13. Noll G, Lüscher TF. Comparative pharmacological properties among calcium channel blockers: T-channel versus L-channel blockade. *Cardiology.* 1998;89:10-5.
14. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med.* 2005;11:861-6.
15. Pechère-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens.* 2004;17:994-1001.
16. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
17. Streeten DH. Idiopathic edema: pathogenesis, clinical features, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24:531-47.
18. Streeten DH. Idiopathic edema. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1997;6:203-6.
19. Blankfield RP, Finkelhor RS, Alexander JJ, Flocke SA, Maiocco J, Goodwin M, et al. Etiology and diagnosis of bilateral leg edema in primary care. *Am J Med.* 1998;105:192-7.
20. Gorman WP, Davis KR, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Swollen lower limb-1: general assessment and deep vein thrombosis. *BMJ.* 2000;320:1453-6.
21. Yale SH, Mazza JJ. Approach to diagnosing lower extremity edema. *Compr Ther.* 2001;27:242-52.
22. Padberg F Jr, Cerveira JJ, Lal BK, Pappas PJ, Varma S, Hobson RW 2nd. Does severe venous insufficiency have a different etiology in the morbidly obese? is it venous? *J Vasc Surg.* 2003;37:79-85.
23. Buggy J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J.* 2015;169:323-33.
24. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Beltrami M, Castillo GD, Nuti R. Loop diuretics strategies in acute heart failure: from clinical trials to practical application. *Curr Drug Targets.* 2015;PMID:25892312
25. De Vecchis R, Ciccarelli A, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, Pucciarelli A et al. In chronic heart failure with marked fluid retention, the i.v. high doses of loop diuretic are a predictor of aggravated renal dysfunction, especially in the set of heart failure with normal or only mildly impaired left ventricular systolic function. *Minerva Cardioangiol.* 2011;59:543-54.
26. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:5-13.

27. Brater DC Mechanism of action of diuretics. UpToDate. Erişim tarihi: 20 Mayıs 2015. Available from http://www.uptodate.com/contents/mechanism-of-action-of-diuretics?source=search_result&search=diuretics&selectedTitle=1~150
28. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2145-53.
29. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens.* 2011;13:639-43.
30. Allen LA, Turer AT, Dewald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105:1794-7.
31. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
32. Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, Martini G, Franci B, Campagna MS et al. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. *Crit Care.* 2014;18:R134.
33. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Intratubular albumin blunts the response to furosemide: a mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;252:1097-101.
34. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1100-5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Rüya Özelsancak
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji
Kliniği
Adana-Turkey.
e-mail: rusancak@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 02.06.2015**Kabul tarihi/Accepted:** 04.07.2015