

## KARDİYORENAL SENDROM

### KARDİYORENAL SENDROM

Enbiya AKSAKAL<sup>1</sup>, Hakan DUMAN<sup>1</sup>, Mustafa KELEŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum.

#### Özet

Kalp ve böbrek arasındaki etkileşim kardiyorenal aks tarafından düzenlenmektedir. Kardiyorenal sendrom bir organın akut veya kronik fonksiyonel bozukluğu aracılığı ile diğer organda akut veya kronik disfonksiyonu tetiklediği kalp ve böbreğin patofizyolojik bir bozukluğu olarak tanımlanabilir. Kardiyorenal sendrom beş alt gruba ayrılır. Bu derlemenin amacı güncel tanımlar ve bu patofizyolojik bozuklukta yer alan mekanizmaları tartışmaktır. (Anatol J Clin Investig 2011;5(4):197-200).

**Anahtar Sözcükler:** Kalp, Böbrek, Kardiyorenal sendrom

#### Abstract

The interaction between the heart and the kidney is modulated by the cardiorenal axis. Cardiorenal syndrome can be defined as a pathophysiologic disorder of the heart and kidneys whereby acute or chronic functional impairment of one organ may induce acute or chronic dysfunction of the other. Cardiorenal syndrome is divided into five subtypes. The purpose of this review is to discuss the current definitions and mechanisms involved in this pathophysiological disorder. (Anatol J Clin Investig 2011;5(4):197-200).

**Key Words:** Heart, Kidney, Cardiorenal Syndrome

#### Giriş

Renal fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinin ilerleyici bir komplikasyonu olarak, hastaların klinik durumunun bozulmasına ve tedavide değişikliklere yol açabilir. Kardiyorenal sendrom (KRS) ya da kardiyak ve renal disfonksiyon kombinasyonu sık görülmesine ve gelişen tanımlamasına rağmen altta yatan patofizyolojisi tam anlaşılammış ve uygun tedavi yönteminde uzlaşma sağlanamamıştır [1]. KRS genellikle kalp veya böbreğin akut ya da kronik disfonksiyonunun diğer organın akut yada kronik disfonksiyonuna neden olabildiği bir bozukluk olarak tanımlanabilir [2]. Böbrek ya da kalbin primer bozuklukları diğerinin sekonder olarak bozulmasıyla sonuçlanır [3]. Buna rağmen genel tanımlama olarak kalp yetersizliğine ikincil gelişen renal yetersizlik ile karakterizedir [4]. Yakın zamanda temel ve klinik bilimdeki ilerlemelerle kalp ve böbrek etkileşimi daha iyi anlaşılmmıştır ve bazı tedavilerle kalp ve böbrek hasarı azaltılabilir ve hatta önlenbilir [5]. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak KRS tanımı, alt tipleri, kliniği, tanı ve tedavisi ortaya konulmuştur [6-7].

#### Tip1 KRS (Akut KRS)

Hızlı bozulan kardiyak fonksiyonların akut böbrek hasarına yol açması ile karakterizedir. Akut kalp yetersizliği (AKY) hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomlarda hızlı bir değişiklik gösteren ve acil

tedavi gerektiren kalp yetersizliği olarak tanımlanabilir. Akut kalp yetersizliği ya ilk kez ortaya çıkmış olabilir ya da akut dekompanse kronik kalp yetersizliği (ADKKY) olarak ortaya çıkabilir. AKY ve ADKKY'nin böbrek hasarına yol açma mekanizması komplekstir [4,8]. Her bir mekanizmanın klinik olarak önemi hastadan hastaya (kardiyojenik şok, hipertansif pulmoner ödem v.s.) ve durumdan duruma (infektif endokardite bağlı kapak perforasyonu, akut şiddetli sağ kalp yetmezliği v.s.) değişiklik gösterir. Akut böbrek hasarı, AKY'de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarla kıyaslandığında bozulmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda daha şiddetli olmaktadır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bozuldukça böbrek hasarı daha da kötüleşir [9]. Kardiyojenik şoklu hastaların %70 inden fazlasında böbrek hasarı vardır [10]. Ayrıca ST elevasyonlu miyokart infarktüsünde kapsayan AKY olan hastalarda bozulmuş renal fonksiyonlar 1 yıllık mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür [10,11]. Tip 1 KRS'deki temel klinik sorunlar primer kardiyak disfonksiyon tarafından başlatılan akut böbrek hasarı tanısının konulması ve kalp yetersizliği tedavisinin modifikasyonu ile alakalıdır. İlk önemli klinik prensip AKY veya ADKKY durumlarında akut böbrek hasarı başlangıcının başka bir sebebi olmadığı müddetçe bozuk renal perfüzyonu göstermesidir. Tip 1 KRS gelişiminde

ikinci önemli özellik diüretiklere cevabı azaltabileceğidir. Yüksek dozlarda veya kombinasyon halinde diüretik verilmesi sonucu akut böbrek hasarı artışı ile ilgili kaygılar klinisyenler arasında yaygındır. Geniş çaplı randomize çalışmalar değerlendirildiğinde akut diüretik tedavisini önerilmemektedir [12,13]. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg), ciddi hiponatremi yada asidoz diüretik tedavisine yanıtı azaltmaktadır. Diüretikler en iyi şekilde sistemik mayi yüklenmesi kanıtı olan AKY hastalarında kontrollü diürez gerçekleştirme hedefi ile verilebilir. Beta blokörler tedavi başlanılması için düşük kardiyak debi durumu geçene kadar ve hasta fizyolojik olarak stabilize edilene kadar beklenebilir. Bazı hastalarda atım hacmi arttırılamayabilir ve taşikardi yeterli kardiyak debinin devamını sağlar. Bu kompensatuar taşikardi ve sempatik sistem bağımlı pozitif inotrop kompensasyonun blokajı kardiyojenik şoku tetikleyebilir ve sonunda ölüme neden olabilir [14]. Bu kaygılar hastalar hemodinamik olarak stabil edildikten sonra yavaş, dikkatli ve titre edilerek beta bloker tedavi başlanmasını engellememelidir. Tip1 KRS nin varlığının yüksek mortaliteli bir popülasyonda görüldüğü göz önüne alınarak hızlı sistemik ve multidisipliner yaklaşım gerekir.

### Tip2 KRS (Kronik KRS)

Kalp yetersizliği ve böbrek disfonksiyonu etkileşiminde altta yatan mekanizma hala tam anlaşılammıştır. Böbrek ya da kalpten herhangi birinde hasar olduğu zaman rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), nitric oxide, reaktif oksijen molekülleri (ROM) dengesi, sempatik sinir sistemi ve inflamasyonun etkileştiği ve sinerjik olduğu "kardiyorenal bağlantı" olarak adlandırılan kötü bir kısır döngü gelişir [15]. Azalan kardiyak fonksiyon doku perfüzyonunda azalmaya neden olduğu ve renal perfüzyonun kötü şekilde etkilendiği iyi bilinmektedir. Bu KRS'nin bazı yönleri için açıklama sağlar. Kalp yetersizliği zeminindeki bozulan renal fonksiyon uzamış hastanede yatış ve artmış yan etkiler ile ilişkilidir. Kronik kalp yetmezliğinde de renal disfonksiyon sıklığı ortalama %25 olarak rapor edilmiştir [16]. Son zamanlarda bu hastalarda tek başına renal yetmezlikten daha çok ciddi anemiye katkıda bulunan eritropoetin eksikliğinin patofizyolojisine artmış bir ilgi vardır.17 Kalpteki eritropoetin reseptör aktivasyonu inflamasyon, fibrozis ve apoptozdan koruyabilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda kronik kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği ve anemili hastalarda eritropoetin uygulanmasının kardiyak fonksiyonlarda düzelmeye, sol ventrikül boyutunda azalmaya ve B-tipi natriüretik peptitte azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [18].

### Tip3 KRS (Akut renokardiyak sendrom)

Tip3 KRS yada akut renokardiyak sendrom, renal fonksiyonlarda ani ve primer kötüleşme ile karakterizedir (akut böbrek hasarı, glomerulonefrit, iskemi v.b.) ki bu durum akabinde akut kardiyak disfonksiyona neden olur (kalp yetersizliği, aritmi, iskemi v.b.) veya katkıda bulunur [2]. Akut böbrek hasarı hastanede yatan hastaların yaklaşık %9'unda ve büyük yoğun bakım ünitelerinde ki kritik hastaların %35'inden fazlasında görülmektedir [19,20]. Akut böbrek yetersizliği birçok yolla kalbi etkileyebilir. Sıvı yüklenmesi pulmoner ödem gelişimine katkıda bulunabilir. Hiperkalemi aritmlere ve kardiyak arreste neden olabilir. Tedavi edilmemiş üremi miyokardiyal depresan faktörlerin birikimi yolu ile miyokardiyal kontraktiliteyi etkiler ve perikardite sebep olabilir [21,22]. Eğer akut böbrek hasarı ciddi ise ve renal replasman tedavisi gerekli ise konvansiyonel hemodiyalize sekonder hızlı mayi ve elektrolit yer değişiminin oluşturduğu kardiyovasküler instabilite hipotansiyonu, aritmileri ve miyokardiyal iskemiye tetikleyebilir [23]. Sürekli teknikle yapılan renal replasman tedavileri bu tip kardiyovasküler instabiliteyi en aza indirir ve bu durumlarda fizyolojik olarak daha mantıklı görünmektedir [24].

### Tip 4 KRS (Kronik renokardiyak sendrom)

Kronik renokardiyak sendrom olarak da adlandırılan bu durum azalmış kardiyak fonksiyon, ventrikül hipertrofisi, diastolik disfonksiyon ve istenmeyen kardiyovasküler olayların riskinde artışa katkıda bulunan primer kronik böbrek hastalığı ile ilgilidir. Kronik böbrek hastalığı olan kişiler özellikle de renal replasman tedavisi alanlar yüksek kardiyovasküler riske sahiptirler [25]. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların hepsinin ölümlerinin %43.6'sının nedeni kardiyovasküler hastalıklardan oluşmaktadır [26]. Kronik böbrek yetersizliği evre-5'li hastaların miyokard infarktüsünü takip eden 2 yıllık mortalite oranlarının %50 olduğu tahmin edilmiştir [27]. Böbrek yetersizliği kalp yetersizliği olan hastalar arasında sık görülür ve hem sistolik hem de diastolik ventrikül disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörüdür [28]. Kronik böbrek yetersizliği ve kardiyovasküler hastalığında tedavinin optimize edilmesi ve risk faktörlerinin azaltılmasına daha fazla ilgi gösterilmelidir. Tedavide kullanılan ilaçların farmakodinamiğine bağlı kaygılar ölümcül sonuçlara varan tedavi yetersizliğine sebep olabilir. Özellikle kalp yetersizliğinde kullanılan ADE inhibitörlerinin belirgin renal disfonksiyonu olan hastalarda başlanması klinik ve laboratuvar olarak belirgin kötüleşmeyi ve aritmileri tetikleyen hiperkalemiyi beraberinde getirebilir. Bu tarz hastaların tedavi-

leri komorbid durumları ve sosyal koşulları gibi seçenekler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

### Tip 5 KRS (Sekonder KRS)

Sekonder KRS olarak da adlandırılan tip 5 KRS sistemik bir hastalığa bağlı (amiloidoz, DM, sepsis ) olarak gelişen kombine kardiyak ve renal disfonksiyon varlığı ile karakterizedir. Başka bir sistemik süreç tarafından etkilenen kalp ve böbreğin söz konusu olduğu tip 5 KRS hakkında sınırlı bilgi vardır. Sepsis en sık ve ciddi durumdur, iki organı da etkileyebilir. Her iki organı da etkileme mekanizması olarak ta tümör nekrozis faktörün olumsuz etkileri olabilir[29, 30]. Tedavi enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmak, invaziv sıvı replasmanı, inotropik ajanlar ve vazopressörlerden oluşmaktadır.

### Tedavi

Kronik kalp yetersizliği çalışmalarında nispeten korunmuş renal fonksiyonu olan hastalar alındığından renal disfonksiyonu olan hastalarda temel tedavi için yeterince kanıt yoktur. Tedavi büyük ölçüde ampiriktir. RAAS inhibitörleri sol ventriküler disfonksiyonu ve diyabetik nefropatide progresif renal disfonksiyonu önlemede tedavinin köşe taşıdır. Ancak altta yatan böbrek hastalığı varlığında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE) ve anjiyotensin reseptör blokörleri kreatinin yükselmelerine sebep olarak terapotik bir ikilem yaratmaktadırlar. ADE inhibitörü devam edilmeyen böbrek disfonksiyonu olan hastalarda mortalite yüksek seyredebilir [31]. Bu nedenle bu ajanlara artan kreatinin seviyelerine rağmen dirençli hiperkalemi ve uzamış renal disfonksiyon olmadıkça devam edilmelidir. KRS yönetiminde bir diğer tartışmalı konu da diüretiklerin rolü ile ilgilidir. Çeşitli çalışmalarda özellikle ADE inhibitörü de alanlarda agresif diürez renal fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olarak bulunmuştur [32]. Yüksek diüretik dozları artmış mortalite ile ilişkilidir [33]. Volüm fazlalığı kalp yetersizliği olan

hastalarda tolere edilmez ve sık hastaneye yatış nedenidir. Diüretikler ile ilgili kontrollü hayatta kalma çalışmalarının yokluğu diüretiklerin güvenliği ile ilgili endişelerin sebebidir. Pozitif inotropik ajanlar böbrek fonksiyonu ya da diürez korumak için verilebilir. Dopaminin renal kan akımını artırıcı etkisi tahmin edilse de ilerlemiş kalp yetersizliği olan olgularda bu etki sınırlıdır [34]. İntravenöz vazodilatörler hemodinamiyi düzeltebilirler fakat renal fonksiyonları çoğunlukla iyileştirmezler. Kardiyorenal disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde son yıllarda nesiritid tedavisine yönlenilmiştir. Nesiritid natriüretik peptidin ADKKY tedavisi için onaylanmış sentetik bir formudur. Kalp yetersizliği hastalarında nesiritid'in uyardığı vasodilatasyon kan basıncı ve kardiyak dolum basıncını azaltıp kardiyak debiyi artırır. nesiritid nörohormonal aktiviteyi zayıflatır, glomerüler filtrasyon hızı ve filtrasyon fraksiyonunu artırır, RAAS baskılar, diürez ve natriürez değişirir [35, 36]. Bununla birlikte natriürez ve diürez gösteren hastalarda kreatinin klirensinde iyileşme göstermemiştir [37].

### Sonuç

Hem kronik hem de akut durumlarda kalp ve böbrek arasındaki ilişkiler bu organlardan birinin ya da ikisinin disfonksiyonu kompleks bir yapıya sahiptir. Bu hastalarda öncelikle her bir organın hasarının diğer organda da olumsuz etkiler meydana getirebileceği akıld tutulmalıdır. Son birkaç yılda tanımlanması netleşmeye başlanan KRS'nin patofizyolojisi anlaşıldıkça hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirilecektir. Randomize kontrollü çalışmalar sıklığı gittikçe artan ve tanıda pek akla gelmeyen bu sendromda mortalite ve morbiditeyi azaltacak tedavi ve girişimleri hedefleyerek dizayn edilebilir. Hekimlerin öncelikle bu klinik sendromu akıllarına getirmesi ve tedavi ve takibe yönelik olarak multidisipliner hareket etmesi bu karmaşık hastalığın sonuçlarını düzelterektir.

### Kaynaklar

1. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004;110(12):1514-7.
2. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009;27(1):114-26.
3. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(12):637.
4. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(1 Suppl):S75-88.
5. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure--the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006;38(2):295-310.
6. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34(5):957-62.
7. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-39
8. Ronco C, Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Fail Rev* 2011. [Baskıda]

9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):768-77.
10. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2886-91.
11. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150(2):330-7.
12. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71(2):146-50.
13. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelić S, et al. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(3):121-8.
14. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32.
15. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26(1):11-7.
16. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113(5):671-8.
17. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(5):F932-44.
18. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007;154(4):645.e9-15.
19. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34(7):1913-7.
20. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1203-10.
21. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP. Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996;42(5):M911-5.
22. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007;357(13):1316-25.
23. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial* 2007;20(3):220-8.
24. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 5):67-72.
25. Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1044-51.
26. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. SRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1997 [cited 2003 Nov 9]. Available from: [http://www.usrds.org/adr\\_1997.htm/](http://www.usrds.org/adr_1997.htm/).
27. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(1):7-10.
28. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109(8):1004-9.
29. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002;168(11):5817-23.
30. Kumar A, Paladugu B, Mensing J, Kumar A, Parrillo JE. Nitric oxide-dependent and -independent mechanisms are involved in TNF-alpha -induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(5):R1900-6.
31. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2029-35.
32. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:285-90.
33. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004;147(2):331-8.
34. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004;32(5):1125-9.
35. Mehta R, Feldman D. Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. *Minerva Cardioangiol* 2005;53(6):537-47.
36. Witteles RM, Kao D, Christopherson D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1835-40.
37. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94(12):3184-9.