

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR

**Kardiyorenal Sendrom Hastalarında Kreatinin Klirensine Göre
İlaç Seçimi ve Doz Ayarlanmasının Önemine Dair Farkındalığın
Retrospektif İncelenmesi**

Dr. Gökhan ALTUNBAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet YAZICI

KONYA
2011

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.1.KALP YETMEZLİĞİNİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	4
2.1.2. ETİYOLOJİ	5
2.1.3. PATOFİZYOLOJİ	7
2.1.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME	8
2.1.5. ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE	8
2.1.6. KOMORBİDİTELER.....	9
2.1.7. PROGNOZ	9
2.2. KALP YETMEZLİĞİNDE ÖNEMLİ BİR PROGNOSTİK FAKTÖR OLARAK BÖBREK YETMEZLİĞİ- KARDİYORENAL SENDROM	13
2.3. KRONİK KALP YETMEZLİĞİNİN MEDİKAL TEDAVİSİ.....	15
2.4. RENAL DİSFONKSİYONUN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ.....	17
2.5. RENAL DİSFONKSİYON VARLIĞINDA İLAÇ SEÇİMİ VE DOZ AYARININ ÖNEMİ.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA.....	31
6.ÖZET.....	37
7.ABSTRACT.....	39
8.KAYNAKLAR.....	41
9.TEŞEKKÜR.....	48

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ANP: A tipi natriüretik peptid

AT: Anjiyotensin reseptörü

AVP: Arjinin vazopressin

BNP: Brain Natriuretic Peptide

C_{Cr}: Kreatinin klirensi

eGFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

ET: Endotelin

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease (Böbrek hastalığında diyetin düzenlenmesi)

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

NT-proBNP: N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

NYHA: New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)

RAS: Renin anjiyotensin sistemi

S_{Cr}: Serum kreatinini

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY) kompleks bir klinik sendromdur ve tüm kardiyovasküler hastalıkların ortak son noktasıdır. Kronik kalp yetmezliği miyokard performansında bozulma ile başlar ve nörohormonal sistemin aktivasyonu ve dolaşım yetmezliği ile sonuçlanır. Klinik olarak ise kalbin pompa fonksiyonunu yerine getirememesi sonucu organ disfonksiyonu ve sistemik konjesyon ile karakterizedir. Etyolojisinde en sık altta yatan neden olarak koroner arter hastalığı karşımıza çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı ve akut myokard infarktüsü tedavisindeki özellikle yakın zamanda izlenen hızlı gelişmeler ile bu grup hastada sağkalımın artırılması kalp yetmezliği insidansında hızlı bir artışa yol açmıştır.

Kalp yetmezliği hastalarında hastanın prognozu değerlendirilirken, hastanın takibinde ve de özellikle ilaç reçete edilirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli parametrelerden biri ise hiç şüphesiz böbrek fonksiyonlarıdır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, bunlar içinden de en sık kronik kalp yetmezliği görülmektedir. Kalp yetmezliği ile böbrek yetmezliği beraberliği literatürde Kardiyorenal Sendrom adıyla anılmaktadır ve bu beraberlik kalp yetmezliği hastalarında kötü prognozla ilişkilidir .

Böbrek fonksiyonları basitçe plazma kreatinin düzeyi ile belirlenebilmekle beraber mutlaka kreatinin klirensi hesaplanması gerekliliği unutulmamalıdır. Kreatinin klirensi hesaplamasında iki formülden bahsedilebilir. Bunlar Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) yöntemleridir. Bu yöntemlerin herhangi biri ile hesaplanan kreatinin klirensi 50 mL/dk ve altında olan hastalarda renal yolla itrah edilen ilaçlar için doz ayarı gerekmektedir. Bu nokta biz klinisyenlerin çoğu zaman dikkatinden kaçan, ancak özellikle kalp yetmezliği gibi çoklu ilaç kullanan hem de hastalığı nedeniyle kırılğan bir

hemodinamiye sahip hastalarda ilaç plazma düzeylerini belirlemesi bakımından kreatinin klirensi çok büyük önem arz etmektedir.

Kalp yetmezliğinin medikal tedavisinde mortaliteyi azalttığı gösterilen başlıca üç grup ilaçtan bahsedilebilir. Bunlar; beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve aldosteron antagonisti olarak spironolakton ve eplerenon olarak sayılabilir. Her üç ilaç grubunun da mortaliteyi azalttığı randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu tedavilerden özellikle ACEİ/ARB grubundaki ilaçların en sık izlenen yan etkilerinin başında renal fonksiyonlarda kötüleşme ve hiperkalemi, yine aldosteron antagonisti olarak spironolakton/eplerenon grubunda ise özellikle renal fonksiyonu bozuk hastalarda artmış hiperkalemi riski önem taşımaktadır. Bu nedenle bu grup ilaçları reçete ederken böbrek fonksiyonları çok dikkatli değerlendirilmeli ve hasta sık takip edilmelidir. Kardiyorenal sendrom hastaları ise bu açıdan en dikkatli olunması gereken hasta grubunu oluşturduğu ortadadır.

Kalp yetmezliği hastaları, bu sayılan ilaçlara ek olarak, additif etki gösterebilecek ve bir diğerinin plazma düzeyini etkileyecek bir çok ilaç kullanmaktadır. Kalp yetmezliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığı (KAH) ve bunun da modifiye edilebilen predispozan nedenleri arasında başlıca hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gelmektedir. Bu durum da bir kalp yetmezliği hastasında polifarmasinin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir. Tüm bunlara ilaveten renal fonksiyonlarda bozulma olması ise durumu daha kompleks bir hâle getirmektedir. Aktif ilacın veya metabolitinin birikimi, özellikle terapötik penceresi dar olan ilaçlarda toksik etkilere yol açma riskini arttırmaktadır. İleri evre KY hastalarında çoklu organ disfonksiyonu da göz önünde bulundurulduğunda bir çok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik profilinin değişmesi kaçınılmaz olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kendi içinde hem artmış sayıda ilaç kullanımı, hem de bu

ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik profillerinin değişmesi nedeniyle advers ilaç reaksiyonları normal popülasyona göre çok daha sık görölmektedir.

Klinik pratikte KY tedavisi düzenlenirken böbrek fonksiyonları açısından genellikle serum kreatinin düzeyleri baz alınmakta ve ilaçların doz ayarı kabaca buna göre düzenlenmektedir. Oysaki böbrekten itrah edilen ilaçların dozları kreatinin klirensi baz alınarak yapılmalı ve doz titrasyonu yaparken klirens dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda kliniğimizde daha önceden KY tanısıyla yatırılarak tedavi edilmiş ve medikal tedavi ile taburcu edilmiş olan hastaların aldıkları medikal tedavi, ilaç dozları retrospektif olarak çıkarılıp, kreatinin klirensleri hesaplanması ve ilaç dozajlarının kreatinin seviyesine göre uygun olup olmadığının araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı ve Sınıflandırılması

Kalp yetmezliği indeks bir olayı takiben başlayan ve zamanla progresyon gösteren bir hastalıktır. Bu progresyon; kardiyak miyosit kaybı veya miyositlerin fonksiyon gösterememesi ve sonuçta kalbin normal kontraksiyonunun kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bu indeks olay akut myokard infarktüsünde görüldüğü üzere akut olabileceği gibi, kapak hastalıklarındaki volüm ve/veya basınç yükü durumlarında yavaş seyirli de olabilmektedir. Başlangıçtaki olayların hepsinin ortak özelliği ise kalbin pompa fonksiyonunda azalma ile sonuçlanmalarıdır. Klinik tanım olarak (KY); tipik semptomlar (istirahat ve/veya efor dispnesi, halsizlik, yorgunluk), sıvı yüklenme bulguları (pulmoner konjesyon veya ayak bileği ödemi) ile beraber kalbin yapısal veya fonksiyonel disfonksiyonunu içermektedir.

Kalp yetmezliğinin değişik klinik, anatomi ve etiyolojik özelliklerine göre bugüne kadar çok çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Akut ve kronik kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği, sağ ve sol kalp yetmezliği bunların başlıcaları olarak sayılabilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2008 yılında yayınladığı “Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik Kılavuz” ile bu tanımları üç ana başlık altında toplamıştır (1). Bu sınıflandırmaya göre; a) yeni başlangıçlı kalp yetmezliği (KY) ; ilk kez gelişen ve akut ya da yavaş başlangıçlı kalp yetmezliğini içermekte, b) geçici KY; yineleyen ya da ataklarla seyreden kalp yetmezliği ve c) kronik (KY); inatçı KY veya stabil, ağırlaşan ya da dekompanse KY olarak tanımlanmıştır.

Kalp yetmezliği şiddetini değerlendirmede ise iki sınıflandırma genel kabul görmüştür. İlki semptomlar ve egzersiz kapasitesini temel alan New York Heart Association (NYHA) (New York Kalp Birliği) fonksiyonel sınıflandırması olup klinik pratikte yararlı olduğu gösterilmiş ve randomize çalışmalarda sıklıkla bu sınıflama kullanılmıştır. Diğer sınıflama ise KY’yi progresif bir model olarak ele almakta, yapısal değişiklikler ve semptomlara

göre dört farklı evrede değerlendirmektedir (2). Bu iki sınıflama Tablo-1’de gösterilmektedir.

2.1.2. Etiyoloji

Endüstrileşmiş toplumlarda koroner arter hastalığı (KAH) KY’nin en sık nedenidir ve %60-75 vakadan sorumludur. Hipertansiyon ise yine hastaların %75 kadarında KY gelişiminden sorumlu olup çoğu hastada KAH ile beraberdir. Romatizmal kalp hastalığı Asya ve Afrika’da önemli bir etken iken, Chagas hastalığı ise Güney Amerika’da sık görülen bir nedendir. Hastaların %20-30’unda ise neden tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalar noniskemik veya idiyopatik kardiyomyopati olarak kabul edilir. Geçirilmiş viral enfeksiyon veya toksin maruziyeti (örneğin alkol) veya kemoterapotik ajanlar da dilate kardiyomyopatiye yol açabilir. Kalp yetmezliği nedenleri Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo-1 Kalp yetersizliğinin yapısal anormalliğe göre (ACC/AHA) ya da fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması

<i>ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri</i>	<i>NYHA Fonksiyonel Sınıflandırması</i>
<i>Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetersizliği evreleri</i>	<i>Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan sınıflandırma</i>
Evre A Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok.	Sınıf I Fiziksel harekette kısıtlanma yok, olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açmıyor
Evre B Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakın ilişkili yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.	Sınıf II Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma. İstirahatta rahat, ancak olağan fiziksel aktivite halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açıyor
Evre C Semptomatik hasta, yapısal kalp hastalığı mevcut	Sınıf III Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. İstirahatta rahat, ancak olağan aktiviteden daha az bir aktivite yorgunluk, çarpıntı veya dispneye yol açıyor
Evre D Maksimum medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden, istirahatatta semptomatik yapısal kalp hastalığı	Sınıf IV Rahatsızlık hissetmeden hiçbir aktivite yürütemiyor. İstirahatta semptomatik, herhangi bir aktivite ile rahatsızlık artıyor

2.1.3. Patofizyoloji

Kalp yetmezliği patofizyolojisinde tetikleyici bir olay ve takiben nörohormonal aktivasyon rol oynamaktadır. Başlatıcı olay ne olursa olsun sonuç olarak sempatik aktivasyon ve biyomoleküllerin artmış salınımı neticesinde izlenen yapısal ve fonksiyonel değişimler kalp yetmezliğini karakterize etmektedir.

Tablo-2 Kronik Kalp Yetmezliği Nedenleri

Miyokard hastalıkları
Koroner arter hastalığı Myokard infarktüsü Myokardiyal iskemi
Kronik basınç yükü Hipertansiyon Obstrüktif kapak hastalığı
Kronik volüm yükü Regürjitan kapak hastalığı İntrakardiyak (soldan sağa) şant Ekstrakardiyak şant
Noniskemik dilate kardiyomiyopati Ailevi veya genetik bozukluklar İnfiltratif hastalıklar Toksik veya ilaca bağlı hasar Metabolik hastalıklar Viral veya diğer infeksiyöz ajanlar
Ritim bozuklukları Kronik bradiaritmiler Kronik taşiaritmiler
Pulmoner kalp hastalığı Kor pulmonale Pulmoner vasküler hastalıklar
Yüksek debili durumlar
Metabolik hastalıklar Tirotoksikoz Beslenmeyle ilgili bozukluklar (Beriberi)
Yüksek kan akımı gereksinimi Sistemik arteriovenöz şant Kronik anemi

Bu moleküller hastalığın ilerlemesindeki rolleri ile beraber prognostik değerlendirmedeki yerleri gün geçtikçe daha çok açığa çıkmakta ve ileri klinik değerlendirmelere ışık tutmaktadırlar. Semptomatik sistem aktivasyonu sonucu artmış norepinefrin salınımı, artmış ACE aktivitesi ve sonucunda yüksek düzeylerde anjiyotensin II, natriüretik peptidler, endotelin, nitrik oksit, adiponektin ve inflamatuvar mediatörler bu moleküllere örnek olarak verilebilir. Tüm bu moleküllerin KY patofizyolojisindeki rolleri gün geçtikçe daha iyi anlaşılmakta, aynı zamanda prognostik önemleri de ön plana çıkmaktadır.

2.1.4. Kalp Yetmezliği Hastasında Klinik Değerlendirme

Kalp yetmezliği prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır (3). Bunun nedeni toplumda ortalama yaşın giderek artması, obezite, diyabet ve hipertansiyon insidansının giderek artması, myokard infarktüsü sonrası sağ kalımın giderek artması ve ani ölümün engellenmesindeki başarılar olarak sayılabilir.

2.1.5. Tıbbi Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetmezliği hastaları çok çeşitli semptomlarla başvurabilmektedir. Bunlardan klinikte en sık karşılaşılanları Tablo-3'de özetlenmiştir. Hastanın hikayesinden edinilen bu bilgilerle fizik muayene bulguları kombine edilerek geniş kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Sık karşılaşılan fizik muayene bulguları ise başlıca taşikardi, düzensiz ritim veya sık ekstra vurular, azalmış nabız basıncı, pulsus alternans, asit, presakral ve pretibial ödem, S₃ S₄, hepatomegali ve dekompanseasyonun şiddetine göre akciğer bazalinden orta zonlara ve hatta akciğer ödemi tablosunda apekse uzanan raller olarak sıralanabilir.

2.1.6. Komorbiditelerin Belirlenmesi

Kalp yetmezliği insidansı altıncı onyıldan sonra keskin bir artış göstermektedir. Bu dönem aynı zamanda diğer komorbid durumların da başladığı dönemdir. Kalp yetmezliğinde komorbiditelerin prevalansına ait en geniş kayıt çalışmalarıdan biri Fonarow ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (4). Bu veriler Tablo-4'de özetlenmiştir.

2.1.7. Prognoz

Kalp yetmezliği hastalarında mortalitenin iyileşmekte olduğunu bildiren yeni yayınlar bulunsa da genel mortalite hala mesane, meme, uterus ve prostat kanserlerinden daha yüksektir. Framingham çalışmasında KY hastalarında ortalama sağkalım erkekler için 1.7 yıl, kadınlar için ise 3.2 yıl olup, erkeklerin %25'i, kadınların ise %38'inin 5 yıl yaşayabildiği gösterilmiştir.

Prognozla ilişkili tartışmalı konuların başında cinsiyet gelmektedir. Tüm veriler değerlendirildiğinde KY olan kadın hastaların erkeklere göre daha iyi bir prognoza sahip olduğunu söylemek mümkündür (5). Bunla beraber kadınlarda aynı ejeksiyon fraksiyonu (EF) düzeyinde erkeklere göre daha düşük fonksiyonel kapasiteye sahiptirler. Bir başka tartışmalı konu ise etnik kökenin prognoz üzerindeki etkisi ile ilgilidir. En son SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) çalışmasından kardiyovasküler ve total mortalite için beyaz ve siyah ırk arasında fark bulunmamış, ancak siyah populasyonun daha genç, ve daha fazla oranda kadınlardan oluştuğu bildirilmiştir.

Kalp yetmezliğinde prognostik öneme sahip bir çok değişken bildirilmiş olup hepsinin hastalık progresyonuna farklı etkileri olmaktadır. Klinik çalışmalardaki KY hastalarında sağkalımı öngördüren tüm prognostik değişkenleri retrospektif değerlendirerek Seattle Kalp Yetmezliği Modeli (Seattle Heart Failure Model) geliştirilmiştir (6). Bu model ile, kolay elde edilen laboratuvar değerleri, klinik veriler, kullandığı ilaçlar, ve cihaz kullanımı

bilgileri girilerek kalp yetmezliği hastalarında 1, 2 ve 3 yıllık sağ kalımı gúvenilir biçimde elde edilebilmektedir. Program olarak

Tablo-3 Kalp Yetmezliği Hastalarında Semptomlar

<i>Yorgunluk, bitkinlik</i>
İstirahat veya egzersizle dispne
Takipne
Öksürük
Egzersiz kapasitesinde azalma
Paroksizmal noktürnal dispne (PND)
Noktüri
Kilo kaybı veya kilo alımı
Ödem (sıklıkla ekstremite, skrotum)
Abdominal şişkinlik
İştahta azalma, erken doyma
Karın ağrısı (özellikle sağ üst kadranda ağrısı)
Uykuda Cheyne-Stokes solunumu öyküsü (yakını tarafından belirtilen)
Somnolans

(<http://depts.washington.edu/shfm>) adresinden ücretsiz indirilmek üzere kullanıma sunulmuştur. Kalp yetmezliğindeki prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiş tüm değişkenler Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-4 Kalp Yetmezliği ile Hospitalize Edilen Hastalarda Komorbiditeler

<i>KOMORBİDİTE</i>	<i>NO. (%)</i>
İnsülinle tedavi edilen diyabet	8089 (%16.6)
İnsülinle tedavi edilmeyen diyabet	12,104 (%24.9)
Hipertansiyon	34,479 (%70.9)
Atrial aritmiler	14,970 (%30.8)
Ventriküler aritmiler	2681 (%5.5)
Geçirilmiş serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak	7558 (%15.5)
Hiperlipidemi	15,621 (%32.1)
Karaciğer hastalığı	791 (%1.6)
Kronik böbrek yetmezliği	9515 (%19.6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	13,395 (%27.6)
Periferel vasküler hastalık	6648 (%13.6)
Anemi	8558 (%17.6)

Tablo-5 Kalp Yetmezliği Hastalarında Prognostik Değişkenler

Demografik özellikler Cinsiyet Etnik köken Yaş	Egzersiz testi Metabolik değerlendirme Kan basıncı yanıtı Nabız yanıtı 6 dakika yürüme testi Pik V _{O₂} Anaerobik eşik VE/V _{CO₂} Oksijen alım eğrisi
Kalp yetmezliği nedeni Koroner arter hastalığı İdiopatik dilate kardiyomiyopati Kapak hastalığı Miyokardit Hipertrofi Alkol Antrasiklinler Amiloidozis Hemakromatozis Genetik faktörler	Metabolik faktörler Serum sodyum düzeyi Tiroid disfonksiyonu Anemi Asidoz, alkaloz
Komorbiditeler Diyabet Sistemik hipertansiyon Pulmoner hipertansiyon Uyku apnesi Obezite, kaşeksi (vücut kitlesi) Böbrek yetmezliği Hepatik anomaliler Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Göğüs direk grafisi Konjesyon Kardiyotorasik oran
Klinik değerlendirme NYHA fonksiyonel sınıfı Senkop Angina pektoris Sistolik vs diyastolik disfonksiyon	Elektrokardiyogram (EKG) Ritim (atrial fibrilasyon veya aritmiler) Voltaj QRS genişliği QT intervalı Sinyal ortalamalı EKG (T dalgası alternansı) Kalp hızı değikeniği
Hemodinamik parametreler LVEF RVEF PAP PCWP CI PAP-PCWP Egzersiz hemodinamisi	Biyomarkerler NE, PRA, AVP, aldosteron ANP, BNP, endotelin-1 TNF, IL-1, IL-6, IL-10, CRP, ESR Kardiyak troponinler, hematokrit Endomiyokardiyal biyopsi İnflamatuar durum Fibrozis derecesi Hücresele düzensizliğin derecesi İnfiltratif süreç

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PAP: Pulmoner arter basıncı, PCWP: Pulmoner kapiller kama basıncı, CI: Kardiyak indeks, NE: norepinefrin, PRA: plazma renin aktivitesi, AVP: arjinin vazopressin, ANP: atrial natriüretik peptid, BNP: beyin natriüretik peptid, TNF: tümör nekrozan faktör, IL: interlökin, CRP: C reaktif protein, ESR: eritrosit sedimantasyon hızı, VE: ventilatuar değişim

2.2. Kalp Yetmezliğinde Önemli Bir Prognostik Faktör Olarak Böbrek Yetmezliği

– Kardiyorenal Sendrom

Kalp yetmezliği hastalarının 1/3 'ünde azalmış böbrek fonksiyonları olduğu ve bu durumun diüretik direnci ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Diğer bir kardiyorenal bağlantı ise kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların ve ölümün artmış olduğudur (8-9). Özellikle son dönem böbrek yetmezliği hastalarında (SDBY) böbrek fonksiyonu normal aynı yaştaki kontrollere göre kardiyovasküler mortalitenin 500 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (10). Smith ve ark.'nın yaptıkları, kronik KY ve böbrek yetmezliği ilişkisine odaklanan, toplam 80,098 hastadan oluşan 16 çalışmanın metaanalizinde KY hastalarının %63'ünde en azından hafif renal disfonksiyon olduğu ve %20'sinde ise orta-şiddetli renal disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (7). Tahmini glomeruler filtrasyon hızında (GFR) her 10mL/dk'lık bir azalma karşılığında mortalitede %7 artış olduğu saptanmıştır.

En son konsensus bildirisinde alınan karara göre kardiyorenal sendromun beş alt grup altında incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (11). Sendromun kısa açıklaması ise kalp ve böbreklerin herhangi birindeki akut veya kronik disfonksiyonun diğer organda akut veya kronik disfonksiyona yol açması olarak belirtilmiştir. Beş alt grubu ise aşağıda belirtildiği gibi tanımlanmıştır;

Akut kardiyo-renal sendrom (Tip 1); Kalp fonksiyonlarında akut bir bozulmanın yol açtığı böbrek hasarı ve/veya disfonksiyonu. Akut dekompanse KY ile yatırılan hastaların %27-40'ında akut böbrek hasarı geliştiği saptanmıştır ve bu hastalar Tip 1 Kardiyorenal Sendrom kategorisine girmektedir (12). Hem akut koroner sendrom hem de akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında akut böbrek hasarı gelişimi, kısa ve uzun dönemde artmış tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölümlerle, uzamış hospitalizasyon ile (13), artmış tekrarlayan hastane başvurusu ile (14) ve evre 4-5 kronik

böbrek yetmezliğine hızlanmış ilerleme ile (15) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha da dikkat çekici olanı ise böbrek disfonksiyonu geçici bile olsa prognozun kötü olduğunun saptanmasıdır (16).

Kronik kardiyorenal sendrom (Tip 2); Kalpteki kronik disfonksiyonun yol açtığı böbrek hasarı veya disfonksiyonu. Kronik KY'ni komplike eden kronik böbrek yetmezliğini tanımlamaktadır. Bu grup sık görülmektedir ve konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hospitalize edilenlerin %63'ünde görüldüğü bildirilmiştir (17). Ancak hangisinin önce başladığını belirlemek çoğu zaman mümkün olmayabilir. Tip 2 kardiyorenal sendroma konjenital kalp hastalıkları örnek olarak verilebilir. 1102 erişkin konjenital kalp hastasının alındığı bir çalışmada hastaların %50'sinden fazlasında renal disfonksiyon olduğu, %9'unda ise tahmini GFR<60mL/dk olduğu ve özellikle bu grupta mortalitenin 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (18).

Akut reno-kardiyak sendrom (Tip 3); Böbrek fonksiyonlarındaki akut bozulmanın neden olduğu kardiyak disfonksiyon. Akut böbrek hasarı/disfonksiyonuna bağlı kardiyak anomalileri içerir. Basitçe volüm yükü artışından çok daha kompleks mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Tip 3 için örnek olarak akut böbrek yetmezliği, akut glomerulonefrit veya akut tübüler nekroz nedeniyle hospitalize edilen hastalarda akut koroner sendrom, aritmiler veya akut kalp yetmezliği gelişimi gösterilebilir. Toksemi, sıvı ve sodyum retansiyonu, humoral mediatörler ve elektrolit bozuklukları kalpteki akut disfonksiyonu tetikleyebilir. Bir başka örnek ise kardiyak cerrahi sonrası gelişen akut böbrek hasarıdır. Bu tabloda akut renal disfonksiyonun sıvı birikimini ve latent kardiyak disfonksiyonu tetiklemesi söz konusudur. Kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarının insidansı %0.3 ile %29.7 arasında olduğu bildirilmiştir (19-20). Aralığın böyle geniş olmasının nedeni kullanılan tanımların farklı oluşuna bağlanmaktadır.

Kronik reno-kardiyak sendrom (Tip 4); Kalpte hasar/disfonksiyona neden olan kronik böbrek yetmezliği (KBY). Advers kardiyak olaylar ile KBY'nin şiddeti ile kademeli olarak bağımsız bir ilişki bulunmaktadır. Bu grup hastada böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça artan kardiyovasküler mortalitenin izlendiği kademeli bir kalp-böbrek ilişkisi vardır.

Sekonder kardiyo-renal sendrom (Tip 5); Sistemik bir hastalığın kalbi ve böbreği aynı zamanda etkilemesi. Örnek olarak; sepsis, sistemik lupus eritematozus (SLE), diyabet, amiloidoz ve diğer kronik inflamatuvar hastalıklar sayılabilir. Bu alt grubun epidemiyolojisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Prototip olarak sepsisten bahsedilebilir. Sepsisteki hastaların %11-64'ünde akut böbrek hasarı geliştiği ve bu hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (21-22). Sepsis hastalarında aynı zamanda kardiyak disfonksiyonun da sık izlendiği bildirilmiştir (23-24).

Bu noktada hastanın; hastalığının seyri boyunca bir gruptan diğerine geçebileceği, hastayı değişmez bir kategoriye sokmanın doğru olmayacağı bilinmelidir.

2.3. Kronik Kalp Yetmezliğinin Medikal Tedavisi

Beta adrenoseptör blokörleri (Beta blokörler); Sempatik sistem aktivasyonunun uzun vadeli olumsuz etkilerini engelleyen beta blokörler, kalp yetmezliği tedavisindeki en önemli gelişmelerden biridir. Düşük dozlarda başlanıp, klinik çalışmalarda etkisi gösterilen en yüksek doza kademeli olarak çıkılmalıdır. MERIT-HF çalışmasında metoprolol (25) , CIBIS-II çalışmasında bisoprolol (26) ve COPERNICUS çalışmasında da karvedilol'un (27) mortaliteyi azaltıcı etkileri gösterilmiştir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ); Bu grup ilaçlar anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ACE enzimini inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu engellerler. Semptomatik ve asemptomatik kalp yetmezliği ve EF %40'ın altında olan hastalarda önerilmektedirler. Sol ventrikül yeniden şekillenmesinde stabilizasyon,

semptomlarda düzelme, hospitalizasyonun engellenmesi ve mortaliteyi azaltıp sağkalımı arttırmadaki etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır (28). En önemli yan etkileri kuru öksürük, hipotansiyon, renal fonksiyonlarda bozulma ve hiperkalemidir. Bu nedenle tedavi başladıktan bir veya iki hafta sonra kan basıncı ve kreatinin, potasyum düzeyleri görülmesi önerilmektedir. Özellikle bazal kreatinini yüksek hastalar yakın takip edilmelidir.

Anjiyotensin Reseptör Blokörleri (ARB); Anjiyotensin II'nin etkilerini AT₁ reseptörlerini bloke ederek engellerler. Öksürük veya anjiyoödem nedeniyle ACEİ gurubu ilaçları tolere edemeyen kalp yetmezliği hastalarında önerilmektedir. ARB gurubu ilaçların kalp yetmezliğinde mortalite azaltıcı etkisi ACEİ ilaçlarla benzer olduğu saptanmıştır (29). Yine ARB'lerin de böbrek fonksiyonları üzerine ACEİ gibi etkileri olup bu nedenle bu ilaçlar başladıktan bir veya iki hafta sonra da kreatinin ve potasyum düzeyinin görülmesi önerilmektedir.

Bazal kreatinini yüksek ve hesaplanan kreatinin klirensi düşük olan hastalarda hem ACEİ hem de ARB grubu ilaçların renal parametreler üzerindeki ciddi yan etkileri daha sık izleneceğinden bu ilaçlar başlanmadan önce hastanın kreatinin klirensinin belirlenmesi ve yakın takibi çok daha büyük önem arz etmektedir.

Aldosteron antagonistleri; Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azalttığı gösterilen spironolakton ve eplerenon ; NYHA Sınıf II-IV KY olan ve EF <%35 olan KY hastalarının tedavisinde tavsiye edilmektedir. Her iki ilacın da en önemli yan etkisi hayatı tehdit eden ciddi hiperkalemidir. Bu yan etki özellikle bazal kreatinin değeri yüksek ve renal fonksiyonu bozuk hastalarda daha belirgindir. Serum kreatinin > 2.5 mg/dL (veya kreatinin klirensi <30 mL/dk) olan veya potasyum >5.5 mEq/l olan hastalarda önerilmemektedir. Ayrıca bu ilaçlarla tedaviye başladıktan üç gün sonra ve tekrar bir hafta sonra serum potasyum düzeyi görülmesi önerilmektedir.

Lup (kıvrım) diüretikleri: furosemid, torsemid ve bumatenid bu gurup ilaçlardandır. Bu ilaçların etki gösterebilmeleri için yeterli renal plazma kan akımı ve proksimal tübüler sekresyona ihtiyaç vardır. Şiddetli kalp yetmezliğinin kronik tedavisinde oral olarak veya akut dekompanse KY'nin tedavisinde intravenöz olarak kullanılmaktadırlar. En önemli yan etkileri hipokalemi, hipovolemi, hiperürisemi ve hiperglisemi olarak sayılabilir.

Tiyazid diüretikler: Kronik kalp yetmezliği ve hafif ödemi olan hastalarda standart tedavi olarak kullanılmaktadırlar. Hipertansiyon tedavisinde düşük doz kullanılırken kronik kalp yetmezliği tedavisinde yüksek dozlar önerilmektedir. Özellikle lup diüretikleri ile beraber kullanımları önemli bir diürez sağlamaktadır. En önemli yan etkileri ise hiperlipidemi, hiperglisemi ve hiperürisemi gibi metabolik bozukluklardır.

Digoksin: Sodyum pompasını inhibe edip hücre içi kalsiyumunu arttırarak etki eder. Pozitif inotropik etkinin yanında bradikardik etkisi de bulunmasından dolayı özellikle kalp yetmezliğine eşlik eden atrial fibrilasyon varlığında tercih edilmektedir. Kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonu azaltmakla beraber mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Büyük çoğunluğu böbrekten değişmeden atıldığından ve terapötik penceresi dar olduğundan renal fonksiyonları bozuk hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Aksi taktirde intoksikasyon riski yüksektir.

2.4. Renal disfonksiyonun düzeyinin belirlenmesi

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde en temel yöntem plazma kreatinin düzeyidir. Ancak sadece plazma kreatinin düzeyi bakılarak birçok hastada renal disfonksiyon atlanabilmektedir. Örneğin 70 yaşında bir bayan hastada normal sınırlarda kabul edilebilecek bir plazma kreatinin düzeyi olan 1.1 mg/dL; MDRD yöntemi ile hesaplandığında 49mL/dk bir klirens karşılık gelmekte, bu değer ise ilaç doz ayarı

gereksiniminin başladığı sınır olan 50mL/dk'nın altına düşmektedir. Bu örnekte de açıkça görüldüğü gibi ilaç doz ayarı için mutlaka kreatinin klirensi belirlenmelidir.

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR), sağlıklı bireylerde ve hastalarda böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesidir. GFR normal değeri yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre değişmektedir. Normal değeri 120-130 mL/dk/1,73 m² olup yaş arttıkça azalmaktadır (30). GFR'deki yaşla beraber izlenen azalma daha önce normal bir süreç olarak düşünülmüşse de, yaşlarda azalmış GFR'nin ölüm ve kardiyovasküler hastalıklar gibi advers olayların bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (31-32). Ayrıca yaşlılarda azalmış GFR, tıpkı böbrek yetmezliği hastalarında olduğu gibi ilaç doz ayarını gerektirmektedir. GFR belirlenmesinde 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, inulin klirensi ve nükleer yöntemler kullanılarak yapılan hesaplamalar olmakla beraber bu yöntemlerin kullanılış zorluğu, vakit alması ve pahalı yöntemler olmaları nedeniyle araştırma amacı dışında kullanılmamaktadır. Bunun yerine klinik pratikte; başta plazma kreatinin düzeyi olmak üzere, yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerin kullanıldığı kreatinin klirensi hesabı kullanılmaktadır. Kreatinin klirensi (Cl_{Cr}) belirlenmesinde Cockcroft-Gault formülü ve MDRD hesabı yaygın olarak kullanılmaktadır.

Cockcroft-Gault denklemi (33):

$$C_{Cr} \text{ (mL/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık(kg)}}{72 \times \text{Scr}} \times (0.85 \text{ bayanlarda})$$

Kısaltılmış MDRD çalışması eşitliği (34):

$$\text{GFR (mL/dk/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S}_{Cr})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ bayanlarda}) \times (1.210 \text{ siyahlarda})$$

C_{Cr} : kreatinin klirensi, S_{Cr} : serum kreatinini

Bu formüllerin herhangi biri kullanılarak hesaplanan klirens göre kronik böbrek hastalığı düzeyi 5 evrede belirlenmektedir (35).

Evre I (GFR ≥ 90 mL/dk): böbrek hasarı ile birlikte GFR'nin normal veya artmış olduğu gruptur.

Evre II (GFR 60-89 mL/dk): böbrek hasarı ve hafifçe azalmış GFR.

Evre III (GFR 30-59 mL/dk): orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonunu içerir.

Evre IV (GFR 15-29): şiddetli renal disfonksiyon, renal replasman tedavileri için hazırlıkların yapıldığı dönem.

Evre V (GFR < 15 mL/dk veya diyaliz): böbrek yetmezliği, üremi varsa renal replasman tedavileri.

Bu sınıflamadaki en önemli nokta ise Evre III kronik böbrek hastalığı GFR < 60 mL (30-59 mL/dk) olarak belirlenmektedir. GFR'nin 60 mL/dk'nın altında olması; normal erişkin böbrek fonksiyonlarının %50'sinden fazlasının kaybı anlamına gelmektedir. Klirensin 50 mL/dk ve altında olduğu hasta grubu ise renal yolla itrah edilen ilaçlar için doz ayarı gereksiniminin başladığı sınırdır.

2.5. Renal disfonksiyon varlığında ilaç seçimi ve doz ayarının önemi

Birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri böbrek hastalığından etkilenmektedir. Akut veya kronik böbrek hastalığı vücuttaki tüm organ sistemleri üzerinde global bir etkiye sahiptir. Bu nedenle renal disfonksiyonu olan hastalarda ilaç reçete edilirken ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizma ve eksresyon fazlarının hemen hepsinin etkilendiği akılda tutulmalıdır. Bu hasta grubunda ilaç reçete etmenin zorluğu böbrek fonksiyonları kötüleştikçe daha da artmakta ve özellikle renal replasman tedavisi gören hastalarda (hemodiyaliz veya periton diyalizi) çok daha kompleks bir hâl almaktadır (36-37).

Böbrek hastalığı varlığında birçok ilaç için, etkinliği sağlamak ve toksisiteyi önlemek için doz ayarına gereksinim vardır. İlacın hem değişmemiş hali ve hem de aktif metaboliti böbrekler tarafından ekskresyona uğrayabilmektedir. Renal disfonksiyon varlığında bu ilaçların hem metabolizması hem de eliminasyonu azalmaktadır. Aktif ilaç veya metabolitlerinin birikimi özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda toksisite riskini arttırmaktadır (38). Bu noktada hem yeterli ilaç düzeyini saptamak hem de olası ilaç birikimini tespit etmek adına ilacın kandaki düzeyinin belirlenmesine başvurulabilir, ancak ilacın kandaki düzeyinin tayini her zaman mümkün olmamaktadır.

Kronik böbrek hastalığında izlenen patofizyolojik değişimler ve mevcut olan komorbiditeler nedeniyle hastaların ortalama onbir adet ilaç kullanmakta (39), ve bu hasta grubunda kullanılan ilaç sayısı arttıkça mortalite artmaktadır (40). Bu nedenle ilaç seçimi ve doz ayarı bu grup hastada çok büyük önem taşımaktadır.

Kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi azalttığı kanıtlanan ilaçlar başlıca beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve spironolakton olarak sayılabilir. Bu tedavilere ek olarak kullanılan ve semptomatik rahatlama ve hospitalizasyonu azaltan ilaçlar olarak ise diüretikler ve digoksidir. Sayılan ilaçların her birinin farmakokinetik profili farklı olduğu gibi aynı grup içinde yer alan farklı ilaçlar da farklı profillere sahiptir. Tablo-6'da kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçların, renal eliminasyona uğrama oranları ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması özetlenmektedir.

Tablo-6 Kalp Yetmezliği Tedavisinde Kullanılan İlaçların Maksimum Dozları Ve Renal Disfonksiyondaki Önerilen Doz Ayarları

	Günlük maksimum doz	Renal disfonksiyonda GFR'ye göre doz ayarısı*
ACEİ		
kaptopril	50-150 mg 8-12 saatte bir	>50 : %100 8-12 saatte bir 10-50 : %75 12-18 saatte bir <10 : %50 24 saatte bir
enalapril	5-20 mg 12-24 saatte bir	>50 : %100 10-50 : %50-100 <10 : %25
lizinopril	20-40 mg 24 saatte bir	>50 : %100 10-50 : %50-75 <10 : %25-50
ramipril	5-10 mg 24 saatte bir	>50 : %100 10-50 : %25-50 <10 : %25
trandolapril	1-4 mg 24 saatte bir	>50 : %100 10-50: %50-100 <10 : %50
ARB		
kandesartan	16-32 mg 24 saatte bir	Doz ayarısı gerekmez
valsartan	80-320 mg 24 saatte bir	Doz ayarısı gerekmez
Spirolonakton	25 mg günde 3-4kez	>50: 6-12 saatte bir 10-50: 12-24 saatte bir <10: kaçınılmalı
Beta blokörler		
bisoprolol	5-20 mg 24 saatte bir	>50 : %100 10-50: %75 <10 : %50
karvedilol	6.25-25 mg 12-24 saatte bir	Doz ayarısı gerekmez
metoprolol	50-400 mg 24 saatte bir	Doz ayarısı gerekmez
nebivolol	2,5-5 mg 24 saatte bir	Üretici önerisi kreatinin >2,8 mg/dL verilmemesini önermekte
Digoksin	1.0-1.5 mg yükleme 0.25-0.5 mg/gün idame	>50 : %100 24 saatte bir 10-50 : %25-75 36 saatte bir <10 : %10-25 48 saatte bir
Hidroklorotiyazid	6.25 mg-200 mg 24 saatte bir	Doz ayarısı gerekmez, ancak GFR<10 ise etkin değil
Furosemid	20-300 mg 12-24 saatte bir	Doz ayarısı gerekmez

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü

Literatürde renal disfonksiyonu olan hastalarda ilaç reçete edilirken, ilaç seçimi ve doz ayarının klirens göre ayarlanması ile ilgili prospektif ve retrospektif çalışmalar yer almaktadır. Biz çalışmamızda bu durumu, kırılğan hemodinamileri ve kalp-böbrek arası kompleks etkileşimleri içeren çok özel bir hasta grubu olan kardiyorenal sendrom hastalarında değerlendirmeyi planladık.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız retrospektif veri taraması olarak planlandı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F.) hasta kayıt sistemi (HBYS) kullanılarak ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Tanı Kodu Sistemi'nin 10. sürümünde I50 kodu ile Kalp Yetmezliği tanısı girilerek bu tanı kodu ile yatışı yapılan hastalar, araştırmanın başladığı 2011 Mart'tan geriye doğru tarandı. En son hasta bilgilerine ulaşılabilen 2007 Ocak'a kadar olan hasta kayıtlarına ulaşıldı. Ulaşılan bu hastaların yine S.Ü.M.T.F. otomasyon Ekokardiyografi Rapor Programı kullanılarak belirlenen tarihli yatışa ait sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerleri her bir hasta için kontrol edildi ve $LVEF < \%40$ olan hastalar araştırmaya dahil edilip, $LVEF \geq \%40$ olan hastalar araştırma dışı bırakıldı. Araştırmaya dâhil edilen hastaların epikrizde belirtilen çıkış tarihine ait laboratuvar değerlerine ulaşıldı. Elde edilen veriler üzerinden Amerikan Ulusal Böbrek Kuruluşu'nun (National Kidney Foundation) resmi sitesinde kullanıma sunulan hesaplama aracı kullanılarak, MDRD yöntem ile, (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm), hastaların tahmini kreatinin klirensleri belirlendi. Bu hesaplama sonucunda tahmini GFR değeri >50 mL/dk olan hastalar, bu grupta klirens göre doz ayarı gerekmediğinden, yine araştırma dışı bırakıldı. Kreatinin klirensi ≤ 50 mL/dk olan hastalar kaydedildi. Sonuç olarak araştırma başında belirlenen, sistolik kalp yetmezliği ($LVEF < \%40$) ve tahmini kreatinin klirensi (GFR) ≤ 50 mL/dk olan toplam 388 hastaya ulaşıldı. Bu 388 hastanın hastaneden taburcu edilirken reçete edilen ilaçları kaydedildi. Daha sonra bu ilaçların itrah yolları, böbrek yetmezliğinde kullanıma uygun olup olmadıkları, uygun ise doz ayarının nasıl yapılması gerektiği aşağıda belirtilen kaynaklardan kontrol edildi.

1. Drug Prescribing in Renal Failure : Dosing Guidelines for Adults and Children 5th Edition

2. British National Formulary
3. DrDrugs; Drug Guide for Physicians
4. Physicians' Desk Reference

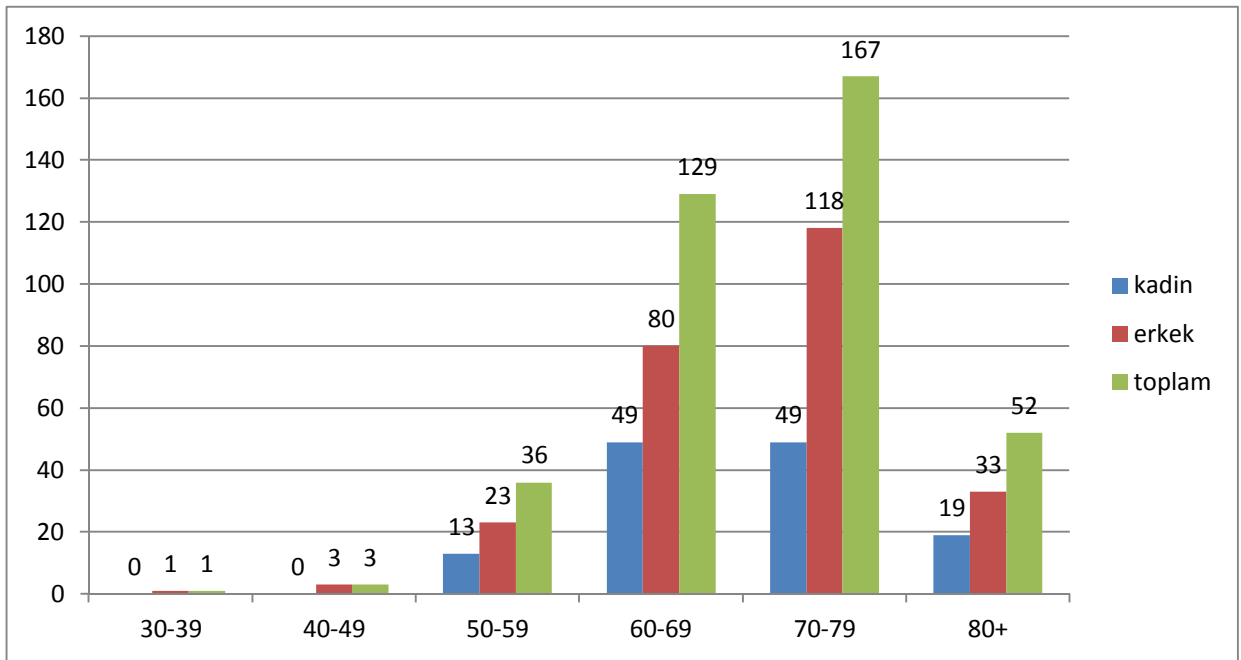
Bu aşamaların sonucunda hastaya ait yaş, cinsiyet, hastanede yatış süresi, LVEF, kreatinin klirensi, toplam kullanılan ilaç sayısı, uygunsuz reçete edilmiş ilaç sayısı, medikal tedavisine yönelik beta-blokör, ACE inhibitörü veya ARB, spironolakton ve digoksin kullanımı ve eğer diyabetik ise metformin veya diğer oral antidiyabetik kullanımı verileri kaydedildi.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak incelendi. Değişkenlerin dağılımı ise Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Elde edilen veriler ortalama \pm standart deviasyon şeklinde kaydedildi. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza EF<%40 ve kreatinin klirensi ≤ 50 mL/dk olan, 130 kadın (%33,5) , 258 erkek (%66,4) toplam 388 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $70,25 \pm 8,87$ idi. Erkek hastalarda ortalama yaş $70,44 \pm 8,89$, kadın hastalarda ise ortalama yaşın $69,88 \pm 8,85$ olduğu saptandı (Şekil-1). Ortalama EF % $29,52 \pm 5,84$, ortalama kreatinin klirensi ise $35,69 \pm 10,89$ olduğu görüldü. Hospitalizasyon süresinin ise ortalama $6,97 \pm 5,57$ gün olduğu görüldü.

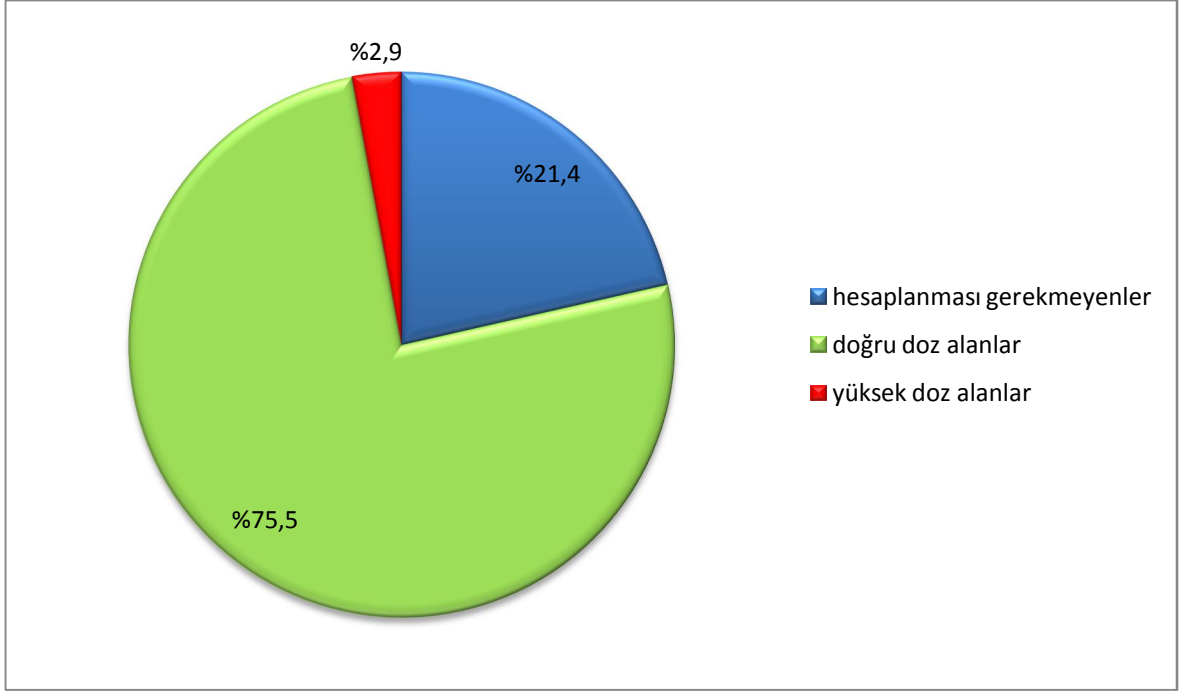


Şekil-1 Hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımları

Reçete edilen toplam ilaç sayısının 2808 olduğu, bu ilaçlarda ise klirens göre hesaplanması gereken ilaç sayısının 1357 (%48,3) olduğu görüldü. Hesaplanması gereken toplam 1357 ilaçtan ise 171 (%12,6) tanesinin yüksek dozda verildiği saptandı. Hastaların aldığı toplam ilaç sayısının ortalama $7,23 \pm 2,33$ olduğu saptandı. 24 hastanın 10 adet, 46 hastanın 9 adet, 67 hastanın ise 7 adet ilaç kullandığı saptandı. Her hasta için, kullandığı ortalama $7,23 \pm 2,33$ ilaçtan ise ortalama $3,57 \pm 1,34$ ilacın renal yoldan itrah edildiği ve

dozunun kreatinin klirensine göre ayarlanması gerektiği saptandı. Renal klirensine göre ayarlanması gereken bu ortalama 3,57 ilacın ise ortalama 0,44 tanesinin (%12,3) uygunsuz dozda verildiği saptandı. Tüm hastalar içinde 106 hastaya (%27,31) 1 adet, 23 hastaya (%5,92) 2 adet ve 5 hastaya ise (%1,28) toplamda 3 adet ilacın klirensine göre yüksek dozda verildiği saptandı.

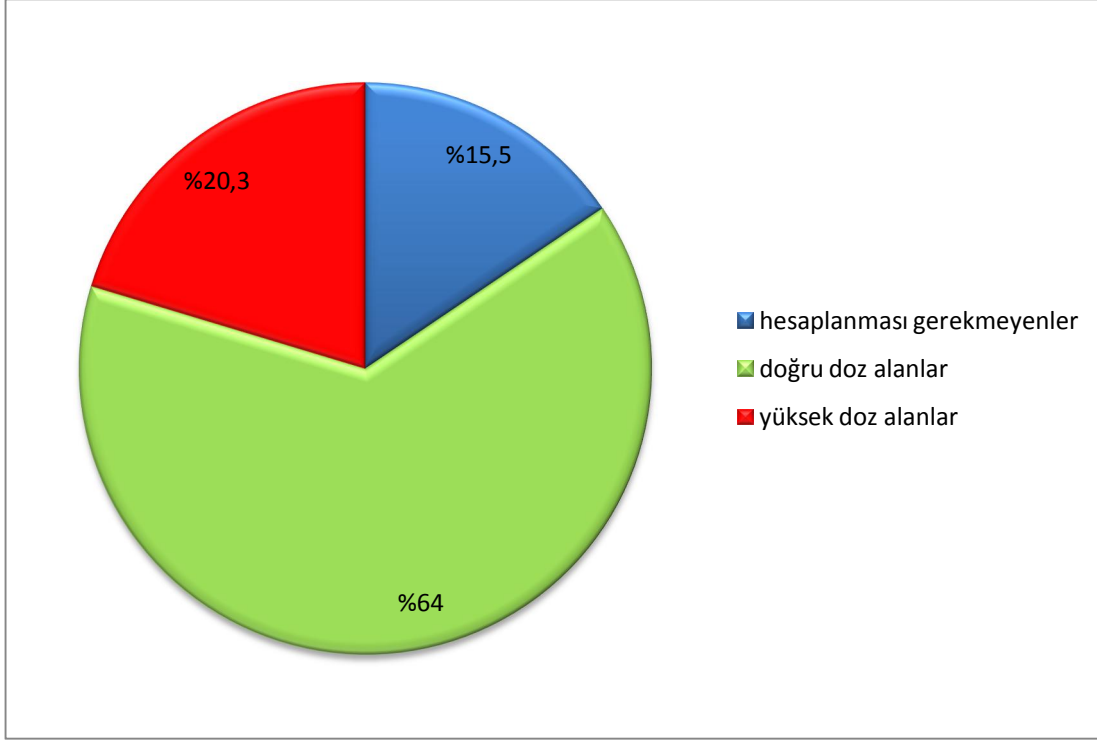
İlaçlara göre ayrı ayrı incelendiğinde ise β -blokörler için; 388 hastanın 52'sine (%13,4) β -blokör verilmediği saptandı (Şekil-2). Geriye kalan 336 hastadan ise 72 hastanın (%21,42) renal yolla itrah edilmeyen ve klirensine göre doz ayarı gerektirmeyen β -blokör kullandığı saptandı. Reçete edilen β -blokör ilaçların %78,6'sının klirensine göre doz ayarı gerektirdiği görülmektedir. Doz ayarı gerektirmeyen β -blokörlerden ise başlıca metoprolol ve karvedilol'ün geldiği görüldü. Klirensine göre doz ayarı gerektiren β -blokör kullanan 254 hastanın (%75,5) doğru dozda aldığı, 10 hastanın ise (%2,9) klirensine göre yüksek doz β -blokör kullandığı saptandı. Uygunsuz doz β -blokör kullanımında ise nebivolol karşımıza çıkmıştır. Klirensine göre doz ayarı gereken bir diğer β -blokör olan bisoprolol'ün ise sık reçete edilmesine rağmen uygunsuz dozda verildiğinin saptanmaması ise farmakolojik olarak günlük maksimum dozunun 20 mg olması ve mortaliteyi azalttığı gösterilen çalışmalarda kullanılan dozun 10 mg olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.



Şekil-2 β -blokör kullanan hastalarda klirens göre reçete edilme oranı

ACEİ grubu ilaçlar için ise; 182 hastanın (%46,9) ACEİ almadığı, bu ilaçları kullanan geriye kalan 206 hastadan 32 hastanın (%15,5) fosinopril kullandığı, bu molekülün ise renal doz ayarı gerektirmediği görülmüştür. Kreatinin klirensine göre doz ayarı gerektiren ACEİ kullanan toplam 132 hastanın (%64) doğru dozda, 42 hastanın ise (%20,3) klirens göre yüksek doz kullandığı saptandı (Şekil-3). Burada ise en sık yüksek dozda reçete edilen ilaçların ramipril ve perindopril olduğu görüldü. Ramipril için belirtilen günlük maksimum doz 10 mg olup, klirens 10-50mL/dk aralığında dozun %50'si, 10mL/dk'nın altında ise %25'i verilmesi önerilmektedir. Kliniğimizde ise klirens bakılmaksızın bu hastalara ramipril'in tam doz reçete edildiği görülmüştür. Bir diğer yüksek doz reçete edilen ACEİ grubu ilaç ise perindopriildir. Perindopril için maksimum 8 mg/gün olan dozun hem BNF ve hem de Drug Prescription in Renal Failure isimli kaynakta klirens 10-50 mL/dk ise 2 mg'ın 24-48 saate bir, Klirens 10 mL/dk'nın altında ise 48 saatte bir verilen

2 mg dozun aşılması gerektiği belirtilmektedir. Pratiğimizde ise bu molekülün, klirens bakımaksızın 2,5-5 mg/gün dozda verildiği belirlenmiştir.

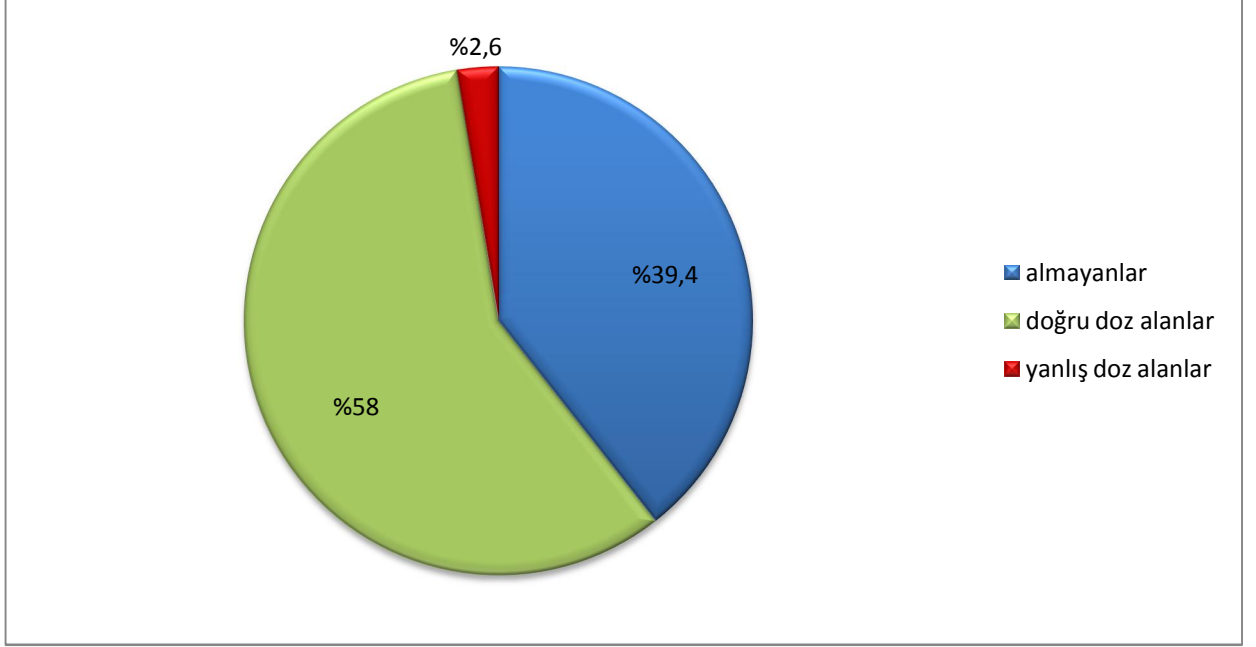


Şekil-3 ACEİ ilaçlar için klirens göre reçete edilme durumu

Toplam 388 hastanın 317'sinin (%81,7) ARB kullanmadığı, kullanan 71 hastadan 69'unda (%97,1) klirens göre doz ayarı gerektirmeyen ARB kullandığı, doz ayarı gereken ARB kullanan sadece 2 hastanın da doğru dozda kullandığı saptandı.

Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan diğer bir ilaç olan spironolakton kullanımının ise %60,5 olduğu görüldü (Şekil-4). Kullanan 235 hasta içinde 10 hastanın (%4,2) klirens göre yüksek doz spironolakton kullandığı saptandı. Spironolakton için kaynaklarda günlük maksimum doz 100 mg olarak belirtilmekte, Klirens 10-50 mL/dk aralığında 25-50 mg/gün, klirens 10 mL/dk'nın altında olduğunda ise hiperkalemi riskinin çok artmasında dolayı kaçınılması tavsiye edilmektedir. İncelememizde klirensi 10mL/dk'nın altında olan hastalara reçete edildiği, Klirens 10-50mL/dk aralığında olan hastalara ise 100 mg/gün

şeklinde yanlış reçete edilemsinin örnekleri görülmüştür. Önerilen dozlarda bile hiperkalemi riski taşıyan bu molekülün, renal disfonksiyonu bu düzeyde olan hastalarda yüksek dozda reçete edilmesinin çok daha tehlikeli olduğu ortadadır.



Şekil-4 Tüm hasta popülasyonu için spironolakton kullanımı

Digoksin kullanımına bakıldığında ise 141 hastanın (%36,3) digoksin kullandığı, bunların içinden de 8 hastaya (%5,6) klirens göre yüksek doz reçete edildiği görüldü.

Kalp yetmezliğine sıklıkla eşlik eden komorbiditelerin başında gelen diyabetin çalışma popülasyonunda görülme sıklığı %41,0 (159 hasta) olarak belirlendi. Diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan oral antidiyabetik olan metforminin kullanılma sıklığı %4,3 olarak bulunurken metformin kullanan 17 hastanın 15'inin (%88,2) ilacı klirens göre önerilenin üzerinde dozlarda kullandığı saptandı. 23 hastanın ise (%5,9) metformin dışı oral antidiyabetik kullandığı, bu hastaların ise 12'sinin (%52,1) klirens göre yüksek dozda kullandığı saptandı. Burda ise sıklıkla gliklazid ve akarboz'un klirens göre önerilenin

üzerinde yüksek dozlarda reçete edildiği görülmüştür. Her iki ilaç için de klirens 50 mL/dk'nın altında olan hastalarda kaçınılması önerilmektedir.

Tüm değişkenlerin arasındaki korelasyon Pearson analizi ile incelendi ve sadece toplam ilaç sayısı ile hospitalizasyon süresi (r: 0.12, p:0.013) arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir pozitif korelasyon tespit edildi. Bazı değişkenlerin birbirleriyle olan korelasyon analizleri Tablo-6'da toplu halde verilmiştir.

Tablo-6 Bazı değişkenlerin birbirleriyle olan korelasyon analizleri (Pearson korelasyon analizleri)

	Klirens	Yaş	EF	Toplam İlaç Sayısı	Yatış Süresi
Klirens	1	0,08 0,11	-0,06 0,26	0,07 0,16	-0,05 0,33
Yaş	0,08 0,11	1	0,06 0,27	-0,11 0,02	-0,01 0,79
EF	-0,06 0,26	0,06 0,27	1	-0,07 0,14	-0,08 0,11
Toplam ilaç sayısı	0,07 0,16	-0,11 0,02	-0,07 0,14	1	0,12(*) 0,01
Yatış süresi	-0,05 0,33	-0,01 0,79	-0,08 0,11	0,12(*) 0,01	1

5.TARTIŞMA

Kalp yetmezliği insidansı gittikçe artmaktadır. Özellikle akut miyokard infarktüsü sonrası sağ kalımın arttırılması bu durumun önemli nedenleri arasında sayılabilir. Kalp yetmezliği hastalarında sık görülen ve mortalite ile çok yakından ilişkili olduğu belirtilen bir komorbidite ise böbrek yetmezliğidir. Kısaca bu iki hastalığın birlikteliği olarak tanımlayabileceğimiz kardiyorenal sendrom, son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı bir alandır. Basitçe her iki hastalığın bir arada bulunmasından çok daha kompleks bir durum olup, sendrom olarak isimlendirilmektedir. Altta yatan kompleks patofizyoloji nedeniyle kalp yetmezliğine böbrek yetmezliği eklendiğinde tedavide zorluklar ortaya çıkmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Bu hastaların tedavisinde akılda tutulması gereken en önemli konuların başında kalp yetmezliği için verilen tedavilerin böbrek yetmezliğini kötüleştirebileceği gelmektedir. Bir başka konu ise bu hastalarda renal disfonksiyon düzeyinin çok iyi belirlenmesi gerekliliğidir. Sadece plazma kreatinin düzeyine bakılmakla, 40-49 yaş aralığındaki hastaların %35'inde, 70 yaş üstünde ise %92'sinde renal disfonksiyon atlanmaktadır (41). Bizim alışmamızdaki hasta popülasyonunda ortalama yaşın 70,25 olduğu göz önünde bulundurulduğunda kardiyorenal sendrom hastalarında renal fonksiyonların çok daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir. Böbrek fonksiyonlarının çok daha doğru bir göstergesi ise kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi belirlemede literatürde en çok kullanılan yöntemler Cockcroft-Gault formülü ve MDRD eşitliği olarak sayılabilir. Her iki yöntem de eGFR için güvenilirliği gösterilmiş olsa da birçok popülasyonda MDRD yönteminin daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (35) (42). Birçok laboratuarda plazma kreatinin ölçümü artık standart kitlerle yapılmakta ve tahmini kreatinin klirensi belirlemede MDRD yöntemi kullanılarak böbrek fonksiyonları hakkında çok daha doğru bilgiler sağlanmaktadır (43).

Hem böbrek yetmezliğinin yüksek prevalansı ve hem de çok sayıda ilacın renal eliminasyona uğraması hekimlerin ilaç reçete edilirken renal fonksiyonları göz önünde bulundurması zorunluluğunu göstermektedir. Birçok ilaç için doz ayarı hem aşırı doz ve toksisitenin önlenmesi hem de iyatrojenik renal hasar veya renal disfonksiyonun hem de KY dekopansasyonu gelişmesinden kaçınmak için gerekmektedir (44). Bir tıp enstitüsünün raporuna göre Amerika’da medikasyon hatası nedeniyle her yıl 7,000 ölüm yaşanmaktadır (45). Bobb ve ark., önlenebilen medikasyon hatalarının yarıdan fazlasının hekimin ilaç reçete etmesindeki hatalara bağlı olduğunu belirtmiştir (46). Renal doz ayarı gerektiren ilaçlar; renal disfonksiyona neden olmamaları ve vücutta aşırı düzeylerde birikmemeleri için, farmakolojik esaslar ve sistematik bir yaklaşım temelinde, dikkatli seçilmeli ve doz ayarı yapılmalıdır (47).

Alınan toplam 388 hasta değerlendirildiğinde 106 hastaya (%27,3) en az bir adet ilacın yüksek dozda verildiği saptandı. Chertow ve ark., 17,828 hastayı içeren bir vaka-kontrol çalışmasında, renal disfonksiyonu olan hastalara, nefrotoksik veya renal klirensli ilaçların %70 oranında yanlış dozda verildiğini saptamıştır (48). Falconnier ve ark., 1648 hastayı kapsayan vaka kontrol çalışmalarında reçete edilen ilaçların %67’sinin bireysel renal fonksiyon düzeyine göre dozları ayarlanmadığını göstermiştir (49). Sheen ve ark., 28,954 hastayı kapsayan çalışmalarında, 4 yıl içinde reçete edilen, renal doz ayarı gerektiren 431,119 ilacın 22,981’inin yüksek dozda verildiği ve toplamda yüksek doz oranının %5.3 olduğu görülmüştür (50). Bu çalışmaların bir kısmı hastaneye yatan tüm hastaları içermekte, bir kısmı ise spesifik olarak böbrek yetmezlikli hastalarda yapılmıştır. Literatürde kardiyorenal sendrom hastalarında yapılmış bu tür bir çalışma bulunmamaktadır. Yine de, bahsedilen çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda %27 oranında nispeten daha az oranda uygunsuz ilaç reçete edilmiştir.

İlaç grupları için ayrı ayrı incelendiğinde β -blokör grubu ilaçlardan karvedilol ve metoprolol'un tamamen karaciğerden elimine edildiği ve doz ayarı gerekmediği, nebivolol ve bisoprolol'un ise renal doz ayarına gereksinim duyduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda klirense göre doz ayarı gerektiren β -blokör kullanan sadece 10 hastaya (%3,78) yüksek dozda β -blokör reçete edildiği saptanmıştır. Bu değer, çalışmalarla kıyaslandığında çok düşük oranda olduğu görülmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ilaç grubu için ise sık kullanılan ramipril ve perindopril gibi moleküllerin renal itrahi olduğu ve doz ayarı gerektirdiği bilinmektedir. Çalışmamızda doz ayarı gerektiren ACEİ reçete edilen 42 hastanın (%20,7) yanlış dozda ilaç aldığı saptandı.

Anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) grubu ilaçların genellikle karaciğerde elimine edildiği ve dolayısıyla doz ayarı gerektirmediği bildirilmektedir (51). Bu durumun tek istisnası olmesartandır. Çalışmamızda sadece iki hastaya olmesartan reçete edildiği, bu iki hastaya da doğru dozda reçete edildiği saptanmıştır.

Digoksin renal disfonksiyon varlığında dikkatli kullanılması gereken ilaçların başında gelmektedir. Çalışmamızda toplam 141 hastaya digoksin reçete edildiği, bunlardan ise 8 hastaya (%5,6) yüksek doz verildiği görülmüştür. Digoksin kullanımından özellikle son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kaçınılmalıdır. Bu hastalarda digoksinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (52). Özellikle hemodiyaliz hastalarında elektrolit bozuklukları artmış toksisite riskinde önemli rol oynamaktadır.

Spironolakton kullanımında renal disfonksiyon varlığında serum potasyum düzeyi sık aralıklarla takip edilmelidir. İleri evre disfonksiyon varlığında ise spironolakton kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Çalışmamızda spironolakton reçete edilen sadece 10 hastada (%4,2) yüksek doz verildiği görülmüştür.

Statinler ile ilgili verilere bakıldığında, genel olarak karaciğerde metabolize edildikleri ve bu nedenle aktif karaciğer hastalığında kontrendike oldukları belirtilmekte, renal disfonksiyon varlığında ise dikkatli kullanılmaları önerilmektedir. Rosuvastatin ise British National Formulary isimli kaynakta eGFR 30-60 mL/dk arasında 20 mg günlük dozu aşılmaması önerilirken eGFR < 30mL/dk olduğunda kaçınılması önerilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 165'ine herhangi bir statin reçete edilmediği, 207 hastaya atorvastatin, 3 hastaya simvastatin, 2 hastaya pravastatin reçete edildiği saptandı. Rosuvastatin reçete edilen 11 hastanın 3'ünde eGFR değeri < 30 mL/dk olmasına rağmen 20 mg/gün reçete edildiği saptanmıştır. Fibratlarla ilgili olarak da renal disfonksiyonun derecesine göre doz azatılımı önerilmekte, fenofibrat için eGFR 20-60mL/dk arası 134 mg/gün , 15-20mL/dk arası ise 67 mg/gün, hesaplanan eGFR < 15 mL/dk olan hastalarda ise kaçınılması önerilmektedir. Önerilen bu dozların üzerine çıkıldığında rabdomyoliz riski artmaktadır. Bizim çalışmamızda da üç hastaya eGFR < 30mL/dk olmasına rağmen 267 mg/gün fenofibrat reçete edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda klinik pratikte en fazla yanlış dozda verilen ilacın ise bir oral antidiyabetik olan metformin olduğu görüldü. Metformin için British National Formulary isimli kaynakta eGFR 45mL/dk altına indiğinde dozun yarıya indirilmesi, 30mL/dk ve altında ise artmış laktik asidoz riski nedeniyle metformin kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca doku hipoksisi veya renal fonksiyonlarda ani kötüleşme riski olan dehidratasyon, şiddetli infeksiyon, şok, sepsis, akut kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, hepatik disfonksiyon veya yakın zamanda myokard infarktüsü geçiren hastalarda da metformin tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bu çalışmamızda metformin reçete edilen toplam 17 hastanın 15'inde (%88,2) önerilen dozların üstünde reçete edildiği görülmüştür.

Ranitidin eliminasyonu böbrek yetmezliğinde azaldığı için bu hastalarda doz ayarı yapılmalıdır (53). Doz ayarı yapılmadığında özellikle renal disfonksiyonu olan yaşlı hastalarda letarji, konfüzyon, somnolans ve dezoryantasyon bildirilmiştir (54). Famotidin için ise benzer durum geçerlidir. Böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarı ömrünün 7-10 kata kadar uzadığı, bu nedenle bu hastalarda doz ayarı yapılması şiddetle tavsiye edilmektedir (55). Sheen ve ark., çalışmalarında bir histamin reseptör antagonisti olan ve peptik ülser, reflü özofajit tedavisinde kullanılan ranitidin 97,138 kez reçete edilmiş, bunların ise 11,092 tanesi (%11,4) yüksek dozda reçete edilmiştir (50). Tüm ilaçlar içinde ise ranitidin'in en yüksek oranda (tüm fazla dozların %48,3'ü) yanlış reçete edilen ilaç olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise famotidin için benzer bir durum izlenmiştir. Famotidin reçete edilen toplamda 34 hastadan 33'ünün (%97) ilacı önerilen dozların üstünde aldığı görülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olmasıdır. Bu durum hem verilerin daha homojen olması açısından bir handikap oluşturmuş, hem de hasta sayısında azlığa neden olmuştur. HBYS sistemindeki kayıtlar taranırken 2006 ve öncesine ait hasta kayıtlarının elektronik epikriz olarak kaydedilmemesi ve yine spesifik bir hasta grubunda çalışılmış olması hasta sayısındaki azlığın diğer nedenleri arasında sayılabilir. Çalışmamızın diğer önemi bir kısıtlılığı da klinikte yatırılarak takip edilmiş ve taburcu edilirken verilen reçetelerden dozajlarının kayıt edilmiş olmasıdır. Bu hastaların taburculuk sonrası takiplerinde ilaçlarda bir doz titrasyonu uygulanması ve uygunsuz ilaç kullanım oranının daha da yükselmesi muhtemeldir. Taburculukta önerilen dozların birçok ilaç için optimal nihai dozlar olmadığı görülmektedir.

Özetle KY hastalarının tedavisi düzenlenirken kreatinin klirensleri hesaplanmalı ve doz titrasyonu yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır. Klirens hesaplanmadan verilen tedavide %27,3 oranında ilaç uygunsuz reçete edilmektedir. Ayrıca KY hastalarında

metformin, digoksin ve ACEİ gibi ilaçları reçete ederken çok daha dikkatli olunmalıdır. Bu konuda genelleme yapabilmek için bu çalışmanın çok daha fazla sayıda hasta ve çok merkezli yapılması gerekmektedir.

6. ÖZET

Başlık : Kardiyorenal sendrom hastalarında kreatinin klirensine göre ilaç seçimi ve doz ayarlanmasının önemine dair farkındalığın retrospektif incelenmesi

Amaç : Kardiyorenal sendrom hastalarında klirens göre doz ayarı gereken ilaçlarda yanlış doz verilme düzeyinin belirlenmesi

Gereç ve Yöntem : Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Kliniğimize kalp yetmezliği tanısı ile yatırılan , EKO ile LVEF < %40 olan hastalar belirlendi. Bu hastaların çıkış gününe ait kreatinin değeri, yaş ve cinsiyet bilgileri kullanılarak Amerikan Ulusal Böbrek Kuruluşu'nun (National Kidney Foundation) resmi sitesinde kullanıma sunulan (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm) hesaplama aracı yardımıyla MDRD yöntemi ile hastaların tahmini kreatinin klirensleri belirlendi. Kreatinin klirensi 50 mL/dk olan toplam 388 hasta çalışmaya dahil edildi. Kardiyorenal sendromlu bu hastaların çıkış epikrizinde hastaya reçete edilen ilaçlar kaydedildi. Bu ilaçların itrah yolu ve böbrek yetmezliğinde kullanımına ve doz ayarına ait bilgiler a)Drug Prescribing in Renal Failure : Dosing Guidelines for Adults and Children 5th Edition, b)British National Formulary , c) Physicians' Desk Reference ve d) DrDrugs; Drug Guide for Phycians isimli kaynaklar taranarak kaydedildi.

Bulgular : Çalışmaya 130 kadın (%33.5) , 258 erkek (%66.4) toplam 388 kardiyorenal sendrom hastası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $70,25 \pm 8,87$ olarak hesaplandı. Erkeklerde ortalama yaş $70,44 \pm 8,89$ iken kadın hastalarda ortalama yaş $69,88 \pm 8,85$ olduğu görüldü. Hastaların ortalama EF'si $\%29,52 \pm 5,84$, ortalama kreatinin klirensleri ise $35,69 \pm 10,89$ idi. Ortalama yatış süresi ise $6,97 \pm 5,57$ olarak hesaplandı. Hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı $7,23 \pm 2,33$, bu ilaçlardan ise $3,57 \pm 1,34$ tanesinin renal yolla itrah edildiği ve klirens göre doz ayarı gereksinimi olduğu saptandı.

β -blokör grubu ilaç kullanımına bakıldığında tüm hasta popülasyonu içinde 52 hastanın β -blokör almadığı, geriye kalan hastalardan ise 72 hastanın renal itrahi olmayan ve bu nedenle klirens göre doz ayarlanması gerekmeyen β -blokör kullandığı belirlendi. Renal itrahi olan ve doz ayarlanması gereken β -blokör kullanan 254 hastanın (%75,5) doğru dozda aldığı, 10 hastanın (%2,9) ise yanlış dozda kullandığı belirlendi.

ACEİ ilaçlarda 182 hastanın (%46,9) bu grup ilaç almadığı, alan 206 hastadan ise 32'sinin klirens göre doz ayarı gerekmeyen ACEİ kullandığı saptandı. Doz ayarı gereken ACEİ reçete edilen toplam 132 hastaya (%64) doğru dozda, 42'sine ise (%20,3) yanlış dozda kullandığı belirlendi. ARB ilaçlarda ise hastaların sadece 71'ine (%18,2) bu ilaçlardan reçete edildiği belirlendi. ARB kullanan 71 hastanın 69'unun klirens göre doz ayarı gerektirmeyen ARB'lerden kullandığı, sadece iki hastanın doz ayarı gerektiren ARB kullandığı ve bu iki hastanın da doğru dozda kullandığı görüldü.

Spirolakton kullanımı %60,5 (235 hasta) olarak belirlenirken 10 hastaya (%4,2) yanlış dozda reçete edildiği saptandı. Digoksin kullanımı ise %36,3 (141 hasta) oranında olup 8 hastaya (%5,6) yanlış dozda verildiği görüldü.

Çalışmamızda en dikkat çekici veri ise kalp yetmezliğine eşlik eden komorbiditelerin başında gelen diyabetin tedavisine yönelik yapılan yanlışlardı. Hasta popülasyonumuzun %41'i (159 hasta) diyabet tanılı ve tedavi görmekte idi. Metformin kullanımı %4,3 olarak bulunurken metformin kullanan 17 hastanın 15'ine (%88,2) yanlış dozda reçete edildiği saptandı. Metformin dışı oral anti diyabetik kullanan 23 hastanın 12'sine (%52,1) yanlış dozda reçete edildiği görüldü.

Sonuç : Kalp yetmezliği hastalarında renal fonksiyonlar sadece plazma kreatinin düzeyine bakılmadan, kreatinin klirensi hesaplanarak belirlenmeli ve kardiyorenal sendrom hastalarında ilaç seçimi ve doz ayarlamasında bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler : kardiyorenal sendrom, kalp yetmezliği, kreatinin klirensi

7. ABSTRACT

Title : Retrospective evaluation of awareness regarding drug choice and dose adjustment with respect to creatinin clearance in patients with cardiorenal syndrome

Objective : To determine the overdose rate of drugs that require renal dose adjustment in patients with cardiorenal syndrome

Material and Method : Heart failure patients were retrospectively searched in hospital database. Echocardiography report program was used and patients with an EF $\geq 40\%$ were excluded. Plasma creatinine values of heart failure patients with EF $< 40\%$, on the day of discharge, were noted. Estimated creatinine clearance was calculated using MDRD creatinine clearance calculator found at National Kidney Foundation's official website (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm). Patients with eGFR of $> 50\text{mL/min}$ were excluded. A total of 388 patients with LVEF $< 40\%$ and eGFR $\leq 50\text{mL/min}$ were enrolled in the study. Drugs prescribed on the day of discharge, for these patients were recorded. Information regarding pharmacokinetics and renal dose adjustments about the drugs were recorded from these sources; a) Drug Prescribing in Renal Failure : Dosing Guidelines for Adults and Children 5th Edition, b) British National Formulary, c) Physicians' Desk Reference and d) DrDrugs; Drug Guide for Physicians.

Results : A total of 388 patients with cardiorenal syndrome, 130 women (33,5%) and 258 men (66,4) were enrolled in the study. Mean age was $70,25 \pm 8,87$ for the total patient population, $70,44 \pm 8,89$ for men and $69,88 \pm 8,85$ for women. Mean EF was $29,52 \pm 5,84$ and mean eGFR was $35,69 \pm 10,89$. Hospitalization duration was $6,97 \pm 5,57$ days. Mean number of drugs prescribed for each patient was $7,23 \pm 2,33$ and $3,57 \pm 1,34$ of these were found to be renally excreted and required renal dose adjustment.

β -blockers were prescribed for 336 patients, 72 patients had β -blockers that did not need dose adjustment. There were 264 patients who used renally excreted β -blockers, 254 of them (75,5%) got right dose and 10 patients (2,9%) were prescribed excessive dosages.

ACEI group of drugs were prescribed for only 182 of the total patient population (46,9%). Thirty two patients were prescribed ACEI that did not require renal dose adjustment. Of 202 patients who received ACEI that required renal dose adjustment, 132 had right dose (64%) and 42 had excessive doses (20,3%). ARB group of drugs were prescribed to only 71 patients, 69 of whom had ARBs that does not need dose adjustment. Only two patients were prescribed renally excreted ARBs and both of them got the right doses.

Spironolactone use was 60,5% (235 patients) among study population. 10 patients (4,2%) had excessive dosages. Digoxin use was 36,3% (141 patients) and 8 patients (5,6%) were prescribed excessive dosages.

The most striking findings in our study was misuses about oral antidiabetics used to treat diabetes, which is one of the most frequent comorbidities accompanying heart failure. 159 patients (41%) were diagnosed with diabetes and treated either with oral antidiabetics, insulin or both. Metformin use was 4,3% and 15 out of 17 patients were prescribed excessive doses (88,2%) . Oral antidiabetics other than metformin were prescribed to 23 patients and 12 of them received excessive doses (52,1%).

Conclusion : Renal functions in patients with heart failure should be carefully evaluated, not only with plasma creatinine levels, but also with eGFR estimation using one of the approved methods and drug choice and dose adjustment should be based on patients' level of renal impairment.

Keywords: cardiorenal syndrome, heart failure, creatinine clearance

8. KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008 Oct;29(19):2388-442.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
3. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008 May 13;117(19):2544-65.
4. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008 Apr 28;168(8):847-54.

5. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397-402.
6. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
7. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987-96.
8. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003 Mar-Apr;16(2):101-5.
9. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Dec;4(12):672-81.
10. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):85-97.
11. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):703-11.
12. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 7;43(1):61-7.
13. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008 Feb;10(2):188-95.

14. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, Mukherjee D, Otten RF, LaBounty TM, et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 1;99(7):939-42.
15. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):609-16.
16. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, Thabut G, Jourdain P, Maison P, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol.* 2008 Jul 4;127(2):228-32.
17. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007 Aug;13(6):422-30.
18. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2008 May 6;117(18):2320-8.
19. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Aug;18(4):442-5.
20. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 May;14(5):1158-62.

21. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11(2):411.
22. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47.
23. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):660-5.
24. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1354-9.
25. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295-302.
26. Drummond GA, Squire IB. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. *Lancet*. 1999 Apr 17;353(9161):1361.
27. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20-3.
28. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1575-81.

29. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):693-704.
30. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Apr;33(4):278-85.
31. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998 Feb 25;279(8):585-92.
32. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002 Sep;62(3):997-1004.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
35. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):137-47.
36. Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Nov;86(5):483-9.
37. Churchwell MD, Mueller BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009 Mar-Apr;22(2):185-8.

38. Vilay AM, Churchwell MD, Mueller BA. Clinical review: Drug metabolism and nonrenal clearance in acute kidney injury. *Crit Care*. 2008;12(6):235.
39. Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Feb;41(2):386-93.
40. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):669-80.
41. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2001 May;16(5):1042-6.
42. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
43. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247-54.
44. Alkhunaizi AM, Schrier RW. Management of acute renal failure: new perspectives. *Am J Kidney Dis*. 1996 Sep;28(3):315-28.
45. Kohn LT CJ, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, DC : . National Academy Press. 2000.
46. Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 12;164(7):785-92.
47. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ*. 2002 Feb 19;166(4):473-7.

48. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2839-44.
49. Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M. Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gen Intern Med*. 2001 Jun;16(6):369-75.
50. Sheen SS, Choi JE, Park RW, Kim EY, Lee YH, Kang UG. Overdose rate of drugs requiring renal dose adjustment: data analysis of 4 years prescriptions at a tertiary teaching hospital. *J Gen Intern Med*. 2008 Apr;23(4):423-8.
51. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003 Jan;16(1):123-6.
52. Chan KE, Lazarus JM, Hakim RM. Digoxin associates with mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;21(9):1550-9.
53. Garg DC, Baltodano N, Jallad NS, Perez G, Oster JR, Eshelman FN, et al. Pharmacokinetics of ranitidine in patients with renal failure. *J Clin Pharmacol*. 1986 Apr;26(4):286-91.
54. Slugg PH, Haug MT, 3rd, Pippenger CE. Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med*. 1992 Nov;152(11):2325-9.
55. Gladziwa U, Klotz U, Krishna DR, Schmitt H, Glockner WM, Mann H. Pharmacokinetics and dynamics of famotidine in patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Sep;26(3):315-21.

9.TEŞEKKÜR

Öncelikle doğduğum günden bugüne bana her adımında ve aldığım her kararda yanımda olan annem ve babama, özellikle de beni tıp fakültesi yazmam konusunda ikna eden babama. Bana her zaman en büyük hayalleri kurmam ve de gerçekleştirmek için sürekli teşvik eden hep babamdı. Hâlâ onların oğlu olmak, hâlâ her sıkıntıda bir telefonla yanımda olmaları en büyük güvencem. Ablam ve kardeşim ise bana olan sonsuz güvenleri ve beni kendilerine hiç tereddüt etmeden tercih etmeleri ile her an yanımda oldukları için sonsuz teşekkür. . .

Tıp fakültesine devam ederken çoğumuzun yaşadığı yılgınlık anlarında karşıma çıkan, sürekli güler yüzü, hiç bitmek bilmeyeceğini düşündüğüm enerjisi ve de işimize ibadet ciddiyeti ile sarılmamız gerektiğini anlatan Prof.Dr.Vedat Davutoğlu Hocam'a . . . Çok kritik bir anda tanıştım ve üzerimdeki yılgınlığı okuma aşkına, yorgunluğu şevke çevirdiği ve mesleğime aşkla sarılmamı sağladığı için . . .

Kliniğimdeki tüm hocalarıma, en başta klinisyenliğinden ve ilminden en çok faydalandığım ve en uzun süre beraber çalıştığım Kurtuluş Hocam'a ve Hasan Hocam'a, yine uzun süre beraber çalıştığım, elektrofizyolojiye merakımı sürekli destekleyen ve ne zaman bir soru sorsam üşenmeden eline kâğıdı kalemi alıp yazarak, çizerek anlatan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Yazıcı Hocam'a, o olmasa bu tez bu kadar hızlı sonuçlanamazdı, asfalt ağladı abi :)

Dört yıl boyunca hepsinin üzerimde çok emeği geçen Prof.Dr.M.Tokaç, Doç.Dr.M.A.Düzenli, Doç.Dr.Ahmet Soylu, Doç.Dr.İlknur Can hocalarıma, bizlerle abi yakınlığında ilgilenen, dertlerimizi bile paylaşabildiğimiz Doç.Dr.Mehmet Kayrak, Y.Doç.Dr.U.Doğan, Y.Doç.Dr.Hakan Akıllı ve Y.Doç.Dr.Alpay Arıbaş Abilerim'e ne kadar teşekkür etsem azdır.

Bu geçen dört yıl boyunca nöbetlerde beraber yatıp beraber kalktığımız kıdemli ağabeylerimiz Akif Vatankulu, Yusuf Alihanoglu, Selim Ayhan, Osman Sönmez, Zeynettin Kaya, etin Duman ağabeylerimi anmak benim için çok büyük zevk. Bunlar içinde hâlâ kahrımı çeken ağabeylerim bile vardır!

Tezi yazmaya başladığım ilk günden beri sürekli beraber çalıştığım, verileri girmekten EndNote programına ve hatta istatistiğe kadar her adımda yanımda olan kardeşim Elvin'e...

Bu süre içinde beraber çalıştığım ve kardeşim gibi sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür etmek istiyorum.

Klinikteki tüm hemşire arkadaşlarıma, hem eşsiz sohbetleri hem de nöbetlerde yediğimiz enfes pasta börekler için :)

Eşime, okuma sevdamı onun kadar anlayışla karşılayan, ona çok az vakit ayırmama rağmen gcenmeyen bir eř bulabilir miydim bilmiyorum.

ve de kızımız Zeynep'e . . . minicik elleri için . . .