Böbrek Hastalıklarında Diüretik Kullanımı

Use of Diuretics in Renal Diseases

Sultan ÖZKURT[a]

[a]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD,
Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Sultan ÖZKURT
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD,
Eskişehir, Türkiye
dr.s.guvenir hotmail.com

ÖZET Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve nefrotik sendromda (NS) diüretik direnci sık görülmektedir. KBH'da; glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma, proksimal tübüllerde bazal fraksiyone sodyum geri emiliminde azalma, üremik ortamda organik anyonların artışı diüretik direncine neden olan mekanizmalardır. NS'da; hipoalbuminemiye bağlı olarak ilacın dağılım hacminin artması ve böbreğe daha az ilaç iletilmesi, tübüler lümene filtrelenmiş ilacın filtrelenmiş albümin ile bağlanması nedeniyle daha yüksek dozlarda loop diüretiklerine ihtiyaç olmaktadır. Loop diüretiğine cevap vermeyen hastalarda nefronun çeşitli bölgelerinde sodyum emilimini engellemek için tedaviye tiyazid diüretiği eklenebilir. Nefrotik idrardaki plazmin, epitelyal sodyum kanalını (ENaC) aktive ederek diüretik direncine katkıda bulunabilir. Amilorid, ENaC'ı bloke eder ve NS'de ödem/hipertansiyon yönetimi için faydalı bir ek tedavi olabilir. Son zamanlarda diüretiğe dirençli nefrotik ödemi olan hastalarda pendrin inhibitörü asetazolamidin, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanımının daha etkin diürez yaptığı belirtilmektedir. Plazma albümin konsantrasyonu 2 gr/dl'nin altındaki ve ciddi hipervolemik hastalarda loop diüretiği albümin ile birlikte verilebilir ancak bu tedavinin etkinliği gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, kronik; diüretikler; nefrotik sendrom

ABSTRACT Diuretic resistance is common in chronic kidney disease (CKD) and nephrotic syndrome (NS). In CKD; decrease in glomerular filtration rate (GFR), decrease in basal fractionated sodium reabsorption in proximal tubules, increase in organic anions in the uremic milieu are the mechanisms that cause diuretic resistance. In NS; higher doses of loop diuretics are needed because the volume of distribution of the drug increases due to hypoalbuminemia and less drug is delivered to the kidney, and because the filtered drug binds to the tubular lumen with filtered albumin. In patients who do not respond to loop diuretics, a thiazide diuretic can be added to the treatment to prevent sodium absorption in various parts of the nephron. Plasmin in nephrotic urine may contribute to diuretic resistance by activating the epithelial sodium channel (ENaC). Amiloride blocks ENaC and may be a useful adjunct therapy for the management of edema/hypertension in NS. Recently, it has been reported that the use of the pendrin inhibitor acetazolamide with hydrochlorothiazide causes more effective diuresis in patients with diuretic-resistant nephrotic edema. In severely hypervolemic patients with a plasma albumin concentration below 2 g/dl, loop diuretics can be given together with albumin, but the effectiveness of this treatment has not been demonstrated.

Keywords: Renal insufficiency, chronic; diuretics; nephrotic syndrome

NEFROTİK SENDROMDA DİÜRETİK KULLANIMI

Ödem, nefrotik sendromlu hastalarda yaygın bir klinik semptomdur. Yetişkinlerde nefrotik sendrom, proteinüri (>3.5 gr/gün), hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterizedir.

Ödemin başlangıç tedavisi sodyum kısıtlaması (1.5-2 gr/gün veya 60-90 mmol/gün sodyum) ve diüretik tedavisidir.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Özkurt S. Böbrek hastalıklarında diüretik kullanımı. Yalçın AU, editör. Diüretikler ve Klinik Kullanımları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.17-23.

YETERSİZ DOLUMA KARŞI AŞIRI DOLUM TEORİSİ

Nefrotik sendromlu hastalarda ödem gelişiminden iki ana faktörün sorumlu olduğu düşünülmüştür ve bu faktörlerin her ikisinin de değişken derecede ödeme katkıda bulunduğu varsayılmaktadır, bu hipotezlerden ilki doğrudan böbrek hastalığı tarafından indüklenen birincil sodyum tutulması (taşma (over fill) hipotezi) diğeri ise hipoalbüminemiye bağlı düşük plazma onkotik basıncının, sıvının vasküler boşluktan interstisyuma hareketini teşvik ederek, vasküler alanda yetersiz dolmaya ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna yol açtığı sekonder sodyum retansiyonudur (under fill (yetersiz dolum) hipotezi).[1,2]

Bu mekanizmalar arasında ayrım yapmanın klinik önemi, hastanın diüretik tedavisini tolere edebilme yeteneği ile ilgilidir. Diüretikler renal sodyum retansiyonu olan hastalarda iyi tolere edilir, ancak yetersiz dolum birincil mekanizma ise, klinik olarak serum kreatinin düzeyinde bir yükselme ile kanıtlandığı gibi kötüleşen hipovolemiye yol açabilir. Ancak çoğu hasta en azından başlangıçta diüretik tedavisini tolere eder.

Arteriyel yetersiz dolum teorisi, plazma ve interstisyum arasındaki sıvı alışverişinin her bölmedeki hidrostatik ve onkotik basınçlar tarafından belirlendiğini belirten Starling yasasından tahmin edilmiştir. Buna göre, hipoalbüminemi tarafından indüklenen plazma onkotik basıncındaki bir azalma, sıvının vasküler boşluktan interstisyuma hareketini destekleyecek ve arteriyel yetersiz dolmaya neden olacaktır. Bununla birlikte, sıvıyı vasküler boşluk içinde tutmak için hareket eden tek başına plazma onkotik basıncı değil, transkapiller onkotik basınç gradyanıdır (plazma eksi interstisyum). İnsanlarda normal interstisyel onkotik basınç, kısmen kapiller duvar boyunca filtrelenen küçük miktarda albüminin bir kısmının birikmesi nedeniyle 10-15 mm/Hg'dir (plazmadaki yaklaşık 26 mm/Hg'dır). Bu ayrım önemlidir, çünkü nefrotik sendromda plazma onkotik basıncındaki kademeli düşüş, interstisyel onkotik basınçtaki paralel bir düşüşle ilişkilidir, bu, transkapiller onkotik basınç gradyanındaki değişikliği en aza indirir ve bu nedenle vasküler boşluktan sıvı hareketini en aza indirir ve plazma hacminin nispi korunması ile sonuçlanır.[3,4] Hipoalbümineminin interstisyuma daha az albümin girişi ile ilişkili olması, vasküler boşluktan interstisyuma hareket eden sıvının seyreltme yoluyla interstisyel albümin konsantrasyonunu düşürmesi ve albüminin uzaklaştırılmasına neden olan artmış lenfatik akış gibi faktörler de bu koruyucu mekanizmaya katkıda bulunur.[4,5]

Sonuç olarak, nefrotik sendromlu hastalarda transkapiller onkotik basınç gradyanında genellikle çok az değişiklik vardır ve bu nedenle hipoalbüminemi şiddetli olmadıkça plazma hacminin azalmasına çok az eğilim vardır.[6] Benzer şekilde, nefrotik sendromlu hastalarda ödemin giderilmesi için diüretik tedavisinden sonra, aşırı diürez olmadığı sürece plazma hacmi tipik olarak korunur.[7]

Birincil renal sodyum retansiyonu, yetersiz dolumun aksine hacim genişlemesine yol açtığından, aşırı dolum hipotezi olarak adlandırılmıştır. Tek taraflı nefrotik sendromlu veya glomerülonefritli deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, bu bozukluklarda birincil sodyum tutulmasının, atrial natriüretik peptid (ANP) ve ilgili renal hormon ürodilantinin de etki yeri olan toplayıcı tübüllerde artan sodyum reabsorpsiyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir.[8,9] Nefrotik sendromda tübüler fonksiyonda sodyum geri emilimini artırabilecek birkaç farklı anormallik tanımlanmıştır, ilki, Na-K-ATPase pompasının kortikal toplayıcı tübülde artmış aktivitesi vardır.[10] Bu pompa, geri emilen sodyumu hücreden peritübüler kapiller damara pompalayarak aktif sodyum taşınması için enerji sağlar. İkincisi, hem deneysel hem de insan çalışmaları, nefrotik sendromda atriyal natriüretik peptit ve ürodilatine göreceli direnci belgelemiştir.[1,11,12] Üçüncüsü nefrotik idrardaki plazmin epitel sodyum kanalını (ENaC) aktive ederek sodyum tutulmasına katkıda bulunabilir.[13,14] Nefrozu olan sıçanlar ENaC inhibitörü amilorid ile tedavi edildiğinde, sodyum retansiyonu azaltılmıştır.[15] Dirençli nefrotik ödemli hastalarda ENaC inhibitörlerinin etkinliğine ilişkin vaka raporları da tanımlanmıştır.[16,17]

Renal sodyum tutulmasına olası bir başka katkı da, proksimal sodyum yeniden emiliminin büyük bir kısmına aracılık eden sodyum-hidrojen değiştiricinin (NHE3) artan aktivitesi yoluyla artan proksimal tübüler yeniden emilimdir.[18] Bununla birlikte, proksimal sodyum reabsorpsiyonu artmış olsa bile, yukarıda tek taraflı nefrotik sendrom modelinde belirtildiği gibi, nefrotik ve nefrotik olmayan böbreklerde uç distal tübüle iletim aynı göründüğünden, sodyum tutulmasına katkıda bulunmayabilir.[17]

Sonuç olarak hipoalbüminemiye bağlı eksik dolumun ve primer renal sodyum tutulumuna bağlı aşırı dolumun nispi öneminin hastalar arasında ve belki de aynı hastada farklı zamanlarda değişmesi muhtemel görünmektedir.[12]

Nefrotik sendromlu hastalar, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal olsa bile sıklıkla diüretik dirençlidir. Loop diüretikleri nefrotik ödem tedavisinde birinci basamak ilaç olarak kabul edilir ve genellikle günde iki kez uygulama tercih edilir. Diüretikler yüksek oranda proteine bağlı halde bulunur. Bu durum, diüretiği vasküler boşlukla sınırlar, böylece diüretiğin böbreğe verilme hızını en üst düzeye çıkarır. Protein bağlanma derecesi hipoalbüminemi ile azalır, bu da ekstravasküler dağılım alanının daha büyük

olmasına ve böbreğe daha yavaş bir diüretik iletim hızına neden olarak ilaçların henle kulpuna iletiminin azalmasına neden olur.[19,20] Ayrıca tübüler lümene filtrelenmiş ilacın filtrelenmiş albümin ile bağlanması nedeniyle tipik olarak daha yüksek dozlarda loop diüretikleri gerekir. Bununla birlikte, tekrarlayan furosemid uygulaması, mekanizmaları iyi bilinmeyen kısa vadeli (frenleme fenomeni, akut diüretik direnci) ve uzun vadeli (telafi edici tübüler sodyum emilimi, kronik diüretik direnci) adaptasyonları indükleyebilir. Tablo 1'de nefrotik sendromda loop diüretiklerine azalmış yanıtın başlıca nedenleri görülmektedir.

Net etki, etkili diüretik dozunun, diğer ödemli bozukluklarla karşılaştırıldığında nefrotik sendromlu hastalarda genellikle daha yüksek olmasıdır. Örnek olarak, glomerüler filtrasyon hızı nispeten normal olan kalp yetmezliği veya sirozu olan ödemli hastalarda maksimum intravenöz furosemid dozu 40-80 mg'dır, ancak nefrotik sendromlu ve nispeten normal GFR'li hastalarda 80-120 mg kadar yüksek olabilir.[12]

Yeterli yanıt vermeyen hastalarda, bir loop diüretiğinin tiyazid benzeri bir diüretik (hidroklorotiyazid, metolazon, klortalidon) ile birleştirilmesi, nefronun çeşitli bölgelerinde sodyum emilimini bloke ederek diüretik direncin üstesinden gelmek için etkili bir oral rejim olabilir.

Hayvan çalışmaları, distal nefronda birbirine yakın konumlanmış olan sodyum/klorür kotransporter (NCC) ve pendrinin bazal koşullar altında diğerinin kaybını telafi ettiği ve böylece her birinin tuzun yeniden emilmesinde oynadığı rolü maskelediğini göstermiştir. Bu amaca yönelik olarak, pendrin ve NCC çift nakavt fareler üretilmiş; bu fareler, temel koşullar altında hacim azalması ve prerenal yetmezlik ile birlikte önemli miktarda tuz ve sıvı israfı göstermiştir.[21] Asetazolamid tarafından karbonik anhidraz inhibisyonunun pendrini down regüle ettiği ve bu nedenle distal nefronda NCC'yi tek ana tuz emici taşıyıcı olarak bıraktığı ileri sürülmüştür. Bu hipotezden yola çıkarak, 6 gün boyunca asetazolamid ile ön tedavi görmüş sıçanların ilave 4 gün boyunca setazolamid artı hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavisi asetazolamid ile tedavi edilen hayvanlara kıyasla idrar çıkışını 2 kattan fazla arttırdığı gösterilmiştir.[22]

Diüretiğe dirençli nefrotik ödemi olan hastalarda yakın zamanda yapılan küçük bir randomize çalışmada, asetazolamid ve hidroklorotiyazidin ardından furosemidin kullanımının, furosemid ve hidroklorotiyazidin ardından furosemid kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir.[23]

Nefrotik idrardaki plazmin, epitelyal sodyum kanalını aktive ederek potansiyel olarak diüretik direncine katkıda bulunabilir. Amilorid, ENaC'ı bloke eder ve NS'de ödem/hipertansiyon yönetimi için potansiyel olarak faydalı bir ek tedavi olabilir.[24]

NCC knock out faralerde ENaC'ın tuzun yeniden emilmesinde önemli rol oynadığı, ENaC'ın, asetazolamid tedavisi ile up regüle edildiği ve bunun amilorid tarafından inhibisyonunun, NCC knock out ve wild tip farelerde önemli diüreze neden olduğu gösterilmiş, hidroklorotiyazid ile NCC inhibisyonu durumunda asetazolamid ve amilorid kombinasyonunun güçlü bir diüretik rejim olacağı ileri sürülmüştür.[25]

Diüretiklerin gastrointestinal absorpsiyonu, barsak duvarı ödemi nedeniyle şiddetli NS'de belirsiz olabilir ve etkili bir diürezi provoke etmek için intravenöz loop diüretikleri (bolus enjeksiyon veya infüzyonla) gerekli olabilir.

İntravenöz diüretik dirençli hipoalbüminemili hastalarda intravasküler hacmi, diürezi ve natriürezi iyileştirmek için intravenöz diüretik tedavisine intravenöz albümin eklenebilir. İntravenöz furosemid ile intravenöz (tuzdan fakir) albüminin çeşitli çalışmaları, kombinasyon tedavisinden geçici klinik fayda göstermiştir. Seçim kriterlerindeki, deneysel tasarımdaki ve klinik sonlanım noktalarındaki farklılıklar göz önüne alındığında, albümin ve furosemid

TABLO 1: Nefrotik sendromda loop diüretiklerine azalmış yanıtın başlıca sebepleri.

Azalmış yanıtın nedeni	Mekanizma
Böbreğe azalan diüretik iletimi	Azalan serum albümin konsantrasyonunun dağılım hacmini artırması ve renal diüretik iletiminin azalması
Diüretiğin tübüler sekresyonunda azalma	Azalmış serum albümin konsantrasyonunun proksimal sekresyonu sınırlaması
Tübüler NaCl geri emiliminin azaltılmış blokajı	Serbest ilacın filtrelenmiş albümine bağlanması
Distal nefron segmentlerinde yeniden emilimin adaptif olarak artması	Distal tübüllerin fonksiyonel adaptasyonu
Toplama kanallarında artmış yeniden emilim	Atrial natriüretik peptid direnci

kullanımına ilişkin kesin bir öneri oluşturulmamıştır.[26] Tek başına veya diüretik kombinasyonları halinde maksimum intravenöz diüretik dozuna yanıt vermeyen diüretiğe dirençli hastalarda intravenöz albümini düşünmek mantıklı olabilir. Yakın tarihli, 422 katılımcının dahil edildiği 13 çalışmanın bir metaanalizinde furosemidin albüminle birlikte uygulanmasının, başlangıç albümin seviyeleri 2.5 g/dl'nin altında olan hastalarda veya daha yüksek albümin infüzyon dozları alan hastalarda (30 gr'dan fazla) veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (GFR 60'ın altında) tek başına furosemid tedavisine kıyasla daha fazla natriürez ve diüreze neden olduğu bildirilmiştir.[27] KDIGO rehberinde, tek başına veya diüretik kombinasyonları ile maksimum intravenöz diüretik tedaviye yanıt vermeyen ve serum albümini <2.0 g/dl (20 g/l) olan diüretik dirençli hastalarda intravenöz albümini düşünmenin mantıklı olabileceği belirtilmektedir. Ancak nefrotik hastalarda uygulanan albüminin çoğunun hızla idrarla atıldığı ve plazma albümin düzeyi üzerindeki herhangi bir etkinin en iyi ihtimalle geçici olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Nadiren, özellikle nefrotik sendroma akut böbrek hasarı eşlik ediyorsa, dirençli ödem için mekanik ultrafiltrasyon ve/veya hemodiyaliz gerekebilir.[26] Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton veya amilorid gibi) kan potasyum düzeylerini normal aralıkta tutmak için faydalıdır ve hipertansiyon veya ödem yönetimi için natriürez açısından tiyazidlere veya döngü diüretiklere ilave etkileri olabilir.[28]

NS'de ödem tedavisinde su kısıtlaması genellikle gerekli değildir, çünkü hastalar sıklıkla intravasküler olarak hacim kaybeder ve yoğun diüretiklerle dehidratasyona daha yatkındır. Ancak hiponatremi gelişen hastalarda su kısıtlaması gerekebilir.[26]

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA DİÜRETİK KULLANIMI

Kronik böbrek hastalığında (KBH) düşük GFH nedeniyle filtre edilmiş NaCl ve sıvı miktarında azalma vardır. NaCl ve sıvı dengesini korumak için, böbrek tübülleri tarafından fraksiyonel yeniden emilim GFH'daki düşüşle orantılı olarak azalır. KBH'da, tübüler fonksiyonda diüretik yanıtı değiştiren belirli segmental değişiklikler vardır. Renal kütlenin azaldığı bir sıçan modelinde kronik böbrek yetmezliğine, NaCl'nin ve proksimal nefron sıvısının geri emiliminin azalması eşlik eder, bu da loop segmentinde, distal tübülde ve toplama kanallarında artan iletim ve yeniden emilime yol açar.[29]

Azalmış renal kütle modeli çalışmaları, Na -taşıyıcı proteinlerin ve Na/K ATPaz'ın proksimal tübüldeki ekspresyonuna karşılık gelen bir azalma olduğunu ancak henlenin çıkan kalın kolu hücrelerinde bumetanide duyarlı yardımcı taşıyıcı (BSC-1) için protein ekspresyonunda ve erken distal tübül hücrelerinde tiyazide duyarlı taşıyıcı (TSC) sayısında rezidüel nefron başına 3-4 katlık nispi bir artış olduğunu göstermektedir. Bu bölgeler, loop ve tiyazid diüretikleri için hedef bölgelerdir. Loop segmentinde nefron başına artan sıvı iletimi ve yeniden emilim oranı ile birlikte hedef taşıyıcıların göreceli olarak korunması, ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda bile loop diüretiklerinin etkinliğinin korunmasında kritik bir faktördür. Bununla birlikte, Metolazon gibi yüksek dozlarda tiyazid diüretikleri oldukça ilerlemiş KBH'da bile bir miktar etkinliğini korusa da, tiyazid diüretikler tek başına kullanıldıklarında orta ila şiddetli derecede KBH'sı (kreatinin klerensi yaklaşık 35 ml/dk'nın altında) olan hastalarda nispeten etkisiz hale gelirler.[30] KBH'lı hastalarda tiyazidlere nispeten azalmış yanıtın nedeni, erken distal tübülün filtrelenmiş Na yükünün sadece %3-5'ini yeniden emiyor olması ve genel fraksiyonel Na yeniden emiliminde keskin bir azalma varlığında, hafif bir diüretik etkiye neden olmasıdır. Ayrıca, belirgin sıvı kaybı, hipotansiyon ve prerenal azotemi olmadığı sürece loop diüretiklerle tedavi sırasında GFH korunurken, KBH hastalarına tek başına verilen tiyazid diüretikler, etkili olması gereken yüksek dozlarda kullanıldığında GFH'da keskin bir düşüşe neden olur.[31] Bunun nedeni, loop diüretiklerin, makula densadaki bir NKCC2 splice varyantı yoluyla sodyum klorür yeniden emilimini bloke ederek tübüloglomerüler fedback yanıtını bloke etmesi ve devam eden diüreze rağmen GFH'yı koruması buna karşılık, tübüloglomerüler fedback yanıtın, tiyazid diüretik etkisinden sonra meydana gelebileceği gibi, hacim azalması sırasında artmasıdır.

Distal tübüle NaCl iletimini ve yeniden emilimini artıran bir loop diüretiği ile birlikte kullanıldığında, yüksek dozlarda tiyazidler, hafif ve orta derecede azotemili hastalarda sıvı kaybını artırmada ve kan basıncını düşürmede etkilidir. Bununla birlikte, bu faydalar, serum kreatinin ve kan üre azotu konsantrasyonlarında keskin bir artış ve yüksek oranda hipokalemi ve elektrolit bozukluklarını beraberinde getirir.[32] Bu nedenlerle, KBH'lı hastalarda tavan doza kadar artan dozlarda loop diüretiklerinin kullanılması ve bazı dirençli hastalar için kombine loop ve tiyazid diüretik tedavisinin tercih edilmesi önerilmektedir.

Uygulanan furosemid dozunun yaklaşık %50'si renal metabolizma yoluyla glukuronide elimine edilir. Çıkan kalın kolda tübüler lümenden NaCl geri emilimini engellemek için yalnızca metabolize edilmemiş ve salgılanan fraksiyon bulunur.[33] Buna karşılık bumetanid ve torsemid karaciğerde metabolize edilir.[33,34] Torsemidin biyoyararlanımı, furosemidden önemli ölçüde daha fazladır ve yakla-

şık 6 saatlik etki süresi, bumetanid veya furosemidden iki ila üç kat daha fazladır.[35] Düzenli diüretik uygulaması sırasında net NaCl ve sıvı kayıpları postdiüretik renal NaCl ve sıvı retansiyonu ile sınırlıdır. Bu nedenle, daha uzun bir etki süresi, torsemid ile daha fazla tuz ve sıvı kaybına neden olabilir, ancak bu, klinik çalışmalarda belirgin olmamıştır.[35-37] KBH'lı hastalarda, bumetanid veya torsemid'den farklı olarak furosemidin eliminasyonu büyük ölçüde gecikir, böylece etkisi uzar ve bu ilaçlara yanıt farklılıkları azalır.[35,38]

KBH'lı hastalarda tübüler lümende diüretiklerin etki bölgelerine verilmesini sınırlayan bir faktör, renal kan akışındaki azalmadır. Bu durum, uygulanan diüretik dozunun böbreğe verilen fraksiyonunu azaltır. Bu nedenle, KBH'lı hastalarda renal kan akışındaki bir azalma, furosemidin hem yanıtını hem de metabolizmasını azaltır.[39] Azalan duyarlılık , dozda bir artış gerektirir. Metabolizmadaki azalma ile birlikte doz artışı, KBH'lı hastalarda furosemid plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar bu hepatik metabolizması bozulmamış bumetanid veya torsemid ile belirgin değildir.[35] Ancak furosemid tedavisi alan hastalarda yüksek plazma düzeylerinde uzun süreli kullanım ototoksisite meydana gelmesine neden olabilir.[40]

Mevcut tüm diüretikler, sadece tübüler lümende etkilidir. Karbonik anhidraz inhibitörleri, tiyazidler ve loop diüretiklerin tümü, plazma albüminine güçlü bir şekilde bağlanır. Böylece çok az diüretik süzülür. Diüretikler tübüler sıvıya hemen hemen yalnızca proksimal tübül tarafından, ağırlıklı olarak S2 segmenti tarafından sekresyonla erişirler. Diüretikler zayıf organik anyonlardır (OA). Para aminohippurat (PAH) gibi diğer zayıf organik anyonlarla peritübüler alımı (up take) paylaşırlar. Üremide biriken ürat içeren organik anyonlarla peritübüler alım ve lümen salgılanması için rekabet vardır ve tübüler lümene diüretik sekresyonunu azaltırlar.[41-43] Metabolik asidoz, proksimal tübül hücrelerinin membran potansiyelini depolarize eder ve bunun OA sekresyonunu azalttığı tahmin edilmektedir.[44] Metabolik alkaloz ise diüretik sekresyonunu kolaylaştırmaktadır.[45] Bu nedenle, organik anyonların ve üratın artan plazma seviyeleri ve KBH'nın karakteristik özelliği olan metabolik asidoz, diüretiklerin proksimal tübül sekresyonunu ve dolayısıyla nefrondaki aktif bölgelerine ulaşmak için tübüler sıvıya verilmesini bozarak KBH'da diüretik direncine katkıda bulunan ikinci bir faktör olabilir.

Loop diüretikler KBH'lı hastalarda ödemi çözmek, hipertansiyonu tedavi etmek, metabolik asidozu düzeltmek ve hiperkalemiyi önlemek amacı ile sıkça kullanılmaktadır. Bu hastalarda ödem olmaksızın ekstraselüler volumde artış meydana gelebilmekte ve bu kendini sadece hipertansiyon olarak gösterebilmektedir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe, tuza duyarlı hipertansiyonu olan hastaların oranında eşlik eden bir artış vardır.[46] Artmış ekstraselüler sıvı hipertansiyon, pulmoner ve kardiyak disfonksiyona neden oluyorsa, tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı gerekebilmektedir.

Diüretikler, NaCl'nin distal iletimini ve terminal nefrondan akışı arttırır, her ikisi de ENaC aktivitesini uyarır ve böylece K ve H'nin distal salgılanmasını uyarır.[47] Diüretikle uyarılan renin salgılanması, bunun sonucunda gelişen hiperaldosteronizm, bu taşıma süreçlerini daha da artırır. Bu nedenle düzenli loop diüretik tedavisi, KBH'lı hastalarda ödem, hipertansiyon, asidoz ve hiperkalemi yönetiminin temel taşıdır. Tablo 2'de KBH'da loop diüretiklerine azalmış yanıtın başlıca nedenleri görülmektedir.

Yukarıda bahsedildiği gibi çok sayıdaki faktör KBH'lı olgularda böbreklerin loop diüretiklere verdiği cevabı bozmaktadır. Bu durum doz artımını gerektirmektedir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması GFH düşüşünün şiddetine göre değişmektedir. Orta dereceli böbrek yetmezliğinde 120 mg, şiddetli böbrek yetmezliğinde 200 mg'a kadar ıv furosemid doz artımı gerekebilmektedir.[48]

Tablo 3'te KBH ve NS'da loop diüretiklerinin başlangıç ve tavsiye edilen maksimum dozları belirtilmektedir.

Proteinürik kronik böbrek hastalığı olan hemen hemen tüm hastalara, altta yatan hastalık için uygun tedaviye ek olarak, böbrek fonksiyonunun ilerleyici kaybını yavaşlatmak amacıyla bir ACE inhibitörü veya bir ARB verilir. Diüretiğe dirençli hastalarda bu tür bir tedavinin olası bir ek yararı, plazma albümin konsantrasyonunu ve diüretiklere yanıtı artırabilen daha düşük derecede albüminüridir. Minimal değişiklik hastalığı bu yaklaşımın önemli bir istisnasıdır, çünkü remisyon genellikle glukokortikoid tedavisi ile indüklenebilir.[48]

TABLO 2: Kronik böbrek hastalığında loop diüretiklerine azalmış yanıtın başlıca sebepleri.

Azalmış yanıtın nedeni	Mekanizma
Böbreğe diüretik iletiminde azalma	Renal kan akımında azalma
Proksimal tübül diüretik sekresyonunun azalması	Organik anyon taşıyıcılar tarafından diüretiklerin bazolateral alımı için ürat ve organik anyonlarla rekabet
	Asidozun diüretik sekresyonunu bozması
	Diüretiklerin organik anyon taşıyıcılar tarafından tübüler sekresyonunun ilaçlarla rekabeti
Distal tubullerde artmış NaCl yeniden emilimi	Artmış distal tübül sıvısı ve NaCl iletimi
	Artmış thiazide-sensitive cotransporter ekspresyonu

TABLO 3: Loop diüretiklerinin başlangıç ve tavsiye edilen maksimum dozları (mg).

	Başlangıç dozu (oral veya iv)			Tavsiye edilen maksimum günlük doz					
	Furosemid	Bumetanid	Torsemid	Furosemid		Bumetanid		Torsemid	
				IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral
Kronik böbrek hastalığı									
Orta (GFR 20-50 ml/dk	§	§	§	120	240	3	3	50	50
Şiddetli (GFR<20 ml/dk)				200	400	10	10	100	100
Nefrotik sendrom	40-80	1-2	10	120		3		50	

§ Kronik böbrek hastalığı olan hastalar için başlangıç diüretik dozları, hastalığın evresine bağlıdır ancak genellikle kalp yetmezliği veya sirozu olan hastalara verilen dozlardan daha yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial peptide system. Am J Kidney Dis. 1993;22:355-66.
2. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. Kidney Int. 1994;45:266-81.
3. Noddeland H, Riisnes SM, Fadnes HO. Interstitial fluid colloid osmotic and hydrostatic pressures in subcutaneous tissue of patients with nephrotic syndrome. Scand J Clin Lab Invest. 1982;42:139-46.
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. Aukland K, Nicolaysen G. Interstitial fluid volume: local regulatory mechanisms. Physiol Rev. 1981;61:556-643.
6. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Functional relationships in the nephrotic syndrome. Kidney Int. 1984;26:324-30.
7. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ. Preservation of blood volume during edema removal in nephrotic subjects. Kidney Int. 1985;28:652-7.
8. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. J Clin Invest. 1983;71:91-103.
9. Buerkert J, Martin DR, Trigg D, Simon EE. Sodium handling by deep nephrons and the terminal collecting duct in glomerulonephritis. Kidney Int. 1991;39:850-7.
10. Féraille E, Vogt B, Rousselot M, Barlet-Bas C, Cheval L, Doucet A, et al. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. J Clin Invest. 1993;91:1295-300.
11. Valentin JP, Ying WZ, Sechi LA, Ling KT, Qiu C, Couser WG, et al. Phosphodiesterase inhibitors correct resistance to natriuretic peptides in rats with Heymann Nephritis. J Am Soc Nephrol. 1996;7:582-93.
12. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. Lancet. 1995;346:148-52.
13. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. J Am Soc Nephrol. 2009;20:299-310.
14. Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H, Tofovic SP, Hughey RP, Kleyman TR. Plasmin activates epithelial Na+ channels by cleaving the gamma subunit. J Biol Chem. 2008;283:36586-91.
15. Stæhr M, Buhl KB, Andersen RF, Svenningsen P, Nielsen F, Hinrichs GR, et al. Aberrant glomerular filtration of urokinase-type plasminogen activator in nephrotic syndrome leads to amiloride-sensitive plasminogen activation in urine. Am J Physiol Renal Physiol. 2015;309:F235-41.
16. Yamaguchi E, Yoshikawa K, Nakaya I, Kato K, Miyasato Y, Nakagawa T, et al. Liddle's-like syndrome associated with nephrotic syndrome secondary to membranous nephropathy: the first case report. BMC Nephrol. 2018;19:122.
17. Hinrichs GR, Mortensen LA, Jensen BL, Bistrup C. Amiloride resolves resistant edema and hypertension in a patient with nephrotic syndrome; a case report. Physiol Rep. 2018;19(1):122.
18. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, Le Hir M, Kaissling B, Ambühl PM. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2199-206.

19. Smith DE, Hyneck ML, Berardi RR, Port FK. Urinary protein binding, kinetics, and dynamics of furosemide in nephrotic patients. J Pharm Sci. 1985;74:603-7.
20. Keller E, Hoppe-Seyler G, Schollmeyer P. Disposition and diuretic effect of furosemide in the nephrotic syndrome. Clin Pharmacol Ther. 1982;32:442-9.
21. Soleimani M, Barone S, Xu J, Shull GE, Siddiqui F, Zahedi K, et al. Double knockout of pendrin and Na-Cl cotransporter (NCC) causes severe salt wasting, volume depletion, and renal failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(33):13368-73.
22. Zahedi K, Barone S, Xu J, Soleimani M. Potentiation of the effect of thiazide derivatives by carbonic anhydrase inhibitors: molecular mechanisms and potential clinical implications. PLoS One. 2013;8(11):e79327.
23. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM. Acetazolamide and hydrochlorothiazide followed by furosemide versus furosemide and hydrochlorothiazide followed by furosemide for the treatment of adults with nephrotic edema: a randomized trial. Am J Kidney Dis. 2017;69(3):420-7.
24. Patel-Chamberlin M, Kia MV, Xu J, Barone S, Zahedi K, Soleimani M. the role of epithelial sodium channel ENaC and the apical Cl-/HCO3- Exchanger pendrin in compensatory salt reabsorption in the setting of Na-Cl cotransporter (NCC) inactivation. PLoS One. 2016;11(3):e0150918.
25. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. Cells. 2015;4(4):622-30.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276.
27. Lee TH, Kuo G, Chang CH, Huang YT, Yen CL, Lee CC, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: an updated systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(12):e0260312.
28. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:605-21.
29. Buerkert J, Martin D, Prasad J, Chambless S, Klahr S. Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass. Am J Physiol. 1979;236(5):454-64.
30. Dargie HJ, Allison ME, Kennedy AC, Gray MJ. High dosage metolazone in chronic renal failure. Br Med J. 1972;4:196-8.
31. Lowenthal DT, Dickerman D. The use of diuretics in varying degrees of renal impairment: an overview. Clin Exp Hypertens. 1983;5(2):297-307.
32. Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. Am J Med. 1982;72:929-38.
33. Brater DC. Disposition and response to bumetanide and furosemide. Am J Cardiol. 1986;57:20-5.
34. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther. 1987;42:187-92.
35. Blose JS, Adams Jr KF, Patterson JH. Torsemide: a pyridinesulfonylurea loop diuretic. Ann Pharmacother. 1995;29:396-402.
36. Dunn CJ, Fitton A, Brogden R. Torasemide: an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1995;49:121-42.
37. Brunner G, Von Bergmann K, Ha¨cker W, Von Mo¨llendorff E. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydropically decompensated cirrhosis of the liver. Arzneim-Forsch Drug Res. 1998;38:176-9.
38. Swan SK, Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics and their use in chronic renal insufficiency. J Nephrol. 1993;6:118-23.
39. Rose HJ, O'Malley K, Pruitt AW. Depression of renal clearance of furosemide in man by azotemia. Clin Pharmacol Ther 1976;21:141-5.
40. Humes HD. Insights into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity. Ann NY Acad Sci. 1999;884:15-8.
41. Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, Kanai Y, Endou H. Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. J Biol Chem. 1997;272:18526-9.
42. Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Interaction and transport of thizide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295:261-5.
43. Krick W, Wolff NA, Burckhardt G. Voltage-driven p-aminohippurate, chloride, and urate transport in porcine renal brush-border membrane vesicles. Pflugers Arch. 2000;441:125-32.
44. Cemerikic D, Wilcox CS, Giebisch G. Intracellular potential and K activity in rat kidney proximal tubular cells in acidosis and K+ depletion. J Membr Biol. 1982;69:159-65.
45. Loon NR, Wilcox CS. Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. Clin Sci. 1998;94:287-92.
46. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Geyskes GG, Dorhout Mees EJ. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. Hypertens. 1982;4:190-7.
47. Satlin LM, Sheng S, Woda CB, Kleyman TR. Epithelial Na+ channels are regulated by flow. Am J Physiol. 2001;280:1010-8.
48. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13(3):798-805.