

## Cardiorenal Syndrome

### Kardiyorenal Sendrom

Canan Akman<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

The incidence of heart and kidney diseases together is increasing. Cardiorenal syndrome (CRS) is defined as an acute and chronic disorder in one organ caused by diseases in the heart and kidney, leading to an acute and chronic disorder in the other organ. CRS involves neurohormonal and hemodynamic mechanisms. There are five subtypes. Although its management is with medical treatment, it can be challenging.

**Keywords:** Biomarkers, kidney failure, heart failure

#### ÖZ

Son zamanlarda kalp ve böbrek hastalıklarının birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kardiyorenal sendrom (KRS), kalp ve böbreğin akut ve kronik fonksiyon bozukluğu sonucu çift yönlü akut ve kronik işlev bozukluklarının görüldüğü bir klinik tablodur. Patofizyolojisinde nörohormonal ve hemodinamik mekanizmalar yer almaktadır. Beş alt tipi bulunmaktadır. KRS'nin yönetimi tıbbi tedavideki ilerlemelere rağmen halen zorlu olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyobelirteç, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği

Gönderim: 30 Aralık 2023

Kabul: 11 Haziran 2024

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı Çanakkale, Türkiye.

**Sorumlu Yazar:** Canan Akman, Doç. Dr. **Adres:** Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye **Telefon:** +90 505 765 4360 **e-mail:** drcananakman@gmail.com

**Atıf için/Cited as:** Akman C. Cardiorenal Syndrome. Anatolian J Emerg Med 2024;7(2):97-101. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1412207>.

**Giriş**

Kardiyorenal sendrom (KRS), kardiyovasküler hastalıklar ve renal sistem arasındaki bağlantıyı tanımlamaktadır. Rowntree ve ark. ilk olarak 1913 yıllarında köpeklerde renal venöz konjesyonun, böbrek üzerine etkilerini yaptıkları çalışmalarla göstermişler ve sonraki yıllarda Winton ve ark. 1937 yılında idrar çıkışındaki azalmanın, tübüllerde artan intrarenal basıncın sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Blake ve ark. 1949 yılında renal dolaşım üzerine renal venöz basınç artışı, sodyum ve su atılımının etkilerini araştırmışlardır. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü Çalışma Grubu (The National Heart, Lung, and Blood Institute's Working Group) 2004 yılında KRS'yi dolaşım volümünün arttığı, kalp yetmezliğinin kötüleştiği ve bu duruma böbrek hastalığının eşlik ettiği kardiyovasküler sistem ile böbrekler arasında güçlü bir bağlantının olduğu bir klinik tablo olarak tanımlamışlardır. Bütün bu tanımlamalara ek olarak, 2008 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (The Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) tarafından KRS beş alt tipe ayrılarak incelenmiştir. Böbrek yetmezliğinin, kalp fonksiyonları üzerine şiddetli etki gösterdiğini aynı zamanda kalp fonksiyonları üzerine olan ciddi bir durumun, böbrek

fonksiyonlarında olumsuz etkilere yol açabilecek çift yönlü bir klinik tablonun olduğu gösterilmiştir (1,2).

**Gereç ve Yöntemler**

KRS'nin klinik sınıflandırması, patofizyolojisi, tanı ve tedavisi açısından mevcut literatür gözden geçirilerek, acil serviste hem pratikte hem teorikte çok sık karşılaştığımız KRS için bir fikir birliği geliştirmek amacı ile makaleler, ilgili arama kelimeleri ve tıbbi konu başlığı tanımlayıcıları kullanılarak, güncel olarak gözden geçirilmiştir. Kaynaklar seçilirken güncel olmasının yanında epidemiyoloji, klinik sınıflandırma, patofizyoloji, tanıda kullanılan biyobelirteçler ve tedavi yöntemlerine vurgu yapılmaya çalışılmıştır.

**KRS'nin klinik sınıflaması**

ADQI'nun klinik sınıflandırması KRS'ye ilişkin farkındalığın artırılması, erken tanı ve en uygun tedavinin sağlanmasının kolaylaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği tanısı alan hastaların %25-63'ünde KRS'nin alt tipleri görülmektedir (3). KRS'nin beş alt tipi Tablo 1'de verilmiştir (4).

KRS tipi	Tanımlama	Klinik durumu	Kalp ve böbrek hasarı patofizyolojisinin mekanizması
Tip1 KRS (Akut KRS)	Akut kalp hastalıkları AKI'ya yol açar	AKI ile sonuçlanan DKY, kardiyojenik şok	Venöz konjesyon, Renal hipoperfüzyon, SNS/RAAS aktivasyonu, Oksidatif stres, İnflamasyon
Tip 2 KRS (Kronik KRS)	Kronik kalp hastalıkları KBH'na neden olur	KDIGO kriterleri; -albuminüri ve/veya GFH < 60 mL/in/1.73 m <sup>2</sup> -sürekli GFH>5 mL/dk /1.73 m <sup>2</sup> /2-5 yıl içinde -KKY tanısı şüphesi veya KBH başlangıç veya ilerleyen dönemlerinde artan albuminüri	SNS/RAAS aktivasyonu, Fibrozis, Oksidatif stres, İnflamasyon
Tip 3 KRS (Akut renokardiyak sendrom)	AKI, akut kalp yetmezliğine yol açar	Akut kalp yetmezliği, aşırı volüm yüklenmesi, elektrolit bozukluğu ve metabolik asidoz sonucu böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşmeye bağlıdır	Aşırı volüm yüklenmesi, SNS/RAAS aktivasyonu, Oksidatif stres veya mitokondriyal disfonksiyon İnflamasyon Elektrolit ve metabolik bozukluklar (üremik duruma bağlı)
Tip 4 KRS (Kronik renokardiyak sendrom)	Kronik böbrek hasarı, kronik kalp yetmezliğine yol açar	Ateroskleroz, insülin direnci, lipid metabolizma bozukluğu, nörohormonal düzensizlik KBH'ı şiddetlendirir ve sonuç olarak kardiyovasküler hastalıklar gelişir	SNS/RAAS aktivasyonu İnflamasyon/fibrozis Hiperfosfatemi Sekonder hiperparatiroidizm Dolaşımda seviyeleri artan eritropoez inhibitörleri, furanlar, fenoller, beta-2-mikroglobulin ve leptin
Tip 5 KRS (Sekonder KRS)	Hem kalp hem böbrekte hasar oluşturan sistemik hastalıklar	Amiloidozis, Otoimmün hastalıklar (SLE) Sepsis, COVID-19, İlerlemiş karaciğer hastalığı Hepatorenal sendrom, Siroz	İnflamasyon ve protrombotik durumlar Proinflatuar sitokinlerin sekresyonu Endotelial disfonksiyon Bozulmuş koroner ve glomerüler otonüregülasyon

**Tablo 1.** KRS'nin beş alt tipi, tanımları, klinik durumu ve ana patofizyolojik mekanizmaları. AKI, akut böbrek hasarı; DKY, dekompanse kalp yetmezliği; SNS, sempatik sinir sistemi; RAAS, renin anjiyotensin aldesteron sistemi; KBH, kronik böbrek hastalığı; KDIGO, Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı; GFH, glomerül filtrasyon hızı; KKY, konjestif kalp yetmezliği.

## KRS'nin Patofizyolojisi

### 1. Santral venöz ve intraabdominal basıncın rolü

Karın içi basıncının sürekli olarak  $\geq 12$  mmHg olması karın içi basıncı olarak tanımlanırken,  $\geq 20$  mmHg aştığında abdominal kompartman sendromu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum cerrahi komplikasyonlarla ilişkili olabilmekte beraber artan bir şekilde KRS'nin patofizyolojisi içinde yer almaktadır (5).

### 2. Kardiyak output ve kardiyak indeksin rolü

Kalp yetmezliğinde, böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülmekle beraber kalp debisi böbreklere etki eder ve böbrek perfüzyonunda azalma olur. Henle kulpu çıkan kolundaki akımda azalma ve basınca duyarlı olan baroreseptörlerden kaynaklı olarak afferent arteriyollerin jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınımı artar. Tüm bu durumlar KRS'nin patofizyolojisi içinde yer alır (5). Akut dekompanse kalp yetmezliğinde (DKY) kalp kan pompalamasını optimal düzeyde yapamaz, völüm yüklenmesi ve santral venöz basınçta artma görülür. Venöz tıkanıklık, böbrek fonksiyon bozukluğu, renal kan akışında, GFH'da ve idrar çıkışında azalma görülür. Hemodinamik mekanizma için dikkatle değerlendirilmesi gereken 2 parametre kardiyak out put (normalde 4-8/L/dk) ve kalp indeksi (normalde 2,5-4 L/dk / m<sup>2</sup>)'dir. İki parametrenin azalması böbrek fonksiyonunda azalmaya neden olur (6).

### 3. Nörohormonal düzensizlik

Renin-angiotensin aldosteron sistemi (RAAS), böbrek hasarı ve kalp yetmezliğinin ilerlemesinde majör role sahiptir (6). Volüm artışı ve santral venöz basınçta artış görülür. Santral venöz konjesyon, renal venöz konjesyon, renal kan akımının azalması ile renal fonksiyon bozukluğu tetiklenir. Kardiyak beta-adrenerjik reseptörlerin duyarsızlaşması, RAAS reseptörleri yolu ile sempatik hiperaktivasyona neden olur. Kalp yetmezliğinde ilerleme, GFH'da kötüleşme, katekolamin klirensinde azalmaya neden olur. Juksta glomerular aparat hücrelerinden renin sekresyonu sodyum tutulumu ile sonuçlanır ve vasküler konjesyon, kalp yetmezliğinde kötüleşme görülür. Anjiotensin-II üretimi reninin serbestleşmesine neden olur, renal efferent arterioller vasokonstriksiyona neden olur, GFH stabil devam ederken glomerul içinde hidrostatik basınç artar. Anjiotensin-II, aldosteron sentezini stimüle eder, distal tübülde sodyum reabsorpsiyonunu indükler ve böbrekten potent bir vazokonstriktör, proinflatuar ve profibrotik peptid olan endotelin-1 salınımını artırır. Anjiotensin II, kalp içinde fibrozisin ilerlemesine neden olmaktadır (6). Adenozin ve arginin vazopressin (AVP)'de KRS'nin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Adenozin, adenozin trifosfat enziminin parçalanması ile oluşur. Distal tübülde, sodyum artışı adenozin salınımını artırır. Afferent arteriollerde, vazokonstriksiyon sonucu böbrek kan akımında azalma, renin sekresyonunun uyarılması sonucu proksimal tübülde sodyum yeniden emilir ve sonuç olarak GFH azalma görülür. AVP, aynı zamanda arteriol vazokonstriksiyon sonucu damar direncini ve kalbe venöz dönüşü artırır, venöz tıkanıklığın oluşumu ve artması sonucu olumsuz durumlar görülmektedir (5).

### 4. Oksidatif stres

Nörohormonal düzensizlikler ve üremik toksinlerin birikmesi sonucunda oksidatif stress KRS'nin gelişmesinde diğer bir neden olarak görülmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) mitokondride üretilir. Oksidatif stres, ROS oluşumu ve antioksidan savunma mekanizması aşıldığında görülmektedir. ROS birikimi hücrede hasar ve aterosklerozun erken sürecinde yer alan endotel disfonksiyonuna neden olur. Aterosklerotik vasküler hastalık (iskemik koroner arter hastalığı) kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği nedenidir. Oksidatif stres; iskemik hasar, venöz konjesyon ve inflamasyon sonucu KRS'yi tetikler (7).

### 5. İnflamatuar medyatörler

KBH ve kalp yetmezliği yüksek kronik inflamasyonun söz konusu olduğu durumlardır. Her iki organda pro-inflamatuar belirteçlerin üretilmesi ile hücre ölümü ve fibrozise yol açan doku hasarında önemli bir role sahiptir. İnflamatuar kaskadının tetikleyicileri olarak sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu, venöz konjesyon, iskemi ve oksidatif stres yer almaktadır. Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflatuar sitokinler kalp yetmezliği ve KBH ile ilişkilidir. Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), ateroskleroz patogenezinde rol oynar (5). Hemodiyaliz hastalarında görülen yüksek CRP değeri, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kardiyak hipertrofi ve mortalitenin öngörücüsüdür (8).

### 6. Anemi

Kronik böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği hastalarında kronik hastalık anemisi sık olarak görülmektedir. KRS'nin patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Mortalitenin %5-55 oranında bağımsız belirleyicisidir (9). Anemi, oksidatif stresi artırır, doku iskemisi ve periferik vazodilatasyon yaparak, sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu, antidiüretik hormon (ADH) salınımı ile vazokonstriksiyon, tuz-su tutulumu, ilerleyici nefron kaybı, interstisyel fibroza yol açarak, kronik renal venöz konjesyona neden olur. Anemi kronik olduğunda sol ventriküler hipertrofisi, iskemi ve nekroz nedeniyle miyokardiyal hücre ölümü görülmektedir (10).

### Biyobelirteçler ve Tanı

Biyobelirteçler, KRS tanısına katkı sağlamaktadır. Kardiyak biyobelirteçler, B-tip natriüretik peptid (BNP) ve onun inaktif formu pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) hem akut hem de kronik kalp yetmezliği prognozu ve tanıda yardımcıdır. Böbrek yetmezliği olmadan akut kalp yetmezliği gelişmiş hastalarda BNP değeri anlamlı derecede yüksektir (11). Yapılan çalışmalar tedavi sonrasında böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda gelişen akut kalp yetmezliğinde daha iyi sonuçlar alındığı ve NT-proBNP seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Yüksek NT-proBNP, akut kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmeden önce BNP'ye göre KRS risk sınıflamasına tahmini bir katkı sağladığı gösterilmiştir. Ek olarak, galectin-3, ST2 (suppressor of tumorigenicity 2) ve PENK (Proenkephalin A) kalp fonksiyon bozukluğunun yeni belirteçleri olarak öne sürülse de klinik etkiler belirsizliğini şimdilik korumaktadır. Renal biyobelirteçler, serum kreatinin ve idrar çıkışında olan

değişiklik böbrek fonksiyon testlerini tanımlarken, AKI'nın geç bulgularıdır. Sistatin C, GFH'nin hassas bir belirteci olup akut kalp yetmezliğinden, hastaneye yatış ve mortalitenin bir göstergesi olarak prognostik değere sahiptir. Sistatin C, kreatinininden farklı olarak yaş ve böbrek dışı faktörlerden daha az etkilenmektedir. Tübüler hasar belirteçleri arasında İnsülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein 7 (IGFBP-7), metaloproteinaze-2'nin doku inhibitörü (TIMP-2), nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) bulunmakla birlikte henüz bu belirteçler için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tanı için kullanılan görüntüleme tetkiklerinde yatak başında yapılan transtorasik ekokardiyografi ile santral venöz basınç ve kardiyak dolum basınç artışının görülmesi, kardiyak output azalması gibi hemodinamik parametrelerin varlığı KRS'nin tanısının koyulmasına yardımcıdır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'nin azalması, pulmoner arter basıncının ve sağ ventrikül (RV) çapının artması, yüksek KRS (akut ve kronik form) insidansı için bağımsız ekokardiyografi parametreleridir (12). Renal ultrasonografi (USG) intrarenal venöz akım modelleri ile renal venöz konjesyonu, böbrek boyutu ile kronik durum, ekjenite, kortikal kalınlık ve anormal kortiko-medüller oranı göstermektedir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ventiküllerin boyutu, fonksiyonu ve fibrozisi değerlendirmeye yönelik noninvaziv bir tetkik olmakla birlikte standarttır (13).

### KRS Tedavi Yönetimi

KRS tedavisinde temeller, dekonjesyon, endojen vazodilatasyon, inotropik destek, nörohormonal eksenin inhibisyonu ve ekstrakorporeal tedavidir (14). Hastalar bireysel özellikleriyle ele alınmalıdır. Tedavi dikkatle planlanmalı aynı zamanda böbrek ve kalp açısından da izlem yapılmalıdır.

Intravenöz loop diüretikleri, tedavinin altın standardı olarak kabul edilmektedir. Akut DKY'de loop diüretikleri sıvı yüklenmesinin giderilmesine yardımcı olmakla birlikte uzun dönem mortalite ve morbidite üzerine etkileri tam bilinmemektedir (14,15). Tedavide döngü diüretiklerinin sistematik kullanımı yönündeki geniş öneriler mevcut olmasına rağmen bunların optimal kullanımına ilişkin bilgi eksikliği devam etmektedir. Uygulanan diüretiklerin optimal dozu böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Birlikte kullanıldıkları takdirde loop diüretikleri ve tiazidlerin doz ayarlamasına yönelik algoritmalar söz konusudur (16). Sürekli ve aralıklı furosemid infüzyonlarını karşılaştıran bir çalışma olan DOSE çalışması (Diüretik Optimizasyon Stratejileri Değerlendirmesi) 72. saatte semptom kontrolü veya net sıvı kaybı açısından bir fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca yüksek dozda diüretik alan hasta grubu, daha düşük dozda diüretik alan grupla karşılaştırıldığında daha sık kısa süreli kreatinin artışı göstermiştir fakat uzun vadede (60 gün) olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir (14). Diüretik direncini kırmak için, loop diüretiklerini tiyazid diüretikleri, karbonik anhidraz inhibitörleri (örn. asetazolamid), metolazon (tiazid benzeri diüretik) veya potasyum tutucu diüretiklerle birleştirmek çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar akut DKY'de loop diüretik tedavisine asetazolamidin eklenmesi ile başarılı bir şekilde dekonjesyonun olmasıyla sonuçlanmıştır. Akut dekompanse kalp yetersizliğine bağlı volüm yüklenmesinde asetazolamid

(ADVOR) çalışmasının sonuçlarında, akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalara intravenöz (iv) loop diüretiklerinin kullanımına ek olarak iv asetazolamid tedavisi verildiğinde üç gün içinde önemli ölçüde ve daha başarılı dekonjesyonun sağlandığı buna ek olarak hastanede daha kısa yatış süresine sahip olduğu gösterilmiştir (17). Tiyazid diüretiklerinin kombine kullanımı ile tek başına loop diüretikleri ile kıyaslandığında daha fazla diürez ve kilo kaybıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Diüretikler birbiri ile karşılaştırıldığında hiçbirinin üstünlüğü kanıtlanmamıştır (18,19). Akut KY ve KRS durumunda mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) eklenmesi natriürezisi iyileştirdiği gösterilmişken, diüretik direnci olan akut KY'de MRA eklenmesinin anlamlı bir fayda sağlamadığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (20,21). Vazodilatör ajanlar, santral venöz basıncı (CVP) azaltır ve böbrekteki net filtrasyon basıncını artırır. Nitrogliserin ve nitroprussidin vazodilatör ajanlardır. Her ikisi de CVP'yi azaltmaktadır (22). Diğer bir vazodilatör etkili olan nesiritide tedavisinin akut DKY'li hastalarda tedavide fayda göstermesine rağmen, böbrek fonksiyonu ve mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (14). Nitrat, nitroprussid, nesiritid erken semptom iyileşmesi dışında, akut KY'de klinik sonuçların iyileşmesine dair güçlü kanıtlar sergilememektedir (22).

Inotropik destek, organların perfüzyon basıncının sürdürülmesi için önem taşımaktadır. Artan mortalite ile ilişkilidir. Milrinon, dopamin, dobutamin böbrek fonksiyonlarında ve mortalite oranlarında bir iyileşme olmadığını ortaya koymuştur. Levosimendan ile yapılan çalışmalarda birinci ve altıncı aylarda hemodinamik iyileşme ile ilişkili iken, daha düşük mortalite söz konusudur. Mebazaa ve ark. ile Packer ve ark. yaptıkları çalışmalarda levosimendanın mortaliteyi iyileştirmediğini, hipotansiyon riskinde artışa ve kardiyak aritmilere neden olduğunu göstermişlerdir (23,24).

Ultrafiltrasyon, akut DKY, diüretik direnci, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olmadığı belirtilmiştir (15).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB), düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezlik tedavisinin standart bir parçası olmakla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu olan durumda iyileşme ile ilişkili bulunmamaktadır (25).

Günümüzde KRS hastalarında Renal replasman tedavisinin (RRT)başlatılmasına ilişkin resmi bir kılavuz bulunmamasıyla birlikte tedaviyi yapan klinisyenin kararı ile KDIGO kılavuzlarına dayanarak RRT'nin başlatılması önerilmektedir. Diyaliz, KDIGO kılavuzuna göre böbrek yetmezliği belirtilerinde, volüm ve kan basıncının kontrolünde zorluk olduğunda, beslenme durumunda verilen tedavilere rağmen ilerleyici olan kötüleşme durumunda yapılmaktadır. Bu durumlar KRS tedavisi açısından da geçerlidir. Dolayısı ile GFH'nin 10 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmesinden çok önce RRT başlanmalıdır.

KRS'nin tedavi yönetimi, klinik ortamda multimodal tedavi yaklaşımı, diüretik kullanımı, nörohormonal aktivasyonun inhibisyonunu, inotropik desteği ve ekstrakorporeal hacim yönetimini kapsamaktadır (14).

**Sonuç**

KRS, kalp ve böbrek arasında çift yönlü sıkı bir bağlantıyı içeren tipik ve ilerleyici bir durumdur. Hastalar mortalite açısından risk altındadır. Böbrek ve kalp yetmezliği sinerjiktir ve KRS patofizyolojisi hemodinamik etkileşimin ötesinde, kompleks karmaşık mekanizmaları içermektedir. Kardiyak, renal biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri erken tanı için çok önemlidir. KRS multidisipliner değerlendirmeyi gerektiren bir sendromdur.

**Çıkar Çatışması:** Yazar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

**Finansal Destek:** Çalışma yapılırken veya yazının hazırlanmasında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Yazarlık Katkısı:** CA- Çalışma ve konsept tasarımı, veri toplama, analiz ve verilerin yorumlanması, yazım, hakem revizyon cevabı.

**Etik Beyan:** Yazar araştırma ve yayın etiğine uyduklarını beyan eder. Derleme yazısı olduğu için etik kurul onamı alınmadı.

**Kaynaklar**

1. Prastaro M, Nardi E, Paolillo S, et al. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *J Clin Ultrasound*. 2022 Oct;50(8): 1110-1124. doi: 10.1002/jcu.23265.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
3. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome in Western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;2:151-163. doi: 10.1159/000448749
4. Gallo G, Lanza O, Savoia C. New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy. *Int J Mol Sci*.2023 Mar 7;24(6):5089 doi: 10.3390/ijms24065089
5. Kumar U, Garimella PS, Wettersten N. Cardiorenal syndrome-Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019 August ; 37(3): 251-265. doi:10.1016/j.ccl.2019.04.001.
6. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. *Biomolecules* 2021, 11, 1581. <https://doi.org/10.3390/biom11111581>.
7. Colombo PC, Doran AC, Onat D, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(3):215-222.
8. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, et al. Effect of Elevated C-Reactive Protein Level at Discharge on Long-Term Outcome in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;121(8):961-968. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.046.
9. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011;16(6):603-607. doi:10.1007/s10741-011-9230-x.
10. Denton KM, Shweta A, Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):27-34. <https://jasn.asnjournals.org/content/13/1/27>.
11. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e840-e78.
12. Kim JA, Wu L, Rodriguez M, et al. Recent Developments in the Evaluation and Management of Cardiorenal Syndrome: A

Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Mar;48(3):101509. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101509.

13. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*.2019 Apr 16;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
14. Georgopoulou T, Petrakis I , Dermitzaki K, et al. Cardiorenal Syndrome: Challenges in Everyday Clinical Practice and Key Points towards a Better Management. *J Clin Med*. 2023 Jun 18;12(12):4121. doi: 10.3390/jcm12124121.
15. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth Intermacs annual report: Risk factor analysis from more than 6.000 mechanical circulatory support patients. *J of Heart and Lung Transplant*. 2013;32(2). <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.12.004>
16. Thind G.S., Loehrke M., Wilt J.L. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleavel. Clin J Med*. 2018;85:231-239. doi: 10.3949/ccjm.85a.17019.
17. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload trial (ADVOR): Baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1601-1610. doi: 10.1002/ejhf.2587.
18. Tang WHW, Kiang A. Acute Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: From Dogmas to Advances. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:143. doi: 10.1007/s11886-020-01384-0.
19. Shulenberg CE, Jiang A, Devabhakthuni S, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Chlorothiazide versus Oral Metolazone in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Loop Diuretic Resistance. *Pharmacotherapy*. 2016;36:852-860. doi: 10.1002/phar.1798.
20. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol*. 2019;74:100-107. doi: 10.1080/00015385.2018.1455947.
21. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:950-958. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
22. Singh A, Laribi S, Teerlink JR, et al. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:317-325. doi: 10.1093/eurheartj/ehv755.
23. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883-1891. doi: 10.1001/jama.297.17.1883.
24. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of Levosimendan on the Short-Term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:103-111. doi: 10.1016/j.jchf.2012.12.004.
25. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:685-691. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256.