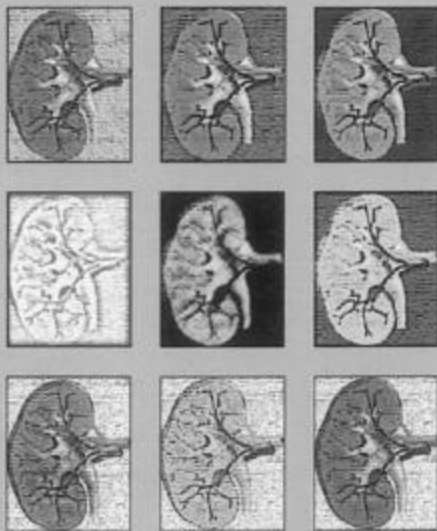


NEFROLOJİ EL KİTABI

Prof. Dr. Tekin Akpolat
Prof. Dr. Cengiz Utaş
Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar



NEFROLOJİ EL KİTABI

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Tekin AKPOLAT
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
SAMSUN

Prof. Dr. Cengiz UTAS
Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
KAYSERİ

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
ANTALYA

4. Baskı

2007

© 2007 NOBEL TIP KİTABEVLERİ

NEFROLOJİ EL KİTABI

Prof. Dr. Tekin AKPOLAT

Prof. Dr. Cengiz UTAŞ

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

ISBN: 978-975-420-552-7

1. Baskı 1996

2. Baskı 1999

3. Baskı 2000

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez:

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul Tel: (0212) 632 83 33 Fax (0212) 587 02 17

Şube:

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı Cerrahpaşa-İstanbul Tel: (0212) 566 17 58

Şube:

Kadıköy Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No. 7 Kadıköy-İstanbul Tel: (0216) 336 60 08 Fax: (0216) 345 58 25

Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi
Halk Sok. No: 5 Sıhhiye-Ankara
Tel: (0312) 431 16 33
Fax: (0312) 432 21 85

İzmir: Cüven & Nobel Tıp Kitabevi
168. Sok. No. 10/1 Bornova-İzmir
Tel: (0232) 339 16 96
Fax: (0232) 339 17 54

İzmir: SSK İş Hanı P/36 Konak-İzmir
Tel: (0232) 425 27 58
Fax: (0232) 483 57 02

Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi
Altıparmak Cad. Burg Pasajı, Bursa
Tel/Fax: (0224) 224 60 21

Adana: Nobel Kitabevi
Acınan Kılıvci Bulvarı 31/C Adana
Tel: (0322) 233 00 29
Fax: (0322) 234 99 56

Samsun: Nobel Tıp Kitabevi
Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6 Samsun
Tel: (0362) 435 08 03
Fax: (0362) 435 04 90

www.nobeltip.com

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası hükümleri gereğince yazarın yazılı izni olmadan kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, gök, çama, grafik, v.b. ler kopya edilmez. Her türlü yayın hakkı saklıdır. Bilimsel amaçlarla kaynak göstererek alıntı yapılabilir.

Düzenleme : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Baskı / Cilt : Nobel Matbaacılık

DÖRDÜNCÜ BASKININ ÖNSÖZÜ

Günümüzde böbrek hastalıklarının sıklığı giderek artmaktadır. Böbrek hastalıklarının tedavisi pahalı ve zordur. Ülkemizde 'Nefroloji' konusunda yazılmış kitap sayısı sınırlıdır ve Nefroloji ile ilgili kitaplara ihtiyaç vardır. Bu kitabın amacı öğrenci ve hekimlere Temel ve Güncel nefroloji konularını sade ve anlaşılır bir şekilde sunmak ve Temel Nefroloji bilgilerini edinmelerini sağlamaktır. Bu amacımızdaki başarı bizim için en büyük mutluluk olacaktır.

Bu amaçla yazdığımız kitabımızın ilk 3 baskısının gördüğü ilgi ve beğeni bizleri kitabın 4. baskısı hazırlamaya yöneltmiştir. Üçüncü baskının üzerinden yaklaşık olarak 7 yıl geçmesi nedeni ile tanı ve tedavi yöntemlerinde büyük değişiklikler olan hastalıklarla ilgili bölümleri yeniden yazdık. Değişikliklerin daha sınırlı olduğu bölümlerde küçük eklemeler/düzeltilmeler yaptık. Özellikle, nefroloji pratiğinde sık karşılaştığımız kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon konularını yeniledik. Nefroloji ve internet konusunda internetin nefroloji pratiğindeki önemini ve bizlere getirebileceği kolaylıkları vurguladık. Önceki baskılara kıyasla çok sayıda resim ve şekil ekleyerek konuları zenginleştirdik.

Kitabın hazırlanmasına değerli zamanlarını ayırarak katkıda bulunan tüm yazarlara ve baskıda görev alanlara teşekkür ederiz.

2007

Prof. Dr. Tekin AKPOLAT

Prof. Dr. Cengiz UTAŞ

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR



AİLELERİMİZE

YAZARLAR

Dr. Zelal ADIBELLİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emel AKOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tekin AKPOLAT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Turgay ARINSOY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Semra BOZFAKİOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Kuddusi CENGİZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Taner ÇAMSARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat DANACI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kamil DİLEK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Melda DİLEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tevfik ECDER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yunus ERDEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Ünitesi

Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yaşar KARAASLAN

Ankara Numune Hastanesi Romatoloji Kliniği

Prof. Dr. Oktay OYMAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ozan ÖZKAYA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Saime PAYDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

YAZARLAR (devam)

Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Cem SUNGUR

Mesa Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Bölümü

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aydın TÜRKMEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Cengiz UTAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Ünitesi

Prof. Dr. Abdülgaffar VURAL

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Müjdat YENİCESU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
1.Böbreklerin temel fonksiyonları ve düzenlenmesi	1
Cem SUNGUR, Tekin AKPOLAT	
2.Böbrek hastalıklarında belirti ve bulgular	16
Emel AKOĞLU, Tekin AKPOLAT	
3.Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri	22
Tekin AKPOLAT, Murat DANACI	
4.Sıvı-elektrolit metabolizması ve bozuklukları	52
Gültekin SÜLEYMANLAR	
5.Asit-baz metabolizması ve bozuklukları	87
F. Fevzi ERSOY	
6.Hipertansiyon	
A.Temel Bilgiler	107
Tekin AKPOLAT, Melda DİLEK	
B.Hipertansif kriz	143
Taner ÇAMSARI, Tekin AKPOLAT	
7.Renovasküler hipertansiyon	148
Melda DİLEK, Tekin AKPOLAT	
8.Proteinüriler ve nefrotik sendrom	161
Şehsuvar ERTÜRK	
9.Primer glomerüler hastalıklar	172
Gültekin SÜLEYMANLAR, Tekin AKPOLAT	
10.Sekonder glomerüler hastalıklar	202
Oktay OYMAK	
11.Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu	
A.GoodPasture sendromu, Multipl myeloma, Amiloidoz, Sarkoidoz, Gut, Böbrek tüberkülozu, AIDS	210
Cengiz UTAŞ, Tekin AKPOLAT	
B.Henoch-Schönlein purpurası, Romatoid artrit, Mikst bağ dokusu hastalığı, Polimiyozit, Dermatomiyoit, Sjögren sendromu, Esansiyel mikst kriyoglobülinemi, Skleroderma	225
Yaşar KARAASLAN, Tekin AKPOLAT	
C.Hemolitik üremik sendrom, Trombotik trombotopenik purpura, Sickle cell hemoglobinopati, Behçet hastalığı, Ailevi Akdeniz ateşi, Vaskülitler	232
Tekin AKPOLAT, Zelal ADIBELLİ	

KONULAR	SAYFA
11.Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu	
D.Diyabetik nefropati	243
Cengiz UTAŞ, Tekin AKPOLAT	
E.Lupus nefriti	252
Melda DİLEK, Tekin AKPOLAT	
12A.Akut böbrek yetmezliği	259
Kamil DİLEK	
12B.Rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği	277
Aydın TÜRKMEN	
13.Kronik böbrek yetmezliği	283
Ahmet Uğur YALÇIN, Tekin AKPOLAT	
14.Renal replasman tedavisi	
A.Diyaliz hakkında genel bilgiler, Hemodiyaliz	324
Tekin AKPOLAT, Cengiz UTAŞ	
B.Sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD)	340
Fehmi AKÇİÇEK	
C.Renal transplantasyon	349
Tevfik ECDER, Tekin AKPOLAT	
15.Obstrüktif nefropati	365
Turgay ARINSOY	
16.Üriner sistem infeksiyonları	376
Zelal ADIBELLİ, Serhat ÜNAL	
17.Renal vasküler hastalıklar	396
Saime PAYDAŞ	
18.Renal tübüler hastalıklar	404
Semra BOZFAKIOĞLU	
19.Kahtsal böbrek hastalıkları	414
Oğuz SÖYLEMEZOĞLU, Ozan ÖZKAYA	
20.Toksik nefropati	431
Oktay OYMAK	
21.Böbreklerin doğumsal anomalileri	441
Müjdat YENİCESU	
22.Taş hastalığı	447
Hakan ÖZKARDEŞ	
23.Böbrek tümörleri	457
Hakan ÖZKARDEŞ	
24.Böbreğin kistik hastalıkları	465
Yunus ERDEM	
25.Gebelik ve böbrek hastalıkları	473
Tekin AKPOLAT	

KONULAR	SAYFA
26.Karaciğer hastalıkları ve böbrek Abdülgaffar VURAL	480
27.Kanser ve böbrek Kuddusi CENGİZ, Tekin AKPOLAT	486
28.Böbrek yetmezliğinde ilaç kullanımı Tekin AKPOLAT, Cengiz UTAŞ	492
29.Nefroloji ve internet Tekin AKPOLAT	526
30.Sıvı-elektrolit ve asit-baz metabolizması ile ilgili problemler Tekin AKPOLAT, Tevfik ECDER	535
31.Önemli yasalar Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği	550
EK Besinlerin yenebilen 100 gramlarının enerji, fosfor, potasyum ve sodyum içerikleri	585
Dizin	595

KONU 1

BÖBREKLERİN TEMEL FONKSİYONLARI VE DÜZENLENMESİ

Cem SUNGUR, Tekin AKPOLAT

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan her biri yaklaşık 120-150 gram ağırlığında olan organlardır. Böbreğin makroskopik incelemesinde en dışta fibröz bir kapsül, kapsülün altında korteks ve en içte medülla bulunur (Şekil 1).

Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır ve her nefron tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak iki kısımdan oluşur:

- 1) Sıvının kandan filtre olduğu bir glomerül
- 2) Filtre edilmiş sıvının sonunda idrara dönüştüğü uzun, yer yer kıvrımlı bir tübül.

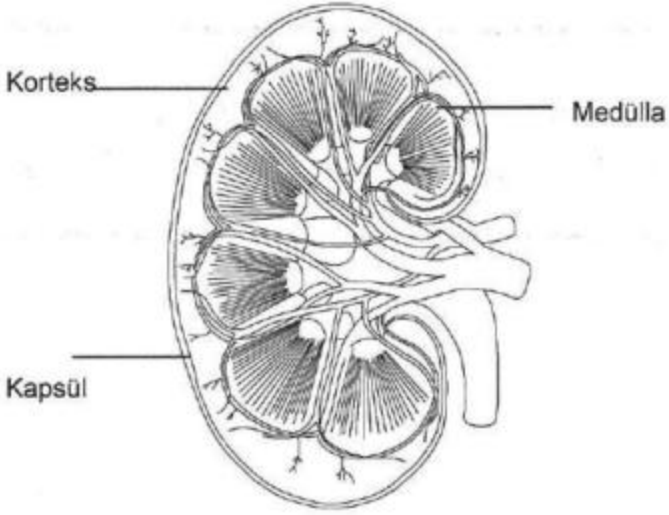
Kortekste glomerüller, proksimal ve distal tübülsler ve dış kortekste nefronların Henle kulpları bulunur. Medüllada ise toplayıcı kanallar, Henle kulpları ve vasa rectaer bulunur. Medüllada bulunan toplayıcı kanallar sırasıyla küçük kaliks, büyük kaliks ve pelvise açılır (Şekil 2).

Böbreğin idrar oluşumu dışında da birçok fonksiyonu vardır (Tablo 1).

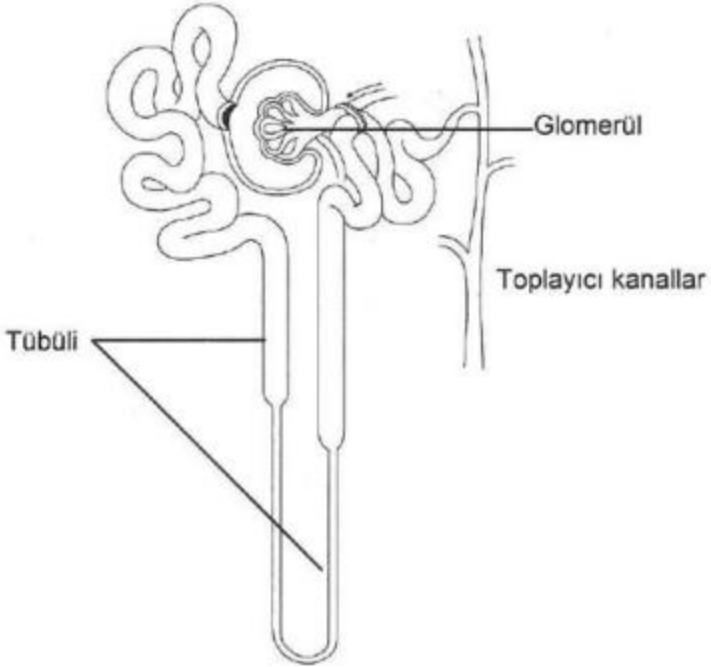
Bu konuda öncelikle nefronun temel yapısı ve işlevleri, renal kan akımı ve basınçlar anlatılacak daha sonra kısaca idrar oluşumu ve içerdiği maddelerden bahsedilecektir.

Nefronlar böbrek dokusu içinde ilerledikleri derinliğe göre ikiye ayrılırlar:

- 1) Kortikal nefronlar



Şekil 1. Böbreğin makroskopik görünümü



Şekil 2. Nefron ve bölümleri

Tablo 1. Böbreğin temel fonksiyonları

1.VÜCUT SIVI VE ELEKTROLİT DENGESİNİN KORUNMASI: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.....
2.METABOLİK ARTIK ÜRÜNLERİN ATILIMI: Üre, ürik asit, kreatinin...
3.İLAÇLAR, TOKSİNLER VE METABOLİTLERİNİN DETOKSİFİKASYONU VE ATILIMI
4.EKSTRASELLÜLER SIVI HACMİ VE KAN BASINCININ HORMONAL DÜZENLENMESİ
Renin-anjiotensin sistemi
Renal prostaglandinler
Renal kallikrein-kinin sistemi
5.HORMON ÜRETİMİ VE METABOLİZMASINA KATKI: Eritropoietin, D vitamini...
6.PEPTİT HORMONLARIN YIKIMI: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...
7.KÜÇÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL PROTEİNLERİN YIKIMI: Hafif zincirler, beta ₂ -mikroglobülin...
8.METABOLİK ETKİ: Glukoneogenez, lipid metabolizması...

2)Jukstamedüller nefronlar (Tüm nefronların yaklaşık 1/5 ila 1/3'üdür); medüllerin derinlerine inen uzun ince segmentleri vardır.

Glomerüle arteriyel kan afferent arteriyol aracılığıyla gelir ve efferent arteriyol aracılığıyla terkeder. Glomerül birbirine paralellik gösteren, birbirleriyle anastomozları olan ve epitelial hücrelerle kaplı kapillerlerden oluşan bir yumaktır ve Bowman kapsülü adı verilen bir yapı içinde yer alır. Glomerül içindeki kan basıncı sıvının Bowman kapsülü içine filtre olmasını sağlar ve bu sıvı böbreğin kortikal kısmında yer alan proksimal tübül içine ilerler. Bu sıvı proksimal tübülden sonra böbreğin derin medüller kısmında bulunan Henle kulpuna doğru ilerler. Her Henle kulpu inen ve çıkan bölüm olmak üzere ikiye ayrılır. Henle kulpundan sonra sıvı sırasıyla distal tübüle ve kortikal toplayıcı kanala iletilir. Toplayıcı kanallar tübüler sistemi izleyerek sonunda renal papillaların uçlarından ve renal kaliksler aracılığıyla renal pelvise açılırlar.

Böbreğin tüm tübüler sistemi çevresinde peritübüler kapiller ağ vardır. Bu kapiller sisteme kan efferent arteriyolden, yani glomerülden daha önce geçmiş kandan gelir. Peritübüler kapiller ağın önemli bir bölümü kortekste olmakla birlikte vasa recta adı verilen uzantılarla Henle kulpunun derindeki kısımlarına da eşlik ederler.

Yukarda da belirtildiği gibi nefronda iki kapiller yumak vardır:

- 1) Glomerül
- 2) Peritübüler kapillerler.

Glomerüler sisteme kan afferent arteriyolden, peritübüler kapiller sisteme ise efferent arteriyolden gelmektedir. Bu nedenle glomerüler kapiller sistem yüksek basınçlı yatak, peritübüler sistem ise düşük basınçlı yatak olarak adlandırılır.

Vasa rectalardan geçen kan ise tüm renal kan akımının % 1-2'sidir ve medüller kan akımı çok yavaştır. Vasa recta konsantre idrar oluşumu açısından çok önemlidir.

Jukstaglomerüler aparat: Afferent arteriyol, efferent arteriyol, distal tübülüsün arterlere komşu kısmı (makula densa) ve mezangiumda bulunan Polkissen hücrelerinden oluşur. Zengin bir sinir ağına sahiptir ve birçok böbrek fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar.

NEFRONLARIN TEMEL İŞLEVLERİ: Nefronun temel işlevi istenmeyen maddeleri böbrek içinden geçtiği süre içinde plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili olan temel mekanizmalar:

1)Glomerüler filtrasyon: Glomerüldeki kanın plazmasının önemli bir bölümünü (genellikle 1/5'ini) glomerüler membrandan tübüler sistem içine filtre eder.

2)Tübüler reabsorpsiyon: Bu filtre edilen sıvı tübüllerde seyrederken başta su olmak üzere gereken maddeler peritübüler kapiller ağdaki plazma içine reabsorbe edilirken, istenmeyen maddeler geri emilmez ve idrar oluşumuna katkıda bulunur.

3)Tübüler sekresyon: İstenmeyen maddelerin idrarla atılmasını sağlayan önemli bir mekanizma da sekresyondur. Plazmadaki bazı maddeler tübüllerini döşeyen epitel hücrelerince doğrudan tübüler sıvı içine sekrete edilirler.

Glomerüler filtrat tübüllerden geçerken su içeriğinin % 99'u ve solüt içeriğinin değişen miktarları vasküler sisteme emilirken, az sayı ve miktardaki bazı maddeler de tübüller içine sekrete edilir. Bu işlemler sonunda geri kalan tübüler su ve solütler idrarı oluşturur.

Diğer bir deyişle idrar çoğunlukla geri emilmeyen ve daha az olarak da sekrete edilen maddelerden oluşur.

RENAL KAN AKIMI VE BASINÇLAR

Yetmiş kilogram ağırlığında erişkin bir insanda her iki böbrekten geçen kan akımı 1200 ml/dakikadır. Kalp debisinin böbreklerden geçen bölümüne renal fraksiyon denir. Erişkin 70 kilogram ağırlığındaki bir erkeğin normal kalp debisi 5600 ml/dakika olduğundan normal renal fraksiyonun yaklaşık % 21 olduğu kolayca hesaplanacaktır. Normal bireylerde bu oran %12 ile 30 arasında değişebilmektedir.

Afferent arteriyolün başında ~100 mm Hg olan kan basıncı glomerül içindeki kapillerlerde ortalama 60 mm Hg'ya düşer. İnsan vücudunda glomerül dışında bulunan kapillerlerde ise basınç ortalama 15-35 mm Hg'dır. Bu değerlerden de anlaşılacağı gibi glomerül içindeki kapiller yapı özelleşmiş bir yapıdır ve bu yataktaki ortalama 60 mm Hg'lık basınç sıvının kolayca filtre olmasını sağlar. Efferent arteriyol içinden peritübüler kapiller sisteme ilerledikçe basınç 20 mm Hg'nın altına düşer; peritübüler kapiller yataktaki bu azalmış basınç plazmanın onkotik basıncından düşük olduğu için tübülü lümenindeki sıvının geri emilimini kolaylaştırır.

GLOMERÜLER FİLTRASYON VE GLOMERÜLER FİLTRAT

Glomerülden Bowman kapsülü içine filtre olan sıvıya glomerüler filtrat adı verilir. Glomerüler kapillerlerin membranları ise glomerüler membran adını alır. Glomerüler membran özelleşmiş bir yapıdır ve başlıca 3 kısımdan oluşur:

- 1)Kapillerlerin kendisine ait endotel tabakası
- 2)Bazal membran
- 3)Bazal membranın dışında yer alan epiteliyal hücreler

Çok katmanlı olmasına karşın glomerüler membranın geçirgenliği olağan bir kapillere göre 100 ile 500 kat fazladır. Kapiller endotel hücreleri arasında fenestrae (pencere) adı verilen binlerce delik yer alır. Bazal membranın diğer tarafında ise epiteliyal hücrelere ait slit por adı verilen aralıklar yer alır. Permeabilitesi (geçirgenliği) fazla olmasına karşın glomerüler membranın seçiciliği molekül büyüklüğüne göre değişmektedir. Bu ilişki Tablo 2'de özetlenmiştir:

Tablo 2. Glomerüler bazal membran geçirgenliği ile moleköl ağırlığı arasındaki iliŖki

Moleköl ağırlığı	Geçirgenlik	Örnek Madde
5.200	1.00	İnülin
30.000	0.5	Çok küçük protein
69.000	0.005	Albümin

Bu seçiciliğin iki nedeni vardır:

1)Slit porların büyüklüğü

2)Elektriksel yük: Glomerül porlarının bazal membran kısımları kuvvetli negatif yüke sahip kompleks proteoglikanlar içerirler ve dolayısıyla negatif yüklü molekülleri uzaklaştırırlar.

Glomerüler filtratın kompozisyonu: Glomerüler filtratın yapısı pratik açıdan plazma ile aynıdır ama içinde çok az miktarda protein içerir. İçinde eritrosit yoktur; % 0.03 oranında protein içerir ve bu miktar plazmanınkinin 1/240'ı kadardır.

Glomerüler filtrasyon değeri (GFD): Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon değeri adı verilir. Normal bireyde bu değeri yaklaşık 125 ml/dakikadır. Günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150-180 litredir (125 ml/dakika X 1440 dakika) ama % 99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır.

Filtrasyon fraksiyonu: Plazmanın glomerüler filtrat haline dönüşen kısmıdır. Böbreklerden normal plazma akımı 650 ml/dakika ve normal glomerül filtrasyon değeri 125 ml/dakika olduğundan ortalama filtrasyon fraksiyonu yaklaşık % 18-20'dir.

Glomerül içinde filtrasyonu sağlayan dinamiği oluşturan etkenler:

- 1)Glomerüler kapillerler içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç
- 2)Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koyan hidrostatik basıncı
- 3)Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin onkotik basıncı

4) Filtrasyona yardımcı olan Bowman kapsülü içindeki proteinlerin onkotik basıncı (Fizyolojik koşullarda bu basınç sıfıra yakındır)

Normal filtrasyon basıncı yaklaşık 15-25 mm Hg kadardır. K_f olarak gösterilen filtrasyon katsayısı her iki böbrekteki glomerüler filtrasyon değerinin mm civa cinsinden filtrasyon basıncına oranlanması ile bulunur. Başka bir deyişle:

$$K_f = \text{GFD (Glomerüler filtrasyon değeri)} / \text{Filtrasyon basıncı}$$

Glomerüler filtrasyon değerini böbrekler değişen fizyolojik durumlara göre yeniden düzenleyebilirler. GFD, 80-180 mm Hg kan basıncı değerleri arasında kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez (Otoregülasyon). Bu otoregülasyonda rol oynayan temel mekanizmalar;

1. Miyojenik: Kan basıncı düşünce afferent arteriyolde vazodilatasyon olur

2. Tübüloglomerüler mekanizma: Kan basıncının düşmesi geçici olarak glomerüler kapiller basınç ve GFD'ni azaltır. Bunun sonucu olarak makula densaya daha az sodyum gelir. Makula densada azalmış sodyum geri Emilimi tübüloglomerüler mekanizma ile afferent arteriyolün direncini azaltır; vazodilatasyon olur

3. Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu: Kan basıncında azalma ve makula densaya gelen sodyumun azalması lokal renin-anjiyotensin sistemini aktive eder. Anjiyotensin II'nin artması ise efferent arteriyolde vazokonstriksiyona yol açar.

TÜBÜLER REABSORPSİYON VE SEKRESYON

Tübüllere ulaşan glomerüler filtrat sırasıyla: 1) Proksimal tübül 2) Henle kulpu 3) Distal tübül 4) Kortikal toplayıcı kanallar ve 5) Pelvise ulaşan toplayıcı kanallar içinde ilerler. Bu ilerleyiş sırasında çeşitli maddeler ve su tübüler epitel tarafından selektif olarak geri emilir veya sekrete edilir ve pelvise ulaşan sıvı bu işlemler sonucu idrar haline gelir. Glomerüler filtrattaki sıvının yaklaşık % 99'u geri emilir. İdrarın oluşumunda geri emilim sekresyondan çok daha önemli bir rol oynar. Ancak sekresyon özellikle potasyum ve hidrojen iyonlarının atılımı açısından çok önemlidir.

Tübül epitelinin membranında meydana gelen madde taşınması başlıca iki mekanizma ile gerçekleşir:

1)Aktif transport (Primer ve sekonder aktif transport olarak ikiye ayrılır)

2)Pasif transport.

Primer aktif transportta bir voltaj gradientine karşı ATP kaynaklı enerji kullanılarak madde transportu sağlanır. Sodyum iyonu başlıca bu mekanizma ile taşınır. Sekonder aktif transportta ise yüksek fosfat bağlı enerji kullanılmaz ama sodyum iyonunun hücre içine girmesi birçok transport proteini ve mekanizmasını harekete geçirir. Glukoz ve amino asitler de bu yolla taşınır. Sodyum iyonunun hücre içine girmesi ile bazı maddelerin (Örn. Hidrojen) hücre dışına yani tübüler lümene atılmasını sağlayan sekonder aktif transporta da counter-transport adı verilir.

Farklı tübüler sistemleri döşeyen tübül epitelinin yapısı ve emilim kapasitesi birbirinden farklıdır ve bu segmentler değişik transport işlevlerini üstlenecek biçimde özelleşmişlerdir. Örneğin distal tübülün son kısımları ve toplayıcı kanallar diğer segmentlerden önemli bir farklılık gösterirler: antidiüretik hormonun varlığında suya geçirgendirler ama bu hormonun etkisi izlenmiyorsa suya geçirgenliklerini yitirirler. Bu son özellik böbreklerin ekstrasellüler sıvının ozmolalitesini ve sodyum konsantrasyonunu ayarlaması açısından çok önemlidir.

İdrarın konsantrasyonunu sağlayan zıt akımlar, zıt akımlar arasındaki permeabilite farkı ve enerji kaynağı Henle kulpunda mevcuttur. Henle kulpu inen kolu suya geçirgen olup sodyuma geçirgen değildir. Henle kulpu çıkan kolu ise suya geçirgen olmayıp sodyuma geçirgendir. Henle kulpu çıkan kalın parçasında NaCl aktif olarak geri emilir ve medüller tonisiteyi artırır. İdrarın konsantrasyonunu düzenleyen en önemli mekanizmalardan birisi de medüller hipertonsitesidir. Kortekste 300 mOsm/kg ozmolalitesinde olan glomerüller filtrat medüllaya ulaştığında ozmolalitesi 1200 mOsm/kg'a ulaşmıştır. İdrarın maksimum konsantrasyonu 1200 mOsm/kg'dır. Medüller hiperozmolaliteye üre ve sodyumun katkısı eşittir.

Glomerüller filtrata günde yaklaşık 30-60 gram üre geçer ve bunun yaklaşık yarısı proksimal tübüliden geri emilir. Henle kulpunda ise interstisyumdan lümene toplayıcı kanallardan gelen üre salgılanır ve lümendeki üre miktarı glomerüller filtrattaki üre miktarını geçer. Toplayıcı kanallara gelen günlük üre miktarı yaklaşık 35-65 gramdır. Toplayıcı kanallarda bu ürenin yaklaşık 15-35 gramı geri emilir ve Henle kulpunda lümene salgılanır; böylece kısır bir döngü meydana gelir. Toplayıcı kanallarda üre geri emilimini etkileyen 2 önemli faktör antidiüretik hormon (ADH) varlığı ve su diürezidir. İdrarla atılan günlük üre miktarı yaklaşık 20-30 gramdır.

İdrarın dilue edilmesinde (seyreltilmesinde) nefronun birinci derecede sorumlu kısmı distal kıvrımlı tübüldür. Bu bölgede sodyum geri emilimini etkileyen faktörler idrarın dilue edilmesini bozabilirler.

SODYUM METABOLİZMASI

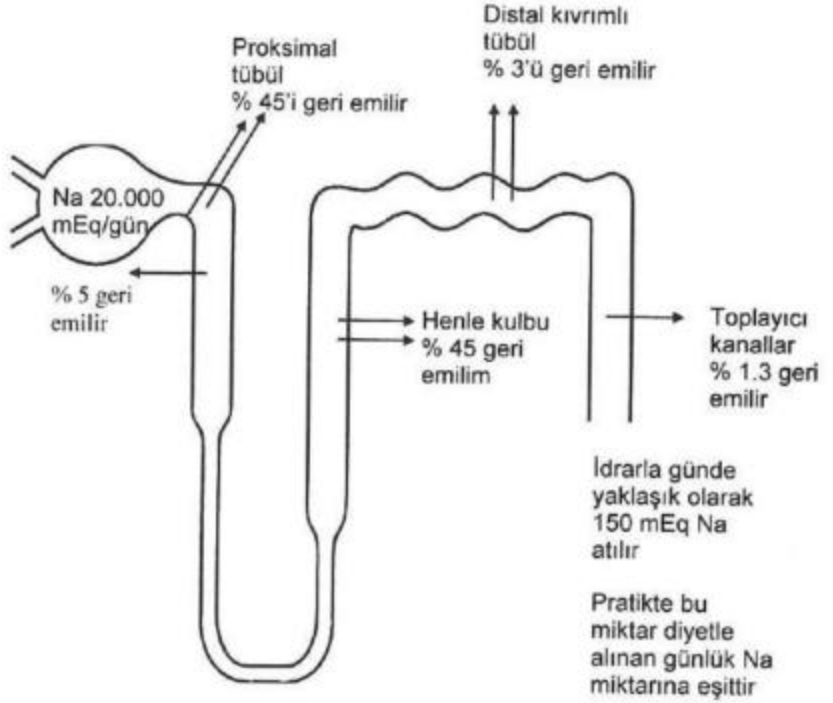
Ekstrasellüler (hücre dışı) sıvının ana katyonu sodyumdur. Vücutta bulunan toplam sodyum miktarı kilo başına 60 mEq'dır (70 kilo bir insanda yaklaşık 4200 mEq, 1 mEq Na= 23 mg). Vücuttaki sodyumun yaklaşık % 70'i değişebilir (exchangeable) özelliktedir; bu sodyumun yaklaşık % 97'si ekstrasellüler, % 3'ü ise intrasellüler (hücre içi) yerleşim gösterir.

Diyetle günlük sodyum alımı bireyler ve toplumlar arasında değişkenlik gösterir; Batı toplumlarında günlük sodyum alımı ortalama 150 mEq'dır. Bazı toplumlarda günlük sodyum alımı 1000 mEq'ı geçmektedir. Sodyumun normal koşullarda ter ve dışkı ile günlük kaybı toplam 10 mEq'dır ve kalan kısmı böbrekler aracılığı ile atılır. Vücut sodyum dengesinin düzenlenmesinde birinci derecede sorumlu olan organ böbrektir.

Sodyum glomerülden geçerken serbestçe filtre olur; günlük glomerüler filtratın 150-180 litre, plazma sodyum konsantrasyonunun 135-145 mEq/L olduğu hatırlanırsa glomerüler filtrata geçen günlük sodyum miktarının yaklaşık 20.000 mEq (150-180 X 135-145) olduğu hesaplanabilir. Glomerüler filtrata geçen sodyum miktarının vücuttaki toplam sodyum miktarının (yaklaşık 4200 mEq) 5 katı olduğu düşünülürse böbreklerin sodyum metabolizmasındaki önemi daha iyi anlaşılır.

Glomerüler filtrata geçen sodyumun (20.000 mEq/gün) yaklaşık % 50'si proksimal tübüli (10000 mEq), % 45'i (9000 mEq) Henle kulpu çıkan kalın kolu, % 3'ü (600 mEq) distal kıvrımlı tübül ve % 1.3'ü (260 mEq) toplayıcı kanallarda geri emilir. Sodyum nefron boyunca lümen salgılanmaz ve kalan 140 mEq (% 0.7) sodyum idrarla atılır (Şekil 3).

Böbrekten sodyum geri emiliminin düzenlenmesinde hiçbir nefron kısmı tek başına sorumlu değildir. Nefrondan sodyum geri emilimini etkileyen başlıca faktörler nefronun değişik kesimlerinde olan glomerülotübüler denge, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve atrial natriüretik faktördür; bu faktörler arasındaki dengeyi efektif plazma hacminin durumu belirler. Efektif plazma hacminin azalması baroreseptörlerin etkisi ile anjiyotensin II ve sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır ve atrial natriüretik faktör salınımını azaltır; bu değişiklikler GFD ve böbrekten tuz atılımını azaltarak efektif plazma hacmini normale getirmeye çalışır.



Şekil 3. Nefronda sodyumun düzenlenmesi (Sodyumun lümene salgılanmamasına dikkat ediniz)

Böbrekten atılacak olan sodyumun son düzenlenmesi toplayıcı kanallarda gerçekleşir; nefronun bu kesiminde artmış aldosteron, NaCl yükü ve akım hızı Na geri emilimini artırırken, atrial natriüretik faktör Na geri emilimini azaltır. Toplayıcı kanallarda lümendeki sodyum konsantrasyonu 1 mEq/L'nin altına indirilebilir.

İdrarla atılan sodyumun glomerüler filtrata geçen sodyuma oranı fraksiyone sodyum ekskresyonu olarak tanımlanır (Bakınız Konu 3). İdrarla atılan sodyum diyetle alınan sodyum miktarı ile yakın korelasyon gösterir. Örneğin tam tuzsuz diyeti takiben 3-4 gün içinde idrarla atılan sodyum miktarı 10 mEq/günün altına iner.

SU METABOLİZMASI

Vücut ağırlığının erkeklerde yaklaşık % 60'ı, kadınlarda % 50'si sudur. Bu oranlar çocuklarda daha fazladır (% 65-75) ve yaşın ilerlemesi ile birlikte azalır. Vücutta intrasellüler/ekstrasellüler sıvı oranı yaklaşık 55/45'tir. 70 kilogram ağırlığında bir erkekte yaklaşık 42 litre su vardır ve bunun yaklaşık 23 litresi hücre içi, 19 litresi hücre dışında bulunur.

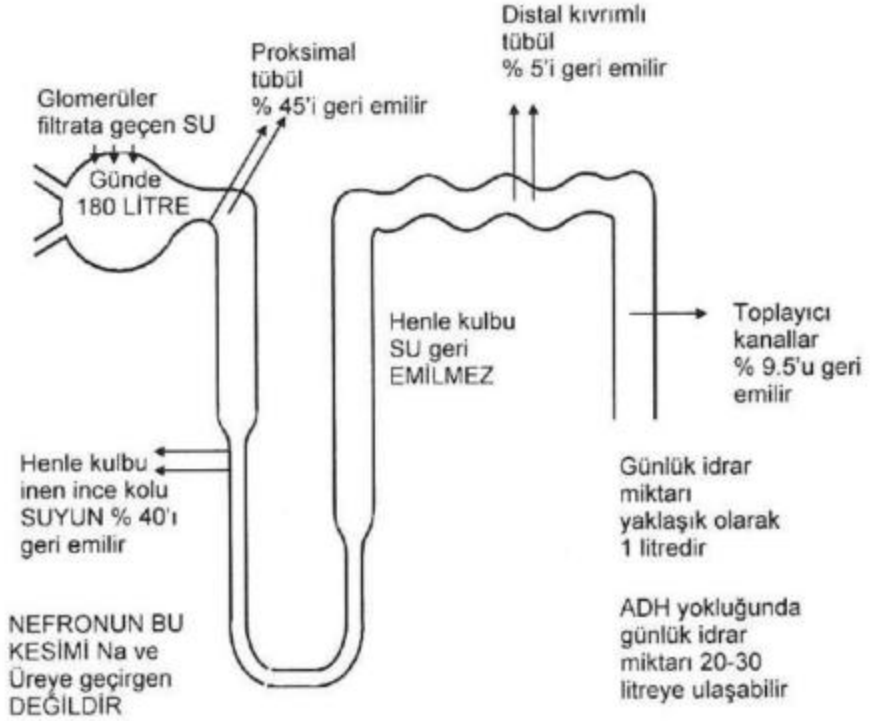
Hücre dışı sıvı interstisiyel sıvı, plazma, lenf ve transsellüler sıvı olmak üzere bölümlere ayrılır. Plazma hacmi (effective circulating volume, etkili dolaşım hacmi) vücut ağırlığının yaklaşık % 4.5'ünü oluşturur ve kan dolaşımı, böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Plazmada vücuttaki değişebilir sodyumun yaklaşık % 16'sı bulunur.

Böbrek dışı sıvı kaybı (gastrointestinal sistem, ter, akciğer) insensibl (hissedilmeyen) kayıp olarak isimlendirilir ve günde yaklaşık 0.5-1 litredir. Günlük idrar miktarı ağızdan alınan sıvı miktarı ile yakın korelasyon gösterir. Günlük idrar miktarı genellikle 1 litre civarındadır ve vücutta toksik maddelerin birikmemesi için günde en az 0.5 litre idrar çıkarılmalıdır. Vücut su dengesinin sağlanmasında birinci derecede rol oynayan organ böbrektir.

Glomerüler filtrata günde yaklaşık 150-180 litre su geçer ve bu suyun % 99.5'u geri emilir. Glomerüler filtrata geçen suyun yaklaşık % 45'i proksimal tübül, % 40'ı Henle kulpu inen kolu, % 5'i distal tübülден geri emilir ve glomerüle filtrata geçen sıvının yaklaşık % 10'u toplayıcı kanallara gelir. Henle kulpu çıkan kolunda sodyumun aksine su geri emilimi yoktur. Toplayıcı kanallarda ADH varlığında suyun % 9.5'u geri emilir ve kalan % 0.5'i (yaklaşık 1 litre) idrarla atılır (Şekil 4).

Nefronun su geri emiliminin düzenlenmesinden primer sorumlu olan kısmı toplayıcı kanallardır. Toplayıcı kanallarda su geri emilimini etkileyen en önemli faktör ADH'dur. ADH hipotalamusta ozmoregüler hücreler tarafından sentez edilip arka hipofizden salgılanan peptid bir hormondur. Plazma ozmolalitesinin artması ADH salınımına neden olur ve plazma ozmolalitesi dar bir aralıkta tutulmaya çalışılır. Efektif plazma hacminde azalma da baroreseptörler aracılığı ile ADH salınımını uyarır. Baroreseptör aracılığı ile ADH salınımının uyarılması için efektif plazma hacmindeki azalmanın % 10'dan daha fazla olması gerekir.

Klinikte sık rastlanan su metabolizması bozuklukları hiponatremi ve hipernatremidir (Bakınız Konu 4).

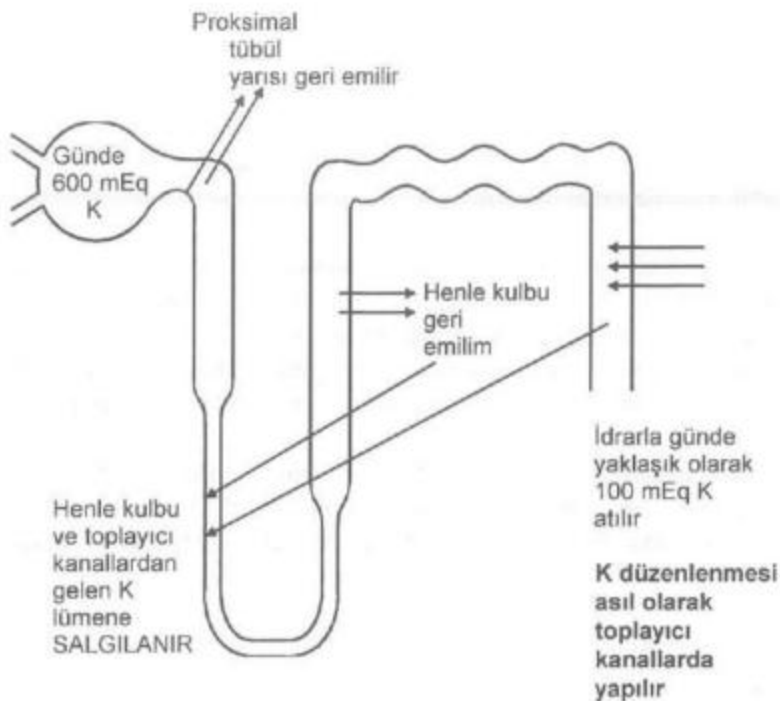


Şekil 4. Nefronda SUYUN düzenlenmesi, ADH: Antidiüretik hormon

POTASYUM METABOLİZMASI

Hücre içi sıvının en önemli katyonu olan potasyumun vücutta bulunan toplam miktarı yaklaşık 40-50 mEq/kilogramdır. Diyetle günde yaklaşık 40-120 mEq potasyum alınır. Diyetle alınan potasyumun % 90'ı idrar ve % 10'u dışkı ve ter ile vücuttan atılır. Potasyum dengesinin düzenlenmesinde birinci derecede sorumlu organ böbrektir.

Glomerüler filtrata günde yaklaşık 600 mEq (150-180 litre X 3.5-4 mEq/litre) potasyum geçer. Bu potasyumun yaklaşık yarısı proksimal tübüliden geri emilir. Henle kulpu inen kolunda günde 100 mEq potasyum lümeneye salgılanır. Henle kulpu çıkan kolunda ise günde yaklaşık 340 mEq potasyum geri emilir ve distal tübülüye 60 mEq potasyum gelir. Nefronun kalan kısımlarında vücut potasyum dengesine göre potasyum geri emilir veya lümeneye salgılanır; böbrek potasyum atılımını 5 katına kadar çıkarabilir (Şekil 5). Potasyum metabolizması ile ilgili diğer bilgiler için 4 nolu konuya bakınız.



Şekil 5. Nefronda potasyumun düzenlenmesi (Potasyumun lümene salgılandığına dikkat ediniz)

ASİT-BAZ METABOLİZMASI

Kan hidrojen iyonunun dengesi organizma için hayati öneme sahiptir. Pratikte hidrojen iyon konsantrasyonunun ölçülmesinden ziyade hidrojen iyon konsantrasyonunun negatif logaritması olan pH kullanılır. Kan pH'sının kontrolünden başlıca sorumlu iki organ akciğer ve böbrektir (Bakınız Konu 5).

Vücutta fizyolojik koşullarda günde yaklaşık 13.000-15.000 mmol CO_2 (volatile, geçici asit) ve yaklaşık 60-80 mEq fiks (nonvolatile) asit oluşur. Oluşan CO_2 akciğerler aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılır.

Böbreklerin asit-baz metabolizmasındaki temel rolü günde oluşan bu 60-80 mEq fiks asiti ve fizyopatolojik koşullarda oluşan fazla asit veya bazı nötralize etmektir. Fizyolojik koşullarda vücutta 3 nedenle asit yükü oluşur;

1. Diyet (1/3'ü)

2.Endojen metabolizma (1/3'ü)

3.Dışkı ile bikarbonat kaybı (1/3'ü)

Böbrekler bu asitin 2/3'ünü amonyum tuzları, 1/3'ünü titre edilebilir asit olarak vücuttan uzaklaştırır.

Böbreklerin asit-baz metabolizmasındaki ikinci önemli görevi glomerüler filtrata geçen bikarbonatın geri emilmesidir. Fizyolojik koşullarda günde normalde 4500 mEq bikarbonat (150-180 litre X 25 mEq/litre) glomerüler filtrata geçer ve bunun tamamı nefronun değişik kesimlerinden geri emilir (% 85 proksimal tübül, % 5 Henle kulpu, % 5 distal tübül, % 5 toplayıcı kanal).

Proksimal tübülde bikarbonat emiliminin, amonyum ve titre edilebilir asit üretiminin çoğu gerçekleşir. Toplayıcı kanallarda hidrojen sekresyon kapasitesi sınırlıdır ama nefronun bu kesiminde idrar pH'sı 4'e kadar indirilebilir. Toplayıcı kanallarda hidrojen sekresyonunu etkileyen faktörler;

1.Aldosteron

2.Sodyum geri emilimi artarsa hidrojen atılımı artar

3.Tübüler lümende geri emilimi az olan anyonların (klor dışı) varlığı hidrojen atılımını artırır

4.Hipopotasemi hidrojen atılımını artırır

5.Lümende fosfat, β hidroksibütirat gibi tampon maddelerin varlığı hidrojen atılımını artırır

6.Arteriyel bikarbonat, pH ve pCO_2 'dir.

Organizma bir asit yükü karşılaştığı zaman böbrek proksimal tübüliden geri emilen bikarbonat miktarını ve amonyum ile titre edilebilir asit üretimini artırarak arteriyel pH'yı normal sınırlarda tutmaya çalışır. Kronik böbrek yetmezliğinde nefron başı üretilen amonyum miktarı artar ama nefron sayısı azaldığı için toplam üretim yetersiz kalır.

KALSİYUM, FOSFOR VE MAGNEZYUM METABOLİZMASI

Böbrek bu iyonların dengesinin sağlanmasında da önemli rol oynar. Bu iyonlar glomerüler filtrata geçer ve nefronun değişen kesimlerinde değişik

miktarlarda geri emilirler. Bu iyonlar tübüler sekresyona uğramazlar. Glomerüler filtrata sırasıyla günde 9000, 4500 ve 3500 mg Ca, P ve Mg geçer ve idrarla sırasıyla 200, 900 ve 100 mg Ca, P ve Mg atılır.

zet olarak afferent arteriyol ile glomerüle gelen kan bu bölgenin özelleşmiş kapiller sistemi aracılığı ile filtre olarak Bowman kapsülüne geçer. Bowman kapsülündeki glomerüler filtrat protein dışında hemen hemen plazma ile aynıdır. Bowman kapsülüne geçen sıvı sırasıyla proksimal tübüli, Henle kulpu, distal tübüli, toplayıcı kanallara geçer. Nefronun bu kesimlerinde bazı maddeler tübüli tarafından geri emilirken, bazıları tübüli lümenine salgılanır ve toplayıcı kanallarda idrar oluşur. Oluşan idrar sırasıyla küçük kaliks, büyük kaliks ve pelvise geçer; üreterler aracılığı ile mesaneye ulaşır.

KAYNAKLAR

- 1.Cogan MG. Fluid and Electrolytes. Physiology and Pathophysiology. Appleton and Lange, New Jersey, 1991.
- 2.Klahr S. Structure and function of the kidney. Cecil Textbook of Medicine. Wyngaarden JB, Smith LL (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1988: 508-520.

KONU 2

BÖBREK HASTALIKLARINDA BELİRTİ VE BULGULAR

Emel AKOĞLU, Tekin AKPOLAT

Böbrek hastalıklarının başlangıcında ve seyri esnasında hasta böğür ağrısı, poliüri, noktüri, dizüri, sık idrara çıkma, hematüri, ödem, hipertansiyon, idrarda renk değişikliği, oligüri, anüri, üremik semptomlar ve batında kitle hissetmesi gibi şikayetlerle doktora başvurabilir. Bu konuda bu semptomlardan kısaca bahsedilecektir. Böbrek hastalıklarında ayrıca proteinüri (Konu 8), sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları (Konu 4), asit-baz metabolizması bozuklukları (Konu 5) ve piyüri (Konu 16) de izlenebilir.

BÖĞÜR AĞRISI

Akut ve nöbetler halinde olan renal kolik veya lomber bölgede yerleşik şekilde olabilir. Renal kolik ayırıcı tanısında biliyer kolik, appendisit, divertikülit, divertikülozis, irritabl barsak sendromu, kas-iskelet sistemi ağrısı, idrar yolu infeksiyonu, testiküler-skrotal veya labial hastalıklar ve sistemik-metabolik hastalıklar (akut intermittan porfiria, Ailevi Akdeniz Ateşi, kurşun zehirlenmesi...) düşünülmelidir. Renal kolik ile ilgili daha ayrıntılı bilgi Taş Hastalığı (Konu 22) isimli konuda bulunabilir. Böğür ağrısı böbrekten veya böbrek dışından kaynaklanabilir. Akut nefritler, piyelonefrit, üriner sistem tıkanması, renal infarkt, renal hücreli kanser, renal ven trombozu, perinefritik inflamasyon gibi hastalıklar böbrek kaynaklı böğür ağrısı nedenleridir. Nefritlerde ağrı böğüre lokalizedir. Üreterin orta kısmındaki tıkanmalarda ağrı önce böğürde veya karın üst kısmında başlar, aşağıya ve yan tarafa doğru yayılır. Üreter üst ucundan aşağıya doğru inen ve üreter 1/3 alt kısmında tıkanma yapan taş karın alt ön-yan duvarında, kasıkta, testiste veya vulvada ağrıya neden olur. Üreterovezikal bileşim yeri tıkanmalarında ağrı skrotuma, penise veya labialara yayılır. Üreter alt ucu taşlarında da ağrı skrotuma, penise veya labialara yayılabilir.

POLİÜRİ

Yetişkin bir hastanın günde 3 litrenin üstünde idrar çıkarmasına poliüri denir. Poliüri ile kaybedilen sıvı, hasta tarafından ağızdan veya damardan alındığı sürece tehlikeli değildir. Poliüri fazla ve hasta tarafından alınan sıvı yetersiz ise kısa sürede hipotansiyon ve şok gelişir. Poliüri yapan başlıca hastalıklar solüt diürezi yapan nedenler (glukozüri, mannitol...), santral veya nefrojenik diyabetes insipidus ve psikojenik polidipsidir (Bakınız Sıvı-Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları, Konu 4).

Nefrojenik veya santral diyabetes insipidusta solüt atılımında artış yoktur (örneğin günde 900 mOsm'den az) ve idrar hipotoniktir. Solüt diürezine bağlı poliüride ise günlük solüt atılımı 900 mOsm'dan büyüktür ve antidiüretik hormon salınımını etkileyen başka bir hastalık eşlik etmiyorsa idrar izoosmotiktir. Tüm kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, nefron başına düşen solüt yük artmıştır fakat kronik böbrek yetmezliğinde sağlam nefron sayısı azaldığı için poliüri izlenmez fakat noktüri sıktır. Öte yandan, bazı tübüler hastalıklarda (kistik hastalıklar, kısmi obstrüktif üropati, gut nefropatisi, analjezik nefropatisi...) böbrekten tuz kaybı ve poliüri izlenebilir.

OLİGÜRİ VE ANÜRİ

Günlük idrar miktarının 400-500 ml'nin altında olması oligüri ve 50-100 ml'nin altında olması anüri olarak tanımlanır. Oligürinin diğer tanımı idrar miktarının saatte 20 ml'nin altında olmasıdır. Çocuklarda idrar miktarının saatte 0.8 ml/kg'ın altında olması oligüri olarak tanımlanır. Bazı yazarlar günde 50-100 ml'nin altındaki idrar miktarını şiddetli oligüri olarak tanımlar ve mutlak idrar yokluğunu anüri olarak kabul eder. İdrarla atılması gereken günlük solüt miktarının 600 mOsm ve idrarın maksimum konsantrasyonunun 1200 mOsm/kg olduğu hatırlanırsa günde 500 ml'nin altında idrar miktarı vücutta üre gibi solüt birikimine yani böbrek yetmezliğine yol açar. Akut böbrek yetmezliği yapan tüm nedenler oligüriye yol açabilir (Konu 12). Akut böbrek yetmezliği ve anürinin birlikte olduğu hastalarda bilateral kortikal nekroz, akut proliferatif glomerülonefrit, vasküler tıkanma veya komplet üriner obstrüksiyon düşünülmelidir. Akut tübüler nekrozda da nadiren anüri olabilir. Başlangıçta akut tübüler nekroz düşünülen hastalarda oligürik dönem bir ayı geçerse diffüz (yaygın) kortikal nekroz, renal vaskülit, interstisiyel nefrit veya renal arter tıkanması araştırılmalıdır. Günlük idrar miktarının azalıp çoğaldığı hastalarda kısmi üriner tıkanma düşünülmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon değeri günde yaklaşık 1 litrenin altına inerse oligüri ve anüri görülebilir.

ÜREMİK SEMPTOMLAR

Üremide etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir; bu nedenle üremi çok değişik belirtilere yol açabilir. Üremi ensefalopati, konsantrasyon bozuklukları, perikardit, anemi, plevral sıvı, kemik hastalığı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı gibi çok değişik belirti ve bulgulara yol açabilir, birçok hastalığı taklit edebilir. Üremik semptomlardan Kronik böbrek yetmezliği isimli konuda (Konu 13) daha ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

HİPERTANSİYON

Böbrek parankiminin çeşitli hastalıkları veya böbrek damarlarındaki daralma sekonder hipertansiyonun sık nedenlerindedir. Hipertansiyonun tanısı, sıklığı ve yol açtığı organ hasarı Hipertansiyon isimli konuda anlatılmıştır (Konu 6). Genel olarak glomerüler hastalıklarda hipertansiyon tübüler hastalıklardan daha sıktır.

BÖBREK TAŞI

Taş Hastalığı isimli konuya bakınız (Konu 22).

HEMATÜRİ

İdrarda bir mikroskop sahasında büyük büyütmede 3-4 eritrositten fazla eritrosit bulunmasına hematüri denir; mikroskopik veya makroskopik olabilir. Bazı kaynaklarda büyük büyütme alanında (400x) ≥ 2 eritrosit olması hematüri olarak kabul edilmektedir. Eritrositler böbreklerden veya üriner sistemin herhangi bir yerinden gelebileceği gibi sistemik bir hastalık veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kanama sonucu da hematüri olabilir. İdrarda hematüri ile birlikte silendir veya proteinüri varsa veya eritrositlerin yapısı dismorfik ise parankimal böbrek hastalığı düşünülmelidir. Eritrositler renal pelvis, üreter, mesane veya prostattan geliyorsa normal şekil ve yapıdadır. Ağrısız hematüri; tümör, polikistik böbrek hastalığı, egzersiz, tüberküloz... düşündürmelidir. Nefrolitiazis, böbrek infarktı veya idrar yolu infeksiyonunda hematüriye ağrı eşlik eder. Hematüriye piyüri ve bakterüri eşlik ediyorsa idrar yolu infeksiyonu düşünülmelidir. Kadınlarda akut sistit veya üretrit makroskopik hematüriye yol açabilir. Antikoagüle hastalarda da hematüri izlenebilir. İşemenin başlangıcındaki kanama posterior üretra, sonundaki kanama ise prostat veya mesanenin trigon bölgesinden kaynaklanıyor olabilir. Makroskopik hematüri; miyoglobüri ve hemoglobüriden ayırtedilmelidir. İdrarın mikroskopik incelemesinde eritrositlerin saptanması hematüri tanısını koydurur. Santrifüj

edilmiş idrarda üstte kalan kısım, miyoglobininüri ve hemoglobinüride kırmızıdır. Miyoglobininüri ve hemoglobinürü ayrıca tanısında serumun rengi yardımcıdır. Serum, hemoglobinüride kırmızı renkte ve miyoglobininüride berrak olarak izlenir.

İDRARDA RENK DEĞİŞİKLİĞİ

İdrarın normalde rengi içerdiği ürokrom nedeni ile saman sarısıdır. Günlük alınan sıvı miktarına göre açık-koyu sarı arasında değişir. Birçok hastalık durumunda idrarın renginde değişiklik meydana gelir. Hematüri, hemoglobinüri ve miyoglobininüride kırmızı, porfiriada kırmızı-mor, safra veya rektovezikal fistülde koyu sarı-kahverengi, psödomonas infeksiyonunda yeşil, melanin pigmenti ve alkaptonüride mavi-siyah, piyüri, fosfat kristalürisi ve şilüride (chyluri) süt beyazı, iltihap, oksalat veya ürat kristalleri varlığında bulanık idrar oluşur. Rifampisin, metilen mavisi, indometazin, metildopa, metronidazol gibi ilaçlar da idrarda renk değişikliğine neden olabilir.

DİZÜRİ VE SIK İDRARA ÇIKMA

Ağrılı idrar yapma anlamına gelen dizüri genellikle sık idrar yapma, hemen idrar yapma ihtiyacı (urgency) ve idrarın hepsini boşaltamama hissi ile birlikte bulunur. Bu şikayetler genellikle bakteriyel sistit ve üretritin karakteristik belirtileridir. Sık idrar yapma (pollaküri) dizüriden daha belirgindir ve bazen tek semptom olabilir. Dizüri idrar yapmanın başında, sonunda veya tamamında olabilir. Dizüri kadınlarda erkeklere göre daha fazla karşılaşılan bir belirtidir. Dizüri kostovertebral açı hassasiyeti, ateş ve böğür ağrısı ile birlikte ise üst idrar yolu infeksiyonu düşünülmelidir. Dizüri eksternal ağrı, vaginal akıntı, kaşıntı ve rahatsızlık ile birlikte ise akla vajinit gelmelidir. Postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinit de dizüri nedeni olabilir. İnterstisyel sistit de bayanlarda nadir karşılaşılan bir sistit nedenidir ve idrar kültürünün negatif olmasına rağmen uzun süreli sık ve ağrılı idrar yapma vardır. Piyüri ve mikroskopik hematüri de olabilir, tanı için sistoskopi gereklidir. Mesanenin kimyasal veya fiziksel hasarı da dizüri ve sık idrara çıkmaya neden olabilir. Dizürisi olan erkeklerde infeksiyon odağı prostat, mesane, üretra veya üst üriner sistem olabilir. Psikojenik polidipsisi (çok su içme) olan hastalarda poliüri vardır ve bu hastalar sık (pollaküri), ağrılı idrar yapabilir ve mesanenin boşalmadığını hissedebilirler.

NOKTÜRİ

Gece idrar yapmadır. Normal şartlarda gece oluşan idrar mesane kapasitesini geçmez. Alışkanlık, uykusuzluk ve fazla sıvı alma gibi nedenlerle kişi gece idrara kalkabilir ama noktürü genellikle patolojiktir. Poliüri yapan nedenler, ödem oluşturan nedenler, kronik böbrek yetmezliği, mesane kapasitesinde azalma, irritasyon ve inflamasyon yapan durumlar veya mesanenin tam olarak boşaltılmadığı durumlar noktürüye yol açar. Kronik böbrek yetmezliğinde hastanın ilk semptomunun noktürü olabileceği unutulmamalıdır.

ÖDEM

Ödem interstisiyel sıvı hacminin artmasıdır ve her zaman sodyum birikimi ile birlikte. Ödemnin nedeni onkotik basıncın azalması, böbrekten artmış tuz tutulumu veya fazla sıvı alınmasıdır (Bakınız Proteinüriler ve Nefrotik Sendrom, Konu 8). Malabsorpsiyon, nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı gibi hipoalbüminemik durumlarda plazma onkotik basıncı azalır ve intravasküler sıvı interstisiyel aralığa geçer. Hipoalbüminemik durumlarda böbrekten artmış tuz tutulumu da söz konusudur. Konjestif kalp yetmezliğinde renal perfüzyon azaldığı için böbrekten tuz tutulumu artar ve ödem oluşmasına katkıda bulunur. Hipotiroidi, lenfatik tıkanma ve venöz dolaşımın engellenmesi de ödeme yol açabilir. Sıklıkla orta yaşlı bayanlarda görülen idiopatik ödem diğer bir ödem tipidir; nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ödem ayırıcı tanısında yardımcı faktörlerden bir tanesi ödemin üzerine basmakla iz (gode) kalıp kalmamasıdır. Nefrotik sendromda yumuşak iz bırakan ödem görülür. Sadece hipervolemi nedeni ile oluşan ödem üzerine basmakla iz bırakmayabilir, iz oluşsa bile genellikle nefrotik sendromdaki kadar belirgin değildir. Ödem böbrek hastalığının ilk belirtisi olabileceği gibi hastalığın seyrinde de ortaya çıkabilir. Akut glomerülonefrit, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom ödeme neden olabilir. Erişkin insanda cilt altında 2 litre sıvı (bu yaklaşık 300 mEq sodyuma eşdeğerdir) birikimi hasta tarafından farkedilebilir, ancak bazen 4-5 litre sıvı birikene kadar hasta tarafından farkedilmeyebilir. Hastanın klinik durumuna göre sıvı cilt altında, serozal zarlarda (plevra, periton), organlarda (akciğer ödemi) birikebilir. Sıvı cilt altında yüzde, sakrum üzerinde, tibia üzerinde, karında veya ayak sırtında toplanabilir. Sürekli yatan hastalarda ödem muayenesi sakrum üzerinden yapılmalıdır.

Ödemli bir hastada ödeme yol açan nedene genellikle kolaylıkla ulaşılır. Nefes darlığı, kalp hastalığı öyküsü, büyümüş kalp, kalpte üfürüm, genişlemiş boyun venleri kalp hastalığını düşündürür. Sarılık, spider anjioma, hepatomegali, asit ve anormal karaciğer fonksiyon testleri olan bir hastada

kolaylıkla karaciğer sirozu tanısı konur. Ağır proteinüri, hipoalbüminemi, solukluk ve hiperlipidemi varlığında nefrotik sendrom düşünülmelidir. Protein kaybeden enteropati veya venöz tıkanıklığa bağlı ödem tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile genellikle kolaydır. İdiyopatik ödem tanısı diğer ödem nedenlerinin ekarte edilmesi ile konur.

KARINDA KİTLE

Büyümüş böbrekler karında kitle olarak ele gelebilirler. Böbrekte kitle her yaşta izlenebilir ama ilk 10 yaş ve 40 yaşın üzerinde daha sıktır. Hastalar bazen hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı veya böbrek tümörlerinde karında bir kitle hissedebilirler. Bazen normal böbrekler de palpe edilebilir. Hidronefrotik ve polikistik böbrekler solunumla hareketlidir. Malign tümörler ise civar dokuya yapışık olduğu için solunumla hareket etmezler.

DİĞER SEMPTOMLAR

Hastalar mesane, prostat veya üretra bölgesinde ağrı, idrar inkontinansı, idrar retansiyonu, idrar yaparken çatallanma, uzağa atamama, damla damla idrar yapma gibi semptomlarla da hekime başvurabilirler (Bakınız Üriner Sistem Enfeksiyonları, Konu 16 ve Obstrüktif Nefropati, Konu 15).

KAYNAKLAR

- 1.Coe FL. Renal colic and flank pain. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989: 501-505.
- 2.Lowe FC, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: History, physical examination and urine analysis. Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). W. B. Saunders Company, Philadelphia 1992; 307-310.
- 3.Coe FL. Alteration in urinary function. Harrison's Principles of Internal Medicine, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 1994: 235-241.
- 4.Goldberg M. Polyuria and nocturia. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989: 479-486.
- 5.Forland M. Dysuria and frequency. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989: 487-490.
- 6.Glassock RJ. Hematuria and pigmenturia. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989: 491-500.

KONU 3

BÖBREK HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Tekin AKPOLAT, Murat DANACI

Böbrek hastalıklarında hastayı doktora yönlendirecek yakınma fazla değildir. İlk ve erken bulgular genellikle hipertansiyon ve tesadüfen saptanmış idrar-kan anormallikleridir. Hastalık ilerleyince belirti ve bulgular ortaya çıkar ve birçok kez tanı hastalık ilerledikten sonra konur. Böbrek hastalıklarında laboratuvar yöntemleri erken tanı, hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi edinme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve hastalığın nedeninin saptanmasında hekime yardımcıdır. Bu bölümde böbrek hastalıklarında kullanılan idrar incelemesi, böbrek fonksiyonlarının ölçülmesi, radyolojik incelemeler, sintigrafi, böbrek biyopsisi gibi tanı yöntemleri anlatılacaktır.

GLOMERÜLER FİLTRASYON DEĞERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Böbrek plazma akımının yaklaşık % 20'si glomerülden filtre olur. Glomerüler filtrasyon değerinin (GFD) ölçülmesi tüm böbrek fonksiyonları içinde belki de en önemlisidir. Glomerüler filtrasyon değerinin en sık kullanılan birimi ml/dakikadır ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. 40 yaştan sonra glomerüler filtrasyon değeri her yıl 1 ml/dakika azalır. Klinikte glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde dolaşımında serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. Glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Glomerüler filtrasyon değerinin hesaplanmasında inülin, Tc99m ile işaretlenmiş DTPA, üre gibi maddeler de kullanılabilir.

Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg ve kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan

değer gerçek glomerüler filtrasyon değerinden % 15 daha fazladır; bunun nedeni kreatininin tübüler sekresyonudur. Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında kreatininin tübüler sekresyonunun oranı artar ve ilerlemiş kronik böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensi/gerçek GFD oranı 2-2.5'a yükselir; kreatinin klirensi glomerüler filtrasyon değerini daha az yansıtır hale gelir.

Kreatinin klirensi 2 formülle hesaplanabilir.

1. 24 saat idrar toplanarak;

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi(ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440} \text{ (ml/dakika)}$$

2. Sadece serum kreatinine bakılarak (Cockcroft-Gault formülü ve MDRD formülü)

Cockcroft-Gault formülü

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{(140 - \text{Yaş})(\text{İdeal kilo})}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 72} \text{ (ml/dakika)}$$

$$\text{İdeal kilo (erkek için)} = 50 + 2.3 \times \frac{\text{Boy (cm)} - 152.4}{2.54}$$

$$\text{İdeal kilo (kadın için)} = 45.5 + 2.3 \times \frac{\text{Boy (cm)} - 152.4}{2.54}$$

Bu formülle bulunan değer kadınlarda % 15, felçli hastalarda % 20-40 azaltılmalıdır. Bu formül böbrek yetmezliğinin **belirli bir dengede** olduğu hastalar için geçerlidir. Akut böbrek yetmezliğinin gelişme veya düzelmeye dönemlerindeki gibi böbrek fonksiyonlarının hızla değiştiği hastalarda ise bu formülün kullanılması sakıncalı olabilir; bu hastalarda 24 saat idrar toplamak gereklidir. Oligürik hastalarda glomerüler filtrasyon değeri 10 ml/dakikanın altında kabul edilmelidir.

Son yıllarda kreatinin klirensini hesaplamak için MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülünün kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. MDRD formülünün ilk şeklinde yaş, cins ve ırka ilaveten serum albümin düzeyi ve kan üre azotu (BUN) gibi parametreler de kullanılıyordu. Daha sonra formül basitleştirilmiştir. MDRD formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon değeri Cockcroft-Gault formülünden biraz daha düşüktür.

MDRD formülü de Cockcroft-Gault formülü gibi böbrek yetmezliğinin belirli bir dengede olduğu hastalar için geçerlidir ve serum kreatinin düzeyini değiştiren faktörlerin yanıltıcı etkilerine açıktır.

MDRD formülü

$$\text{GFD} = 186 \times ([\text{Scr}]^{-1.154}) \times ([\text{Yaş}]^{-0.203}) \times (0.742 \text{ kadın ise})$$

GFD: ml/dakika/1.73 m² [Scr]: serum kreatinin düzeyi, mg/dl
Not: Bulunan değer zencilerde 1.21 ile çarpılmalıdır.

Formülde bulunan 1.154 veya 0.203 gibi değerler üs katsayılarıdır; üs katsayıları kullanılarak hazırlanmış bir formülün kullanılmasında bazı pratik zorluklar olabilir; gelişmiş hesap makineleri veya bilgisayar gerekebilir. Tablo 1 ve 2'den yararlanarak MDRD formülüne göre kreatinin klirensi hesaplanabilir.

Tablo 1. MDRD formülüne göre yaş, serum kreatinin düzeyi (mg/dl) ve kreatinin klirensi (ml/dakika) tablosu (erkekler için)

Yaş	Serum kreatinin düzeyi								
	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10
20	101	63	46	35	28	20	13	9	7
25	97	61	43	34	27	20	12	9	7
30	93	58	42	32	26	19	12	8	7
35	90	57	41	31	25	18	11	8	6
40	88	55	40	31	25	18	11	8	6
50	84	53	38	29	24	17	11	8	6
60	81	51	36	28	23	16	10	7	6
70	79	49	35	27	22	16	10	7	6
80	76	48	34	27	22	15	10	7	5

Tablo 2. MDRD formülüne göre yaş, serum kreatinin düzeyi (mg/dl) ve kreatinin klirensi (ml/dakika) tablosu (kadınlar için)

Yaş	Serum kreatinin düzeyi								
	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10
20	75	47	34	26	21	15	10	7	5
25	72	45	32	25	20	14	9	7	5
30	69	43	31	24	19	14	9	6	5
35	67	42	30	23	19	14	8	6	5
40	65	41	29	23	18	13	8	6	5
50	62	39	28	22	18	13	8	6	4
60	60	38	27	21	17	12	8	5	4
70	58	36	26	20	16	12	7	5	4
80	57	36	25	20	16	11	7	5	4

MDRD formülünün kullanılabileceği web sayfaları

www.nephron.com
www.kidney.org
www.hdcn.com

Tablo 3. Serum kreatinin düzeyine dayalı klirens formüllerinin kullanılmayacağı durumlar

Uç yaşlar
 Uç beden boyutları
 Şiddetli malnütrisyon veya obesite
 İskelet kas hastalıkları
 Parapleji veya quadripleji
 Vejetaryen diyet
 Hızlı değişen böbrek fonksiyonları
 Böbrekten atılan nefrotoksik ilaç doz hesaplanması
 Serum kreatininini etkileyen diğer durumlar

Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatininin tübüler sekresyonunu etkileyen faktörler kreatinin klirensini etkilerler. Diyabetik ketoasidoz, metanol veya isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin Jaffe metodu ile ölçülen serum kreatinin düzeyinde yanıltıcı yükselmelere neden olur. Cimetidine, triamterene, spironolactone, amiloride, probenecid, trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve kreatinin klirensini azaltırlar.

Glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesi aşağıdaki durumlarda yararlıdır;

1. Böbrek yetmezliği derecesinin saptanması
2. İlaç dozunun ayarlanması
3. Kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının belirlenmesi
4. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Son yıllarda glomerüler filtrasyon değerini hesaplamak için endojen bir madde olan cystatin C (sistatin C) kullanılmaktadır ancak kreatinine üstünlüğü konusunda çalışmalar sürmektedir.

Üre klirensi de kısmen glomerüler filtrasyon değerini yansıtır ancak üretim ve atılımını etkileyen çok sayıda faktör olduğu için kaba bir göstergedir. Diürez durumlarında filtre olan ürenin % 40'ı, antidiürez durumlarında % 70'i geri emilir. İdrarla günde yaklaşık 20-30 gram üre atılır. Üre klirensinin normal değeri 60-80 ml/dakikadır. Kreatinin klirensinden daha düşük olma nedeni ürenin tübüler geri emilimidir. Tablo 4'te üre düzeyini arttıran ve azaltan faktörler gösterilmiştir.

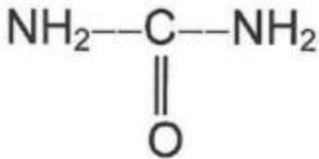
Tablo 4. Üre düzeyini etkileyen faktörler

Artıran faktörler	Azaltan faktörler
Böbrek yetmezliği	Düşük proteinli diyet
Azalmış idrar akımı	Karaciğer hastalığı
Dehidratasyon	Açlık
Yüksek proteinli diyet	Anabolik durumlar
Gastrointestinal kanama	Poliüri
Katabolik durumlar	Gebelik
İlaçlar: Steroidler, tetrasiklinler	Uygunsuz ADH sendromu

Üre klirensi formülü kreatinin klirensi formülüne benzer.

$$\text{BUN klirensi} = \frac{\text{İdrar üre azotu (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{(ml/dakika)} \times \text{BUN (mg/dl)} \times 1440}$$

Nefroloji pratiğinde karışıklığa yol açan durumlardan birisi de **üre-BUN farkıdır**. Üre molekül ağırlığı 60 dalton olan bir moleküldür. BUN ise ürenin içindeki azottur. Ürenin formülünden anlaşılacağı üzere 60 daltonun 28'i azottur, bu nedenle üre düzeyi BUN düzeyinden 2.14 (60/28) kat daha fazladır.



İDRARDA PROTEİN

Normalde günde 100-150 mg protein idrarla kaybedilir. İdrarla günlük albümin kaybı ise 30 miligramın altındadır. İdrarla günlük albümin kaybının 30-300 mg (20-200 mikrogram/dakika) arasında olması mikroalbüminüri olarak tanımlanır. İdrarda protein dipstick veya presipitasyon yöntemi ile saptanabilir. Dipstick yöntemi albümine daha duyarlıdır; Bence Jones proteini varlığında yalancı negatiflik olabilir. Presipitasyon yöntemi dipstick yönteminden daha duyarlıdır ve globülin, glikoprotein ve Bence Jones proteini saptanabilir. Presipitasyon yöntemi turbidite esasına dayanır; bu amaçla sulfosalisilik asit, trikloroasetik asit, nitrik asit, ısı veya asetik asit kullanılabilir. Presipitasyon yöntemi ile idrarla protein kaybı yarı kantitatif-kantitatif olarak hesaplanabilir ve idrarla kaybedilen proteinin miktarı bize proteinürünün nedeni hakkında bilgi verebilir (Tablo 5). İdrarla günlük protein kaybı değerlendirilirken glomerüler filtrasyon değeri ve serum albümin düzeyi de göz önünde tutulmalıdır. İdrarın dilue veya konsantre olması, pH'sı, makroskopik hematüri ve çeşitli ilaçlar her iki yöntemde de yalancı pozitiflik veya negatiflik nedeni olabilir.

Glomerüler filtrasyon değeri ve plazma albümin düzeyi normalden günde 3-3.5 gram protein kaybı nefrotik sendrom olarak kabul edilir (Bakınız Konu 8). Normalde 0.1-0.2 olan idrar protein (mg/dl)/idrara kreatinin (mg/dl) oranının 3'ten fazla olması da nefrotik sendrom tanısını koydurur.

Mikroalbüminüri: İdrarla günde 30-300 mg albümin kaybedilmesidir. 24 saat idrar toplamak pratik olmadığı için formüller geliştirilmiştir, spot idrarda albümin/kreatinin oranı (mg/g) oranı kullanılır. Normal değerleri erkeklerde: 2.38-19 ve kadınlarda 2.96-20'dir. Ulusal Böbrek Vakfı mikroalbüminüri tanımında kadın-erkek ayrımı yapılmadan bu oranın 30'dan büyük olmasını tavsiye etmiştir.

Tablo 5. Proteinüri nedenleri

Hafif (< 500 mg/gün)

Obstrüktif nefropati, tübüler hastalıklar, böbrek tümörleri, taş hastalığı, prerenal azotemi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemi nefropati, hiperkalsemik nefropati

Orta (500-3000 mg/gün)

İdrar yolu infeksiyonu, benign nefroskleroz, vezikoureteral reflü, piyelonefrit, interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz, hepatorenal sendrom, transplant rejeksiyonu, postural proteinüri, lupus nefriti, diyabetik nefropati

Şiddetli (> 3000 mg/gün)

Akut glomerülonefrit, multipl myeloma, amiloidoz, preeklamsi, lupus nefriti, ilaç toksisitesi, diyabetik nefropati, malign nefroskleroz, renal ven trombozu, primer glomerüler hastalıklar

Selektif proteinüri: Albümin (molekül ağırlığı 69.000 dalton), transferrin (molekül ağırlığı 88.000 dalton) gibi proteinler molekül ağırlığı daha büyük proteinlere (örneğin IgG, molekül ağırlığı 160.000 dalton) göre daha fazla kaybedilir. Selektif olmayan proteinürilerde idrardaki proteinler serumdan farksızdır. Çocuklarda nefrotik sendromun en sık nedeni minimal değişiklik hastalığıdır ve selektif proteinüriye neden olur. Selektif proteinüri değerlendirilirken molekül ağırlığı farklı iki proteinin klirensleri karşılaştırılır. Bu amaçla IgG/Transferrin veya IgG/Albümin klirensleri kullanılır ve bu oranın 0.15'ten küçük olması selektif proteinüri olarak tanımlanır.

Tübüler proteinüri: Proteinüri değerlendirilirken kaybedilen proteinin molekül ağırlıkları da göz önünde tutulmalıdır. Beta₂-mikroglobülin (molekül ağırlığı 11.500 dalton) gibi küçük molekül ağırlıklı proteinler normalde glomerüler filtrata geçer ve proksimal tübülde tamamına yakını geri emilir; bu proteinlerin idrarla kaybı tübüler proteinüri olarak isimlendirilir.

İdrarda kaybedilen proteinin immünelektroforez ile incelenmesi de multipl myeloma gibi hastalıkların tanısında hekime yardımcı olur.

İDRAR pH

İdrarın pH'sı böbreğin idrarı asidifiye etmesinin kaba bir göstergesidir ve normalde 4-8 arasındadır. İdrarın pH'sının 5 olması böbreğin idrarı asidifiye etme yeteneğinin iyi olduğunu gösterir. İdrar pH'sı kan pH'sı ile birlikte değerlendirilmelidir. İdrar pH'sı pratikte en çok dipstick yöntemi ile ölçülür, daha hassas ölçüm istenirse pHmetre kullanılmalıdır. İdrar pH'sı ölçülürken idrar fazla bekletilmemelidir. İdrar pH'sının bilinmesi asit-baz metabolizması bozuklukları, idrar pH'sının belli düzeyde tutulması gereken durumlarda (taş hastalığı, idrar yolu infeksiyonu, değişik ilaçlar....) ve kristalleri değerlendirirken önemlidir. İdrarın asit veya alkali olduğu durumlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

İdrarın asidifikasyon yeteneğini ortaya çıkarmak amacı ile çeşitli yükleme testleri yapılır. En sık kullanılan test 1 veya 3 gün 0.1 gr/kg/gün NH₄Cl verilmesidir. İdrar pH'sı 5.5 veya altına inmelidir. Tek günlük uygulamada 2-8 saat belirli aralıklarla idrar toplanır. NH₄Cl tolere edemeyen hastalara 2 mEq/kg CaCl₂ verilebilir.

Tablo 6. İdrarın asit veya alkali olduğu durumlar**Asit idrar**

Yüksek proteinli diyet, metabolik asidoz, akut respiratuar asidoz, ateş, su kısıtlaması, potasyum eksikliği, gut, metanol zehirlenmesi, ilaçlar (amonyum klorid, askorbik asit...)

Alkali idrar

Vejeteryan diyet, idrarın üreaz pozitif mikroorganizma ile kontaminasyonu veya infeksiyonu, potasyum eksikliğinin eşlik etmediği metabolik alkaloz, akut respiratuar alkaloz, distal renal tübül asidoz, su diürezisi, ilaçlar (asetazolamide, thiazid, sodyum bikarbonat...)

İDRARIN DANSİTE VE OZMOLALİTESİ

İdrarın dansitesi (özgül ağırlığı) ve ozmolalitesi normalde sırasıyla 1003-1035 ve 50-1200 mOsm/kg arasındadır. İdrarda protein, glukoz, radyokontrast ajanlar gibi maddeler yoksa dansite ile ozmolalite paralellik gösterir. İdrarın dansitesinin 1010 olması kabaca 300 mOsm/kg ozmolaliteye eşittir, yani idrar izosmotiktir. İdrarın litresinde 10 gram protein varlığı dansiteyi 0.003, 10 gram glukoz varlığı dansiteyi 0.004 artırır.

Pratikte idrarın konsantre (yoğunlaştırma) ve dilue etme (seyreltme) yeteneğini ölçmek için dansite kullanılır. İdrarın dansitesi pratikte dipstick (en sık) veya ürinometre ile ölçülür. İdrarın gerek dansite gerekse ozmolalitesinin normal değerlerinin fizyolojik koşullarda geniş aralıklarda olması nedeni ile bulunan değerlerin hastanın klinik durumu ve kan ozmolalitesi ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Örneğin dehidrate bir hastada idrar dansitesinin düşük olması diyabetes insipidusu veya fazla sıvı almış bir hastada idrar dansitesinin yüksek olması uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımını düşündürmelidir.

Herhangi bir idrar örneğinde idrar dansitesinin 1020 olması böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin iyi olduğunu gösterir. İdrar kreatinin/plazma kreatinin oranının 40'tan büyük olması da böbreğin konsantre etme yeteneğinin korunduğunu gösterir.

İdrarın konsantre ve dilue etme yeteneğini ölçmek için çeşitli provokatif testlere gerek olabilir. İdrarın konsantre etme yeteneğini ölçmek için dehidratasyon testi + ADH uygulaması kullanılır; bu test + ADH uygulaması poliürik durumların ayırıcı tanısında kullanılır. Dehidratasyon testinde hasta 16-

18 saat veya kilosunun % 3-5'ini kaybedene kadar susuz bırakılır. Susuzluğu takiben alınan idrarın ozmolalitesi normal kişilerde 800-1200 mOsm/kg'dır. İdrar ozmolalitesi primer polidipside (çok su içme) yaklaşık 500-900, nefrojenik diyabetes insipitusta (DI) 100-400, kısmi (parsiyel) santral DI'ta 300-600 ve komplet (tam) santral DI'ta 100-250 mOsm/kg'dır. 5 ünite cilt altı ADH verilmesini takiben 60 dakika sonra yeniden idrar örneği alınır normal kişilerde, primer polidipside ve nefrojenik DI'ta idrar ozmolalitesinde değişiklik olmaz. Kısmi santral DI'ta idrar ozmolalitesi yaklaşık %15-50 ve tam santral DI'ta idrar ozmolalitesi % 50-500 artar.

İdrarın dilue etme yeteneğini ölçmek için su yükleme testi yapılır. Su yükleme testinde hastaya 20 ml/kg su içirilir; normalde suyun yaklaşık % 50'si ilk 3 saatte atılmalı ve idrar ozmolalitesi 100 mOsm/kg altına düşmelidir.

Serbest (elektrolit içermeyen) su klirensi (C_{su}): İdrarın hipotonik veya hipertonic olduğunu belirtmek amacı ile yaratılmış bir kavramdır.

$$C_{su} = \text{İdrar hacmi} \times \left(1 - \frac{\text{İdrar Na} + \text{İdrar K}}{\text{Plazma Na}} \right)$$

Bu formülle bulunan değer pozitif olması idrarın hipotonik olduğunu ve vücuttaki solütlerin konsantr olma eğiliminde olduğunu yansıtır.

İDRAR MİKROSKOPİSİ

Ucuz, noninvaziv ve kolaylıkla uygulanabilen bir tanı yöntemidir. Böbrek biyopsisi yapmadan hastalığın nedeni, aktivitesi ve şiddeti hakkında bilgi verebilir. Faz kontrast mikroskop ve polarize ışık ile idrar incelemesi daha yararlı olabilir. İdrarın mikroskopik incelemesi birçok hastalıkta nonspesifik bulgular içerebilir. Önemli renal parankim hastalığı varsa idrar sedimenti genellikle normal değildir. İdrar mikroskopisi idrar yolu infeksiyonu, interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz, glomerülonefrit, nefrotik sendrom, sistinüri gibi hastalıkların tanı ve takibinde hekime yardımcıdır. Alınan idrar örneği 3 şekilde incelenebilir;

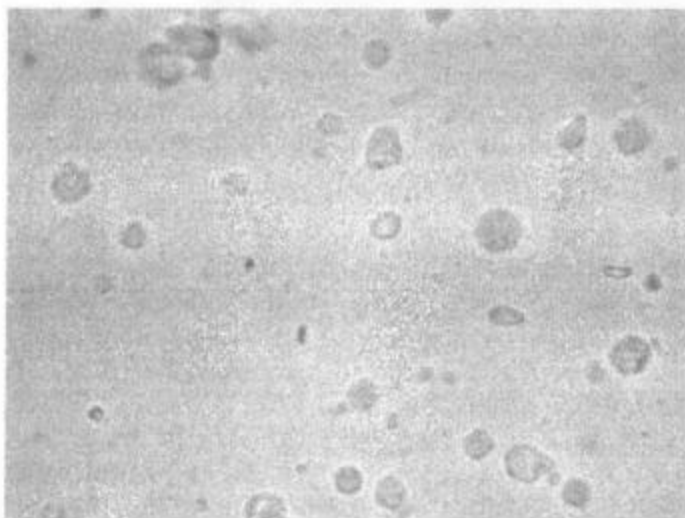
1.Mikroskopta direkt bakılabilir

2.Santrifüj edildikten sonra bakılabilir (2000-3000 devirde, 3-5 dakika)

3.Santrifüj edilmiş idrar özel boyalarla boyanabilir: Gram, Ziehl Nielsen, Wright....

İdrar mikroskopisinde hücresel elemanlar, silendirler ve kristaller izlenir.

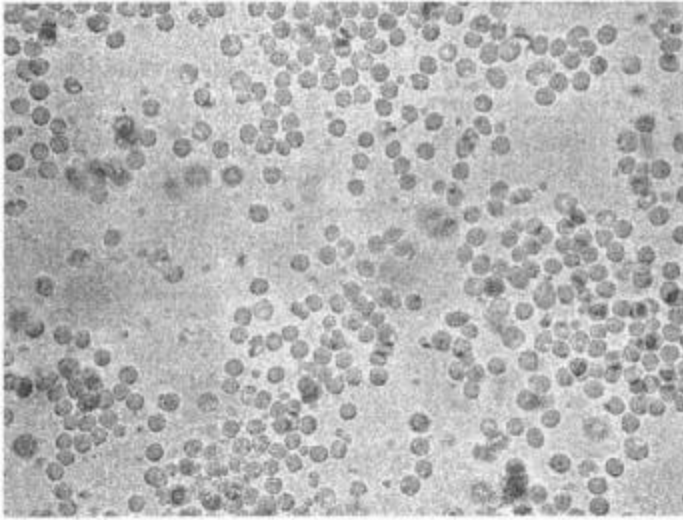
Hücresel elemanlar: Eritrosit, lökosit, eozinofil, tübülü epitel hücresi, yassı epitel hücresi, bakteri, mantar veya malign hücre içerebilir (Şekil 1-2). Santrifüj edilmiş idrarda büyük büyütme alanında (400x) 1-4 lökosit veya eritrosit olması normal kabul edilebilir. Bazı kaynaklarda büyük büyütme alanında ≥ 2 eritrosit olması hematüri olarak kabul edilmektedir. Eritrosit ve lökosit Thoma lamı ile de sayılabilir; normalde milimetre küpte 5'ten az olmalıdır.



Şekil 1. Lökositler (Dr. Kenan BEK'in katkılarıyla)

Eozinofilüri idrardaki lökositlerin % 1'den fazlasının eozinofil olmasıdır. İnterstisyel nefrit, infeksiyon, transplantasyon rejeksiyonu, hızla ilerleyen glomerülo nefrit ve akut prostatit eozinofilüri nedeni olabilirler.

Silendirler: Bir matriks üzerinde yerleşmiş granüler veya hücresel elemanları içerir. Silendirlerin matriksini Tamm-Horsfall proteini oluşturur. Tamm-Horsfall proteini esas olarak Henle kulpu çıkan kolu epitel hücresinden salgılanır; bu nedenle idrar sedimentinde silendir mevcudiyeti hastalığa nefronun katıldığını gösterir. Tablo 7'de silendir tipleri ve klinik anlamları gösterilmiştir.



Şekil 2. Eritrositler (Dr. Kenan BEK'in katkılarıyla)

Teleskopik idrar: Eritrosit, geniş, mum silendireleri ve yağ cisimlerinin bir arada olmasıdır. Sistemik lupus eritematozus, periarteritis nodosa veya glomerülonefrit alevlenme dönemlerinde görülebilir.

Tablo 7. Silendir tipleri ve klinik anlamı

SİLENDİR TİPİ	KLİNİK ANLAMI
HYALEN	Egzersiz, konjestif kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları (nonspesifik, genellikle glomerüler)
ERİTROSİT	Akut glomerülonefrit, kortikal nekroz
MUM (WAXY)	Akut glomerülonefrit, akut tübüler nekroz
GRANÜLER	Nonspesifik
YAĞ	Nefrotik sendrom
LÖKOSİT	Akut piyelonefrit
GENİŞ	Kronik böbrek yetmezliği, prerenal azotemi

Kristaller: İdrarda sık görülenler fosfat, ürat ve oksalat kristalleridir; tek başlarına tanısal bir anlamı yoktur ve hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir. Sistin kristalleri tanıda önemlidir. Asit idrarda sistin ve ürik asit kristalleri ve alkali idrarda fosfat kristalleri bulunabilir.

İDRARDA GLUKOZ

Glukozun tamamı glomerüler filtrata geçer ancak bunun büyük bir kısmı tübüliden geri emilir ve idrarla günde normalde 50-150 mg glukoz kaybedilir. İdrarda glukoz iki yöntemle saptanabilir; dipstick (glukoz oksidaz yöntemi) veya bakır redüksiyon testi. Benedict testi bir bakır redüksiyon testidir. Dipstick yöntemi sadece glukozu saptar. Benedict testi glukoz dışında galaktoz, fruktoz... da saptayabilir ve dipstick yönteminden daha hassastır; 20 mg/dl glukozu ölçebilir. Günümüzde daha pratik olması nedeniyle dipstick yönteminin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Pratikte glukozüri nedenleri üçe ayrılabilir;

1.Hiperglisemi

2.Glukozun tübüler geri emilim bozuklukları (gebelik, tübüler hastalıklar)

3.Diğer: asidoz, stres (travma, anestezi, cerrahi), endokrin hastalıklar (akromegali, tirotoksikoz...), merkezi sinir sistemi hastalıkları

Glukozun tübüliden geri emilmesinin bir sınırı vardır ve bu sınır Tm_{Glukoz} olarak ifade edilir.

$Tm_{Glukoz} = (GFD[ml/dak] \times kan \text{ glukozu}[mg/ml]) - (idrar \text{ glukozu} [mg/dak])$

BÖBREK KAN AKIMININ ÖLÇÜLMESİ

Kalp atım hacminin % 20-25'i böbreğe gelir yani böbrek kan akımı yaklaşık dakikada 1.1 litredir. Otoregülasyon ile 80-180 mm Hg kan basıncı değerleri arasında böbrek kan akımı pek değişiklik göstermez. Hematokriti bilinen bir hastada böbrek plazma akımı da kolaylıkla hesaplanabilir.

Böbrek plazma akımı= $\frac{(100 - hematokrit) \times (böbrek \text{ kan akımı})}{100}$

100

Böbrek plazma akımının ölçülmesi için PAH veya Hipuran klirensi kullanılır. Pratikte böbrek kan akımının ölçülmesine genellikle ihtiyaç olmaz; sintigrafik yöntemlerle böbrek kanlanmasının gösterilmesi genellikle yeterlidir.

Filtrasyon fraksiyonu: Glomerüler filtrasyon değerinin böbrek plazma akımına oranıdır. Normal değeri yaklaşık % 18-20'dir.

İDRARDA ELEKTROLİTLER

Pratikte idrar elektrolitlerinin kullanımı birçok nedenle sınırlıdır;

1.Normal değerler farklı sıvı ve elektrolit tüketim alışkanlıkları nedeni ile geniş bir aralığa sahiptir

2.Diüretik kullanımı idrar elektrolit düzeylerini etkiler

3.Diyete bağımlıdır

Normal koşullarda idrarla günlük sodyum kaybı 100-150 mmol, potasyum kaybı 60-80 mmol, kalsiyum kaybı 100-300 mg ve fosfor kaybı 0.5-1.5 gramdır.

İdrar elektrolit düzeyleri hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin hipopotasemik bir hastada idrarla K kaybının 0-10 mEq/L olması böbrek dışı K kaybını veya 20 mEq/L'den fazla olması böbrekten K kaybını düşündürmelidir.

Fraksiyone Na ekskresyonu (FE_{Na}): Tübülünin fonksiyon gösterdiğinin bir göstergesidir. Pratikte akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında kullanılır. Normalde % 1 civarındadır; diyetle alınan sodyumdan etkilenir. Prerenal akut böbrek yetmezliğinde % 1'in altında, akut intrinsik (renal) böbrek yetmezliğinde % 1'in üstündedir. İdrarda bikarbonat veya ketoanyon gibi tübüler geri emilimi sınırlı veya olmayan solüt var ise FE_{Na} yerine FE_{Cl} kullanılması daha sağlıklı bilgi verir.

$$FE_{Na} = \frac{\text{İdrar Na} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Na}}$$

FE_{üre} veya FE_{ürikasit}: Diüretik kullanılan hastalarda FE_{Na} kullanılamayacağı için yerine FE_{üre} veya FE_{ürikasit} kullanılabilir.

$$FE_{üre} = \frac{\text{İdrar Üre} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Üre}}$$

$$FE_{ürik asit} = \frac{\text{İdrar Ürik asit} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Ürik asit}}$$

FE_{üre} değerinin < % 35 veya FE_{ürikasit} değerinin < % 10 olması prerenal azotemiye destekler.

Fosfatın tübüler geri emilimi (Tubuler reabsorption of phosphate, TRP): Fosfatın böbrekte düzenlenmesini gösteren bir parametredir ve normal değeri % 70-90 arasındadır. Hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği, tübüler hastalıklar ve transplante böbrek TRP değerini azaltan önemli nedenlerdir.

$$\text{TRP} = 1 - \frac{\text{İdrar P} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma P}}$$

İdrar anyon açığı: İdrar anyon açığı da plazma anyon açığı gibi yaratılmış bir kavramdır. Normal anyon açıklı metabolik asidoz böbreklerden veya gastrointestinal sistemden (ishal) bikarbonat kaybı ile oluşur. Normal anyon açıklı metabolik asidozun ayırıcı tanısında **idrar anyon açığı (İAA)** kullanılır.

$$\text{İAA} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-])$$

Normal değeri +30-50 mmol/l'dir. Negatif değer idrar NH_4^+ atılımı ile kompanse edilen gastrointestinal bikarbonat kaybını işaret eder.

TTKG (Transtubular potassium gradient): Distal nefrondaki K atılımını yansıtır. Hiperpotasemi ayırıcı tanısında kullanılır.

$$\text{TTKG} = \frac{\text{İdrar K} \times \text{Plazma Osmolalite}}{\text{İdrar Osmolalite} \times \text{Plazma K}}$$

6-12 Normal

> 10 Normal aldosteron aktivitesi ve böbrek dışı neden

< 5-7 Aldosteron eksikliği ve direncini gösterir.

İDRAR KÜLTÜRÜ

Üriner sistem infeksiyonları isimli konuya bakınız (Konu 16).

İDRARDA LÖKOSİT ESTERAZ VE NİTRİT

Dipstik yöntemi ile idrarda lökosit esterazın pozitif olması idrar yolu infeksiyonu tanısında yardımcıdır. İdrar örneğinde >10 lökosit/mm³ var ise sensitivitesi (duyarlılığı) ve spesifitesi (özelliliği) oldukça yüksektir. İzotonik idrar, vitamin C, proteinüri (>5 gram/litre), glukozüri (>20 gram/litre), mukuslu örnek, sefalosporinler ve nitrofurantoin yalancı negatifliğe neden olabilir. Sodyum azide, pancar alınımına bağlı renkli idrar ve bilirubin yalancı pozitifliğe neden olabilir.

İdrarda bakteriüriyi saptamak için kullanılan hızlı indirekt yöntemlerden biri de idrarda nitrit testidir. Enterokoklar nitratları redükte etmezler. Mesanede az beklemiş idrar, sebzesiz diyet, vitamin C, gram pozitif bakterilerle infeksiyon, dilüe idrar ve antibiyotik tedavisinde yanlış negatiflik olabilir. Nitrit testinde yanlış pozitiflik oranı oldukça düşüktür.

KAN TESTLERİ

Serum Na, K, Cl, bikarbonat, kreatinin ve üre azotu (BUN) düzeyleri böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan testlerdir ve normal değerleri Tablo 8'de belirtilmiştir.

Bu testler böbrek hastalığı veya şüphesi olan, ekstrasellüler sıvı fazlalığı veya azlığı olan, asit-baz metabolizması bozukluğu şüphesi olan, diüretik kullanan, nefrotoksik olabilecek bir ilaç kullanan veya acilen hastaneye yatan her hastada mutlaka yapılmalıdır.

BUN kan üre azotudur. Üre miktarı direkt olarak da ölçülebilir ve normal değeri 20-40 mg/dl'dir. Aşırı protein alımı, amino asit infüzyonu, hızlanmış katabolizma, tetrasiklin veya steroid kullanımı, akut hastalık gibi nedenler böbrek hastalığı olmadan BUN düzeyini artırabilirler.

BUN/kan kreatinin oranı ekstrasellüler sıvı durumunun bir göstergesidir, normalde 10/1'dir; bu oranın 10'dan büyük olması ekstrasellüler sıvı hacminde azalmanın bir bulgusu olabilir.

Anyon açığı: Kanda aslında bir anyon açığı yoktur ama anyon açığı metabolik olayların tanı ve ayırıcı tanısında kullanılmak üzere yaratılmış bir kavramdır.

Anyon açığı= [Na]-([HCO₃] + [Cl])

Anyon açığının normal değeri 12 ± 4 mEq/L'dir. Anyon açığı sadece metabolik asit-baz metabolizması bozukluklarından etkilenir, genellikle respiratuar asit-baz metabolizması bozukluklarından etkilenmez.

Tablo 8. Normal değerler

PARAMETRE	NORMAL DEĞER
Na	135-145 mEq/L
K	3.5-5 mEq/L
Cl	95-105 mEq/L
Bikarbonat	22-26 mEq/L
Kreatinin	0.5-1.2 mg/dl
BUN	10-20 mg/dl

ARTERİYEL KAN GAZI

Sıklıkla radyal veya femoral arterden heparinle yıkanmış enjektöre alınan, hava ile temas etmeyen ve bekletilmeden çalışılan arter kan gazları hekime asit-baz metabolizması bozuklukları hakkında bilgi verir. Arter kan gazı yorumlanması ile ilgili ayrıntılı bilgiler Asit-Baz Metabolizması ve Bozuklukları isimli konuda bulunabilir. Tablo 9'da arteriyel kan gazı normal değerleri ve venöz kandaki farklılıklar gösterilmektedir.

Tablo 9. Arteriyel kan gazının normal değerleri ve venöz farklılıklar

PARAMETRE	ARTERİYEL KAN	VENÖZ KAN
H ⁺ , (nmol/litre)	35-45	
pH	7.35-7.45	- 0.03
pCO ₂ , (mm/Hg)	37-45	+ 4-6
HCO ₃ , (mEq/litre)	22-26	+ 2

TÜBÜLER ENZİM VE ANTİJENLER

Tübülü hücreleri enzim ve antijenleri normalde idrarda az miktarda atılırlar. Bu maddelerin idrarla artmış atılımı böbrek hasarının bir göstergesi olabilir, kolaylıkla uygulanabilir ve duyarlı bir testtir. Bu testler nonspesifiktir ve primer hastalık tanısı amacı ile kullanılamazlar (Bakınız Konu 18). Bu amaçla N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG), alkalin fosfataz, lösin aminopeptidaz, gamma-glutamilttransferaz ve trehalaz en sık kullanılan maddelerdir. Bu testlerin yararlı olduğu durumlar;

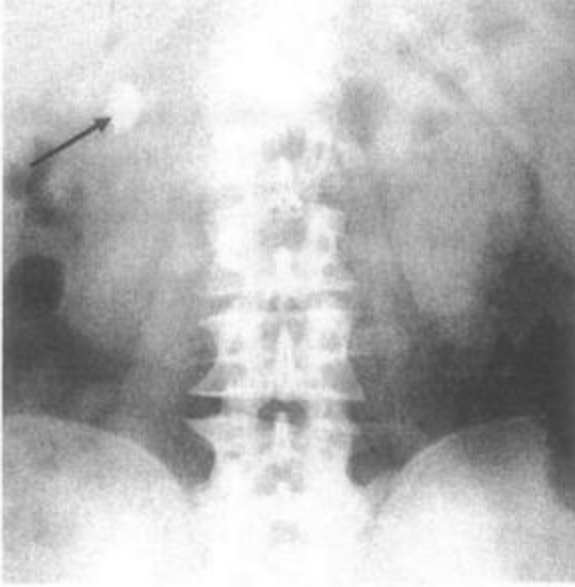
- 1.Hastalık aktivitesini saptamada
- 2.Nefrotoksik ajan kullanımının takibinde
- 3.Böbrek hasar riskini belirlemede tarama amacı ile.

İMMÜNOLOJİK TESTLER

Serum immünglobülin, kompleman, immünkompleks, çeşitli antijen veya antikor düzeyleri böbrek hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır. İmmünglobülin düzeyleri tanı için genellikle nonspesifiktir ancak immünelektroforez ile myelom böbreği tanısı konabilir. Serum kompleman düzeyi değişiklikleri birçok böbrek hastalığında olabilir; serum C₃ ve C₄ düzeyinde azalma gözlenen başlıca durumlar lupus nefriti, poststreptokokal glomerülonefrit ve membranoproliferatif glomerülonefrittir (daha çok C₃). Antistreptolizin O titresi veya streptozim (streptozyme) testi akut poststreptokoksik glomerülonefrit tanısında yardımcıdır. Lupus nefriti tanısında ANA, Anti-DNA veya Anti-ds DNA gibi otoantikörler da hekime yardımcıdır. GoodPasture sendromunda serumda glomerüler bazal membrana karşı antikor (Anti-GBM) saptanır. Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA); Wegener granülomatozisi, periarteritis nodosa ve immün depozisyon olmayan (pauci immün) hızlı ilerleyen glomerülonefritte pozitifdir. Kriyoglobülin veya romatoid faktör varlığında kriyoglobülinemi düşünülmelidir. Kanda hepatit B yüzey antijeni veya karsinoembriyonik antijen gibi antijenlerin varlığı değişik tiplerde glomerülonefrite neden olabilir.

RADYOLOJİK YÖNTEMLER

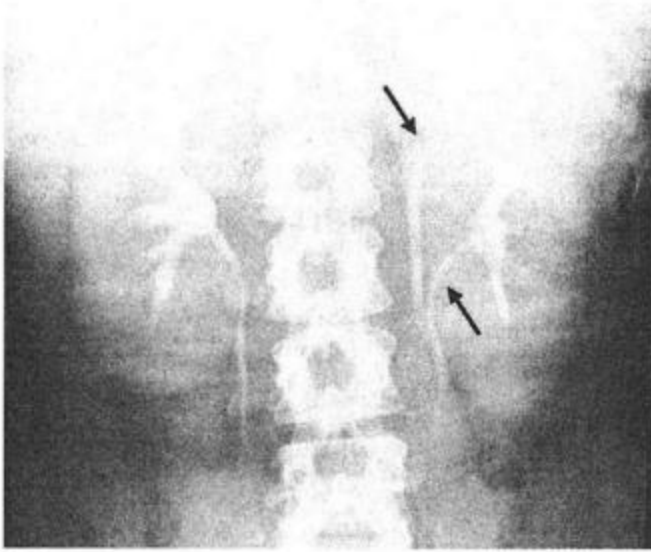
Direkt üriner sistem grafisi (Yatarak karın grafisi): İncelemeden bir gün öncesinde batın temizliği yapılması tercih edilir. Grafide altta simfisis pubis görülmeli, uygun kalitede bir film olmalıdır. İyi kalitede çekilmiş bir filmde psoas kası gölgeleri görülmelidir. Sırt üstü yatar pozisyonda çekilir. Ucuz, kolay uygulanan bir yöntemdir ancak duyarlılığı düşüktür. Barsak içeriği ve kemik süperpozisyonu lezyonları gizleyebilir, opak olmayan taşlar görülmez (üriner sistem taşlarının % 90'ı opaktır) (Şekil 3). Böbreklerin yerleşim yeri, konturları, boyutları, psoas gölgeleri, üriner sistem alanlarındaki opasiteler ve görüntü alanındaki kemik yapılar değerlendirilir. Böbrekler normalde 3-3.5 vertebra boyutlarındadır. Gebelerde kullanılmaz.



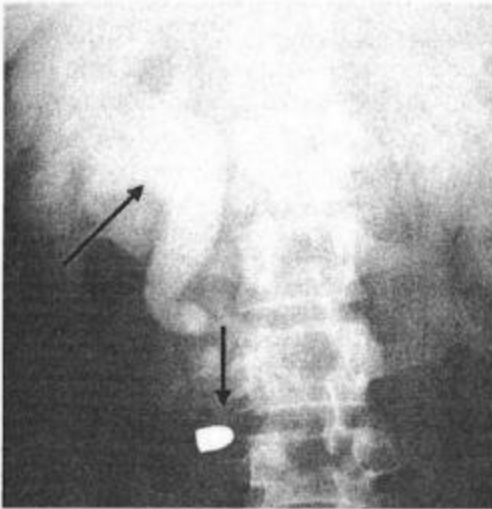
Şekil 3. Safra kesesi taşı (Yatarak direkt karın grafisi). Safra kesesi taşlarının % 10'unun radyopak olduğu unutulmamalıdır. Yan grafi ile böbrek taşından ayrılır.

İntravenöz ürografi: İntravenöz piyelografi (İVP), ekskretuar ürografi (EU) gibi farklı isimleri vardır. Hastalarda tetkik öncesi batın temizliği gereklidir. Önce direkt üriner sistem grafisi çekilir. Daha sonra iyotlu kontrast madde intravenöz yolla verilir. Kontrast madde miktarı 50-80 ml arasındadır; hastanın kilosuna göre değişir. Enjeksiyon sonrasında 3, 5, 7, 15, 20, 30. dakikalarda grafiler alınır. Fakat grafilerin çekilme zamanı hastaya göre değişir ve farklı protokoller uygulanabilir. Kontrast maddeyi takiben sırasıyla nefrogram, piyelogram, üreterogram ve sistogram fazları ortaya çıkar. Fonksiyon kaybı olan böbreklerde uzun süreli takip ve geç grafiler alınır. Serum kreatinini 3 mg/dl'nin üzerinde ise iyi görüntü elde edilemez ve böbrek yetmezliğinin daha da ilerlemesine neden olabilir. Hastaya kontrast bir madde verildiği için allerji ve ilaç nefrotoksitesisi olabilir (Bakınız Toksik Nefropati, Konu 20). Böbrek ve üriner sistemin fonksiyonu yanında anatomik yapısı hakkında bilgi verir. Böbreklerin büyüklüğü, fonksiyonu, minör ve majör kaliksler, renal pelvis, üreterler, mesane hakkında bilgi elde edilir (Şekil 4-6). Pitotik böbrek şüphesi varsa ayakta grafiler çekilir. Karına baskı uygulayarak daha iyi görüntüler elde etmek mümkündür. Miksiyon (işeme) sonrası alınan grafilerle mesanedeki rezidü (residual, artan) idrar miktarı değerlendirilebilir. Konjenital böbrek hastalıklarında, kolik tarzı ağrıların ve hematürinin nedenini saptamada, üriner sistem infeksiyonlarının değerlendirilmesinde, obstrüksiyonlarda, travmalarda kullanılabilir. Kontrast madde allerjisi olanlarda, gebelikte ve tirotoksikozda

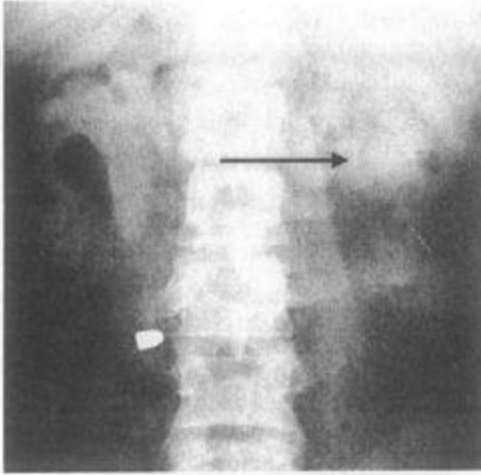
kontrendikedir. Son yıllarda diğer radyolojik yöntemlerde sağlanan gelişmeler nedeni ile günümüzde kullanımı son derece sınırlıdır.



Şekil 4.
Solda çift
üreter
(İntravenöz
piyelografi)



Şekil 5. Pelvikalisiyel sistem ve üreterde genişleme, kontrast madde geçişinde üreterde engelleme var (İntravenöz piyelografi). Kurşun yaralanması nedeni ile gelişmiş bir üreteroenteral fistül. Diğer böbrek ve üreter normal olarak seçiliyor.



Şekil 6. Şekil 5'teki hasta. 1 gün sonra çekilmiş direkt üriner sistem grafisi. Kurşun yerinde duruyor ve kontrast madde bağırsaklarda birikmiş.

Dakikalık İVP geçmişte renovasküler hipertansiyonda tarama yöntemi olarak kullanılırdı. Bu yöntemde kontrast madde enjeksiyonu sonrası 1, 2, 3 ve 5. dakikada filmler alınıp her iki böbrek fonksiyonu karşılatılır. Duyarlılığı düşük olup, günümüzde kullanılmamaktadır. Son yıllarda ultrasonografi ve direkt üriner sistem grafisi üriner sistem patolojisi şüphelenildiğinde ilk kullanılan yöntemler olmuştur ve tarama yöntemi olarak bu iki tetkik birlikte kullanılmaktadır. Bu nedenle intravenöz ürografinin kullanımı azalmıştır.

Kontrast madde verilmesini takiben değişik kesitlerde film alınarak parankim hakkında daha sağlıklı bilgi edinilebilir; bu yöntem nefrotomografi olarak isimlendirilir. Nefrotomografi kontrast madde verilmeden de çekilebilir.

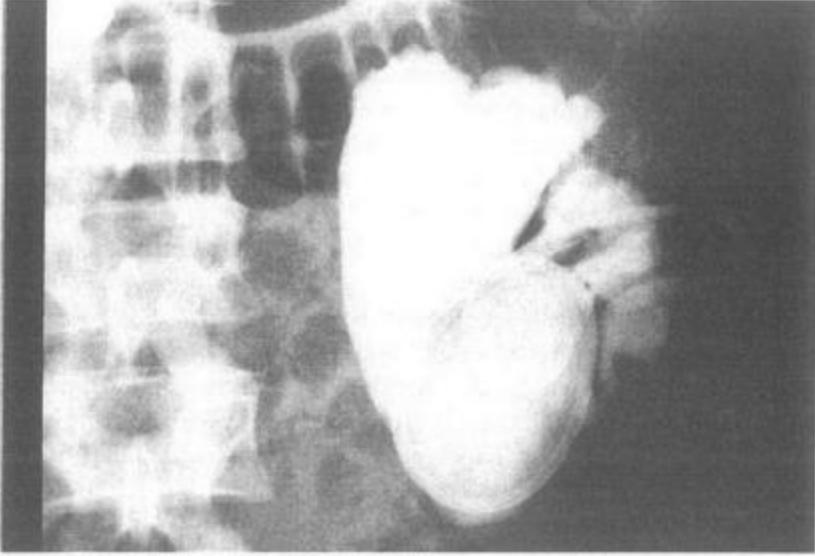
Ultrasonografi: Böbrek, mesane ve prostat anatomisini ayrıntılı olarak ortaya koyan ve invaziv olmayan bir inceleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermediği için gebelerde kullanılabilir. Ucuz, kolay uygulanan, yaygın, tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir ve komplikasyonu yoktur. Ön hazırlık gerektirmez. Temel olarak morfolojik görüntüleme yöntemidir, böbreğin fonksiyonu hakkında çok az bilgi verir. Böbrek hastalığı düşünüldüğünde direkt üriner sistem grafisi ile birlikte ilk akla gelen görüntüleme yöntemidir, birçok merkezde ilk inceleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Böbrek parankim hastalıklarında, obstrüktif hastalıklarda, yer kaplayıcı lezyonların saptanmasında kullanılır. Böbrekler ve çevre dokular hakkında ayrıntılı bilgi verir. Böbreklerin

yerleşim yeri, boyutları, konturları, parankim yapısı ve kalınlığı, toplayıcı sistem değerlendirilir. Ultrasonografi ile böbreğin normal boyutları 10-12'cm dir. Ultrasonografide böbreğin ekojenitesi (parlaklığı) normal karaciğer ve dalaktan daha az olmalıdır. Korteks kalınlığı 5-7 mm'den az ise büyük olasılıkla anormaldir. Kitle lezyonların solid-kistik ayrımında ve çevre dokulara yayılımını değerlendirmede faydalıdır. Toplayıcı sistemdeki dilatasyonu, taşları gösterir, fakat üreter taşlarında daha düşük tanı değeri vardır. Toplayıcı sistemin görülebilir olması anormaldir, obstrüksiyon düşündürür ama aşırı diürez, gebelik, papiller nekroz ve kanamada da toplayıcı sistemde genişleme izlenebilir. Mesane boyut, duvar kalınlığı, taşları ve kitle lezyonları değerlendirilebilir. Transrektal ultrasonografi, prostatın morfolojik değerlendirmesi yanında prostat biyopsilerinde rehber olarak kullanılır. Ultrasonografi ayrıca böbrek biyopsisi, perkutan nefrostomi, kist ponksiyonu gibi tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemlerde de rehber olarak kullanılır. Ultrasonografi, transplante böbreklerin morfolojik değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. En büyük dezavantajı yapan kişinin yorumuna açık olmasıdır.

Doppler ultrasonografi: Tıpkı ultrasonografide olduğu gibi ses dalgaları kullanan bir yöntemdir. Renkli Doppler, dupleks Doppler, power Doppler gibi çeşitleri vardır. Ultrasonografideki morfolojik görüntülere ilaveten dokuların fizyolojisi hakkında bilgi verir. Belli bir bölgedeki kan akımlarının varlığını saptamada, akım hızı ve akım yönünü belirlemede kullanılır. Renovasküler hipertansiyonda arterlerdeki darlıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır fakat sınırlı tanı değeri vardır. Aksesuar arterleri göstermede yetersizdir. Renal ven trombozunun saptanmasında, kitle lezyonlarının kanlanması değerlendirilmesinde, tümörlerin vasküler invazyonunun saptanmasında, böbrek infarktlarının saptanmasında kullanılır. Parankim hastalıklarında ve obstrüktif üropatide böbrek kan akımlarında oluşan değişiklikler izlenebilir. Tranplante böbrekte vasküler hasara bağlı segmental infarktların, rejeksiyonun değerlendirilmesinde, vasküler tıkanmaların saptanmasında kullanılır. Kullanıcıya fazlasıyla bağımlı bir yöntem olup genelde tanı oranları sınırlıdır fakat invaziv olmaması, kontrendikasyonunun olmaması ve kolay uygulanması başlıca avantajlarıdır.

Antegrad piyelografi: Ultrasonografi veya floroskopi rehberliğinde böbrek toplayıcı sistemine girilir ve daha sonra kontrast madde toplayıcı sisteme verilerek görüntüler elde edilir (Şekil 7). Böbrek toplayıcı sistemine girildiği zaman bakteriyolojik inceleme için örnek alınabilir. Endikasyonları diğer tetkiklerle ortaya konamayan üreter tıkanmalarının nedenini ortaya koymak, üreter fistüllerini saptamak, üst üriner sistem hemodinamisi hakkında bilgi edinmek, sitolojik ve bakteriyolojik inceleme için örnekleme yapmaktır. Travmatik bir işlemdir. Kanama, infeksiyon gibi komplikasyonları vardır

Günümüzde travmatik olmayan diğer inceleme yöntemlerinin gelişmesi ile kullanımı azalmıştır.



Şekil 7. Pelvikalisiyel sistemde genişleme, kontrast madde geçişine engelleme var (Antegrad piyelografi)

Retrograd piyelografi: Sistoskopi eşliğinde kateterle üretere girilip dilüe kontrast madde verilerek toplayıcı sistem ve üreter görüntülenir. Kullanım amacı antegrad piyelografide olduğu gibi diğer inceleme yöntemleri ile gösterilemeyen üreter ve toplayıcı sistem patolojilerinin gösterilmesidir.

Üretrografi: Erkeklerde üretra içerisine iyotlu kontrast madde verilerek üretranın görüntülenmesidir. Kullanım amacı üretra anatomisinin incelenmesidir. Üretral darlıklar ve düzeyleri, divertiküller, fistüller değerlendirilir.

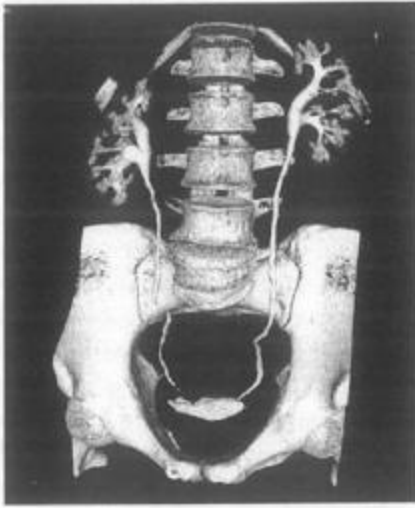
Retrograd sistografi: Sonda ile yada supra pubik yolla kateter yerleştirilip mesaneye kontrast madde verilerek değişik pozisyonlarda mesane filmleri çekilir. En yaygın kullanım amacı vezikoüreteral reflünün saptanması ve derecelendirilmesidir. Mesane kapasitesi, şekli, trabekülasyonu, divertiküller,

fistüller, mesane içerisinde yer kaplayıcı lezyonlar değerlendirilir. Üretrayı değerlendirmek için hasta iştetilerle 'voiding üretrografi' çekilebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Kontrastlı ve kontrastsız olarak yapılabilir. Retroperitoneal bölge, böbrek üstü bezleri, böbrekler, ureter, mesane, prostat tek bir incelemede beraber değerlendirilebilir, aynı anda diğer batin organları da görüntülenebilir. Kontrastsız olarak taş görüntülemeye yönelik BT incelemesi bugün için taş tanısında en yüksek tanısal doğruluğa sahip yöntemdir. Direkt grafilerde saptanamayan opak olmayan taşlar dahi görülebilir. Tetkik öncesi hazırlık olmaması, kontrast kullanılmaması ve tetkik süresinin çok kısa oluşu önemli avantajlarıdır. Hasta konforunu bozmadığı, bağırsak temizliği gerekmez ve tetkik sonrası normal yaşamına dönebilir, tetkik maliyeti intravenöz piyelografiye (İVP) yakındır. Hastanın aldığı radyasyon dozu da İVP'den fazla olmadığından günümüzde taş hastalığında İVP'nin yerini almaktadır. BT tek bir inceleme ile tüm üriner sistem hakkında bilgi vermekle birlikte taş hastalığı dışında genellikle kontrastlı inceleme gerektirdiğinden ve radyasyon içerdiğinden kullanımında dikkat gerektirir. Kitle saptanması, kitle ayırıcı tanısı ve evrenmesi, konjenital anomali, taş hastalığı, infeksiyon, vasküler patolojiler, travma dahil tüm patolojilerde kullanılmaktadır. BT ilaveten kist aspirasyonu, drenaj işlemleri, biyopsiler gibi tanı ve tedavi amaçlı girişimlere rehberlik amacıyla da kullanılır. Farklı patolojiler için farklı tetkik protokolleri uygulanır.

Böbrek önce kontrastsız sonra kontrastlı taranabilir. Kontrastlı incelemeler farklı fazlarda yapılarak düşünülen patolojiye yönelik inceleme yapılabilir. Üç boyutlu ve renklendirilmiş görüntüleme teknikleri ile lezyonlar ve normal dokularda daha iyi anatomik detay sağlanır. Günümüzde yeni BT cihazlarında görüntü kalitesi de çok yükselmiştir. Bunun sonucunda lezyon saptama oranı ve ayırıcı tanıdaki güvenilirlik artmaktadır. Kontrastlı incelemelerde geç dönemde alınan görüntülerde BT ürografi yapılarak böbrekler ve toplayıcı sistem üç boyutlu olarak değerlendirilebilir (Şekil 8). Ultrasonografi ile böbrek üstü bezleri, retroperitoneal bölge ve ureterlerin değerlendirilmesi daha zordur. Lezyon saptama, yaygınlığını değerlendirme ve ayırıcı tanısında ultrasonografiye üstündür. Bu bölgede BT kullanımı daha öne çıkmaktadır. BT'nin kullanılmasının kısıtlı olduğu gruplar gebeler (radyasyon), böbrek yetmezliği (kontrast kullanımı) ve kontrast madde allerjisi olan hastalardır. BT kullanımında radyasyon riskli grup iyi değerlendirilmelidir. Gebeler, gebelik şüphesi olan hastalar, üreme çağındaki kadınlar, çocuklar ve gençlerde daha seçici ve dikkatli olunmalıdır. Bu grupta manyetik rezonans görüntüleme alternatif yöntem olarak akılda tutulmalıdır. Kontrast kullanımının riskli olduğu grupta da yine manyetik rezonans görüntüleme iyi bir alternatiftir.

BT anjiyografi: Bu yöntemde tek bir nefes tutulumu ile görüntüler elde edilir. Hızlı, güvenilir, invaziv olmayan bir yöntemdir. Arteriyografinin hassasiyeti ile intravenöz digital subtraction anjiyografinin düşük riskini ve kolay uygulanabilirliğini birleştiren bir testtir. İntravenöz kontrast madde verilerek tek bir nefes tutulumu ile ince kesit görüntüler alınır ve 3 boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak damarlar incelenir ve renal arter darlıkları değerlendirilir. Anjiyografiye avantajı invaziv olmayışı, daha az kontrast madde kullanılması, duvardaki trombus ve kalsifikasyonların saptanması, aort anevrizmasının değerlendirilmesidir. Böbrek vericilerinin değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir (Şekil 9). BT anjiyografi teknolojisinde sağlanan gelişmeler ve elde edilen kaliteli görüntüler nedeni ile klasik anjiyografinin kullanımını giderek azaltmıştır.



Şekil 8. BT ürografi



Şekil 9. BT anjiyografi

Manyetik rezonans görüntüleme: Yumuşak dokuların görüntülenmesinde en etkin inceleme yöntemidir. Kontrastlı (Gadolinium) ve kontrastsız olarak inceleme yapılabilir. Diğer yöntemlere göre pahalıdır ancak iyonizan radyasyon içermemesi avantajdır. Kalp pili, metal protez varlığında kullanılamaz. Kitle lezyonlarının karakterizasyonunda bilgisayarlı tomografiye yakın tanı değerleri vardır. Fakat bilgisayarlı tomografi ucuz ve yaygın olduğu için daha tercih edilir. Dinamik kontrastlı incelemeler ile böbrek fonksiyonlarının yarı kantitatif olarak değerlendirilebilir. Bugün için yüksek rezolüsyonlu morfolojik görüntüler yanında fonksiyonel bilgiler de veren tek inceleme yöntemidir. Bu konuda

çalışmalar devam etmektedir. Manyetik rezonans anjiyografi incelemesinde ise kontrast madde verilmeden ve girişim uygulanmadan vasküler yapılar incelenir. Böbrekte ana renal arter ve darlıkları gösterilebilmektedir, ancak segmental dallar izlenemez. Özellikle yaşlı, arteriyosklerotik böbrek arter hastalığı düşünülenlerde ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrekteki kitlenin değerlendirilmesinde ultrasonografiden sonra ilk tercih edilecek yöntem olabilir, kontrast madde kullanmadan kistik-solid kitle ayırımı yapılabilir. Manyetik rezonans ürografi adı verilen yöntemle kontrast madde kullanılmadan ve girişim uygulanmadan toplayıcı sistem tıpkı İVP görüntüsüne benzer şekilde incelenebilmektedir. Ayrıca transplante böbrekte kontrastlı incelemeler yapılarak perfüzyon defektleri güvenilir bir şekilde gösterilebilmektedir.

Anjiyografi: Böbrek vasküler yapılarının değerlendirilmesinde altın standarttır. Arteriyografi veya venografi şeklinde inceleme yapılabilir. Damar içerisine kateterle girilerek iyotlu kontrast madde verilir ve damarların görüntülenmesi sağlanır. Konvansiyonel anjiyografiye ilaveten dijital subtraction anjiyografisi (DSA, sayısal çıkarım anjiyografisi) denen yöntemle çevre dokular bilgisayar yardımı ile silinerek yalnızca damarlar gösterilir. Renal arterin görüntülenmesinde femoral arterden girilir. Aksesuar renal arterler, segmental dallar, renal arter darlıkları, anevrizmalar, arteriyovenöz fistüller, trombüsler gösterilir. Renal venografide ise trombozlar ve tümör invazyonu değerlendirilir. Anjiyografi tanı yanında tedavi imkanları sunar. Perkutan transluminal anjiyoplasti denen yöntemle arter içerisine bir balon kateterle girilir ve balon şişirilerek darlık açılır (Bakınız Renovasküler hipertansiyon, Konu 7). Anjiyografi ile arteriyovenöz fistüller ve kanama alanlarında embolizasyon uygulanabilir. Böbrek tümörlerinde ameliyat öncesi embolizasyon yapılabilmektedir. Ayrıca mesane tümörlerinde ciddi kanama olduğunda embolizasyonla kanama kontrol altına alınabilir. Anjiyografi invaziv bir işlemdir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanımı kısıtlıdır. Kanama, infeksiyon, fistül, renal arter trombozu, emboli, kontrast maddeye bağlı allerji ve nefrotoksisite gibi komplikasyonları vardır. Mortalite oranı %1'in altındadır.

SİNTİGRAFİK YÖNTEMLER

Böbreğin yapısal ve fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan maddeler Tc-99m ile işaretli DTPA, MAG3, EC, DMSA ve I-131/123 ile işaretli Orthoiodohippurat (OIH). Nefroloji pratiğinde sintigrafik yöntemler aşağıdaki hastalıkların tanı ve/veya takibinde kullanılırlar.

1. Glomerüler filtrasyon değerinin hesaplanması: Sık kullanılan madde Tc-99m DTPA'dır.

2. Renal plazma akımı ölçülmesi: Bu amaçla Tc-99m MAG-3 kullanılır.

Renal kan akımı=(Renal plazma akımı x 100)/(100-hematokrit) formülü ile renal kan akımı da hesaplanabilir.

3. Böbreğin iskemik ve vasküler lezyonlarının tanı ve takibinde

4. Ektopik böbreğin yerleşim yerinin saptanmasında

5. Piyelonefrit skarı araştırılması ve takibinde

6. Transplante böbreğin takibinde: Akut tübüler nekroz-rejeksiyon ayırıcı tanısı başta olmak üzere post-operatif dönemde gelişebilecek intrinsek ve ekstrinsek obstrüksiyonların, üreteral kaçakların araştırılmasında

7. Renovasküler hipertansiyonda tarama testi olarak: Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin renal arter darlığı olan böbrekte efferent arteriyolde meydana gelen kompanzatri vazokonstrüksiyonu azaltarak glomerüler filtrasyon değerini düşürmelerinden yararlanılarak hastaya bu grup bir ilaç verilir ve böbrek sintigrafisi çekilir. Renal arter stenozu olan böbreklerde maddenin kinetiğinde oluşacak değişikliklerin gözlenmesi yoluyla değerlendirme yapılır. Sıklıkla kullanılan ilaç kaptoprildir.

8. Üreteral kaçak saptanmasında, renal travma incelenmesinde

9. Veziko-üreteral reflülerin ve bunların sonucunda oluşabilecek skar dokularının tanı ve takibinde: Direkt (intravenöz) veya indirekt (sonda) yollarla radyoaktif madde verilerek miksiyon (işeme) öncesinde, sırasında veya sonrasında oluşabilecek reflünün saptanmasının yanısıra, parankim incelemeleri skar dokularının araştırılması olanağı verir.

10. Obstrüktif üropati tanı ve takibinde (Diüretikli renal sintigrafi): Renal kaliks ve pelviste oluşabilecek radyoaktif madde stazının, diüretikle artırılan debiye verdiği yanıt değerlendirilerek, tamamiyle fonksiyonel olup anatomik olmayan bir staz, parsiyel veya komplet bir obstrüksiyondan ayırddılır.

11. Diğer: İnterstisiyel nefrit, konjenital anormaliler.

Sintigrafik yöntemlerin pek çok konuda bize yardımcı olmalarına karşın bu yöntemler günlük pratik uygulamada daha sıklıkla veziko-üreteral reflülerin, obstrüktif üropatilerin tanı ve takibinde, böbreğin vasküler hastalıklarının araştırılmasında, glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesi ve transplante

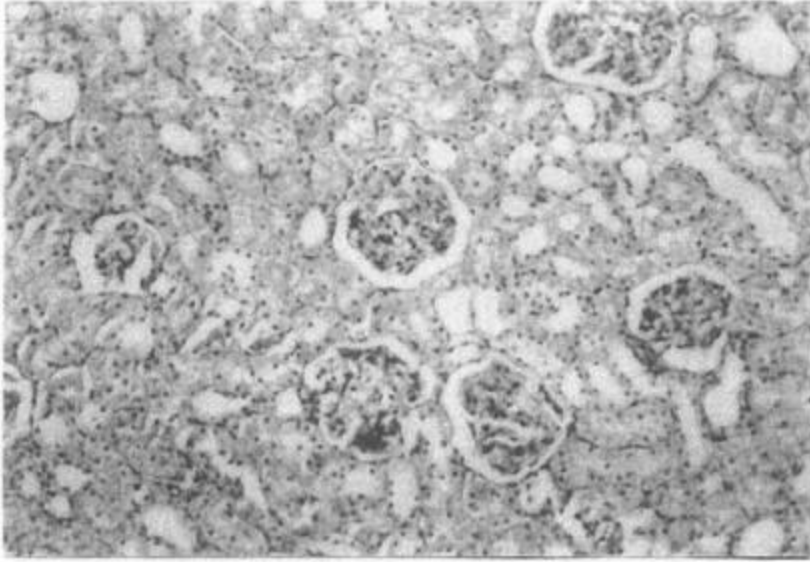
böbreğin takibinde kullanılırlar. Pratikte kullanılan radionüklid maddeler fonksiyonel çalışmalarda Tc-99m DTPA ve Tc-99m MAG3 ile yapısal çalışmalarda Tc-99m DMSA'dır. Tc-99m MAG3 daha pahalıdır ama günümüzde maliyeti kabul edilebilir ölçülerdedir. Son yıllarda Tc-99m MAG3 kullanımı yaygınlaşmış ve Tc-99m DTPA'nın yerini almıştır. Sintigrafik yöntemlerin en büyük dezavantajı ise her sağlık merkezinde gerekli donanım olmadığı için kullanılamamasıdır.

BÖBREK BİYOPSİSİ

Diğer tanı yöntemleri ile tanı konamayan böbrek hastalıklarında böbrek biyopsisi gerekebilir. Biyopsi ile alınan doku örneği korteks ve medüllayı içermeli ve ışık mikroskopi, immünfloresan ve olanaklar ölçüsünde elektron mikroskopik yöntemlerle incelenmelidir (Şekil 10).

Böbrek biyopsisinin başlıca endikasyonları;

- 1.Erişkinde nefrotik sendrom
- 2.Çocukta steroide yanıt vermeyen nefrotik sendrom
- 3.Glomerülonefrite sekonder hızla ilerleyen böbrek yetmezliği
- 4.Sistemik lupus eritematosus gibi kollagen doku hastalıklarının değerlendirilmesi ve takibi
- 5.Günde 1-2 gramdan fazla glomerüler kaynaklı olabileceği düşünülen proteinüri
- 6.Nedeni bilinmeyen hematüri
- 7.Transplante böbreğin değerlendirilmesi
- 8.Böbrek boyutlarının normal olduğu, tıkanma olmayan böbrek yetmezliği
- 9.Ailesel glomerüler hastalıkların değerlendirilmesi; Alport sendromu, ince membran (thin basement) hastalığı...
- 10.Tübülointerstisiyel hastalıklar

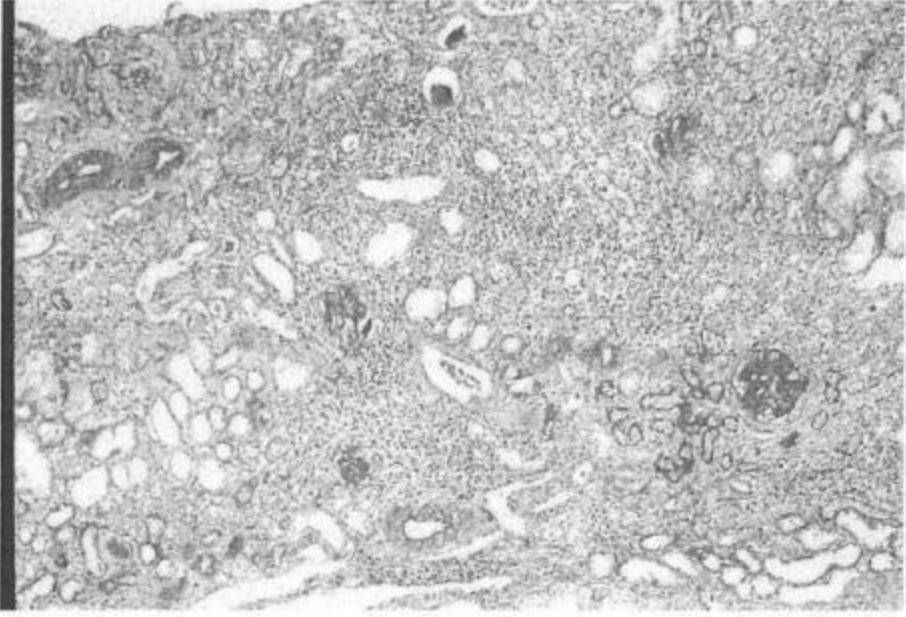


Şekil 10. Normal böbrek dokusu (H&Ex200)

11.5 yıldan az diyabet öyküsü olan, idrar sedimenti aktif, retinopatinin eşlik etmediği diyabetik bir hastada nefrotik sendrom veya diyabetik bir hastada nefrotik sendrom olmadan böbrek yetmezliği gelişmişse

Böbrek biyopsisinin yararlı olmadığı durumlar şöyle özetlenebilir;

1. Böbreklerin küçük olduğu son dönem böbrek yetmezliği (Şekil 11)
2. Polikistik böbrek hastalığı (eşlik eden glomerüler hastalık şüphesi yoksa)
3. Hepatorenal sendrom
4. Akut piyelonefrit



Şekil 11. Glomerüller sklerotik, tübüller atrofik. Son dönem böbrek yetmezliği. Primer hastalık hakkında bilgi yok. (PASx100)

Böbrek biyopsisi 2 şekilde yapılır; perkütanöz yolla lokal anestezi altında kapalı biyopsi ve genel anestezi altında açık biyopsi. Açık biyopsi laparoskopik yöntemle de yapılabilir. Kapalı biyopsinin ultrasonografi eşliğinde yapılması makroskopik hematüri, perirenal hematom, ağrı, başka bir organdan biyopsi alınması gibi komplikasyonları azaltır. Açık biyopsi kapalı biyopsinin yetersiz olduğu durumlarda veya tek fonksiyonel böbreği olan hastalarda uygulanır. Tercih edilen açık biyopsi şekli laparoskopik yöntemdir.

Böbrek biyopsisinin kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır;

- 1.Kanama diyatezi varlığında
- 2.Kontrolsüz hipertansiyon
- 3.İdrar yolu infeksiyonu varlığında
- 4.İki taraflı küçük böbrek

5.Tek böbreği olan hastalarda kapalı biyopsi kontrendikedir; açık biyopsi yapılabilir.

Böbrek biyopsisinin değerlendirilmesi: Işık mikroskopisi ile iyi bir değerlendirme yapmak için çoğu vakada 8-10 glomerül yeterlidir. Fokal lezyonlarda 25 glomerül gerekebilir. Membranöz glomerülonefrit için tek bir

glomerül bile yeterli olabilir. Alınan biyopside lezyonun aktif mi kronik mi olduğu değerlendirilmelidir. Biyopside proliferasyon, nekroz, kresent, ödem ve aktif inflamasyon bulunması lezyonun akut olduğunu gösterir. Fibrozisi düşündürülen bulgular glomerüloskleroz, fibröz kresentler, tübüler atrofi, interstisiyel fibrozis ve vasküler sklerozdur. Hasar glomerül, damar veya tübülointerstisiyel bölgede olabilir. Glomerüller lezyonlarda bazal membranda kalınlaşma, bazal membranda incelleme, proliferasyon, skleroz ve kresentler aranır. Vasküler hastalıklarda skleroz, trombotik lezyonlar, nekroz, vaskülit, embolik lezyonlar ve endotelial lezyonlar izlenebilir. Tübülointerstisiyel hastalıklarda nekroz, ödem, interstisiyel inflamasyon, intratübüler silendirler ve interstisiyel fibrozis görülebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Önen K. Böbrek hastalıklarının tanısı. Klinik Nefroloji. Çağlar Ş (ed). Medial, Ankara, 1986:57-99.
- 2.Gürçay A. Böbrek fonksiyonları ve idrar analizi. Klinik Nefroloji. Çağlar Ş (ed). Medial, Ankara. 1986:47-56.
- 3.Cameron JS. Renal function testing. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Cameron S ve ark (eds). Oxford University Press, New York 1992:24-49.
- 4.Fogazzi GB. Urinalysis and microscopy. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Cameron S ve ark (eds). Oxford University Press, New York 1992:16-24.
- 5.Miller RB. Urinalysis. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989:1587-1609.
- 6.Levey AS, Madaio MP, Perrone RD. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. The Kidney. Brenner BM, Rector FJ (eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991:919-968.
- 7.Hricak H. Radiologic assessment of the kidney. The Kidney. Brenner BM, Rector FJ (eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991:969-992.
- 8.Glassock RJ, Massry SG. Renal Biopsy. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989: 1577-1580.
- 9.Levey AS, Coresh J, Balk E ve ark. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137-47.
- 10.Günlük Nefroloji ve Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı. Akpolat T, Utaş C (editörler). Ömür Matbaacılık AŞ, İSTANBUL, 2006.
- 11.O'Neill WC, Baumgarten DA. Imaging. Am J Kidney Dis 2003; 42: 601-4.
- 12.Levey AS, Grene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000; 11: A0828 (abstract).
- 13.Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J (eds). Elsevier Limited, Spain 2003.
- 14.Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1).
- 15.Fogo AB. Approach to renal biopsy. Am J Kidney Dis 2003; 42: 826-36.

KONU 4

SIVI-ELEKTROLİT METABOLİZMASI VE BOZUKLUKLARI

Gültekin SÜLEYMANLAR

Vücutta sodyum, su ve potasyum dengesinin sağlanması organizma için hayati önem taşımaktadır ve bu dengelerin sağlanmasında birinci derecede sorumlu olan organ böbrektir (Bakınız Konu 1). Sodyum hücre dışı sıvının en önemli katyonudur. Vücut sodyum miktarının artması hipervolemi, azalması ise hipovolemiye neden olur. Su metabolizması bozuklukları vücutta sodyum/su oranını etkiledikleri için hiponatremi ve hipernatremiye neden olurlar. Hücre içi sıvının en önemli katyonu ise potasyumdur. Vücuttaki toplam potasyum miktarının artması veya azalması veya hücre içi-dışı arasındaki potasyum dağılımının bozulması hiperpotasemi veya hipopotasemiye neden olur. Bu konuda hipovolemi, hipervolemi, hiponatremi, hipernatremi, hipopotasemi ve hiperpotasemiden kısaca bahsedilecektir.

VOLÜM HASTALIKLARI

VOLÜM KAYBI (VOLÜM DEPLESYONU, HİPOVOLEMİ)

Sodyum ve suyun kombine eksikliği her birinin izole eksikliklerine göre daha sık görülmektedir. Dehidratasyon deyimi sıklıkla kombine eksiklik için kullanılmakta ise de bu doğru bir tanımlama değildir. Dehidratasyon deyiminin hipernatremi ile seyreden saf su kayıpları için kullanılması daha uygundur. Kombine kayıplar için volüm kaybı, volüm deplezyonu gibi deyimler tercih edilmelidir.

ETİYOLOGENEZ

Sodyumun diyetten çıkarılması yalnız başına sodyum deplezyonuna (eksikliğine) yol açmamaktadır. Çünkü böyle durumlarda böbrekler idrarla

atılan sodyumu çok kısa sürede çok düşük düzeylere indirmektedir. Sodyum depleyonu ekstrarenal veya anormal renal kayıplara bağlı olarak gelişebilir.

Gastrointestinal (Gİ) kayıplar: Volüm kayıplarının en önemli nedeni gastrointestinal kayıplardır. Kusma, diyare, gastrik aspirasyon ve fistüller gastrointestinal sekresyonların kaybına neden olurlar. Gastrointestinal sekresyonlar aynı zamanda potasyum, hidrojen iyonu veya bikarbonattan zengin oldukları için volüm depleksiyonuna sıklıkla hipopotasemi ve asit-baz dengesi bozuklukları da eşlik eder. Barsak tıkanmalarında barsak lümenine, pankreatitlerde retroperitoneal bölgeye, peritonitlerde periton boşluğuna olan sıvı sekestrasyonları önemli volüm kaybı nedenlerindedir. Fazla miktarlarda sıvı boşaltılan parasentezlerden sonra asitin süratle yeniden toplanması da efektif plazma hacmini azaltmaktadır.

Deri yoluyla kayıplar: Terdeki sodyum konsantrasyonu 5-50 mEq/L arasında değişmektedir. Aşırı terleme volüm eksikliğine neden olabilir. Ter hipotonik bir sıvı olduğu için su kaybı sodyum kaybından daha fazla olmaktadır. Geniş yanıklarda bozulan kapiller permeabilite nedeniyle doku içine önemli miktarlarda sıvı sızması olur ve efektif plazma hacmi azalır.

Renal kayıplar: Çeşitli akut veya kronik böbrek hastalıklarında idrarla anormal sodyum kaybı olabilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinin poliürik döneminde idrar sodyum konsantrasyonu oldukça yüksektir. Bu durum önemli kayıplara yol açmaktadır. Kronik idrar yolu tıkanmalarının düzeltilmesinden hemen sonra tübüler hasara bağlı olarak sodyum kaybı olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde sodyumu tutma (konservasyon) yeteneği azaldığından tuz alımının azaltılması (hekimin diyetinde tuzu kısma önerisi veya üremik bulantı ve kusmalar nedeniyle) ciddi volüm kaybı oluşturabilir. Hipovolemi, bozuk olan böbrek fonksiyonunu daha da bozarak olayın kısır bir döngü haline gelmesine neden olur. Tuz kaybettiren böbrek hastalıkları arasında bazı tübülointerstisyel hastalıklar sayılabilir. Böbrek fonksiyonları normal olduğu halde anormal sodyum kaybı oluşan üç klinik durum vardır.

1. Bunların en önemlisi uzun süreli kontrolsüz diüretik kullanılmasıdır.

2. Osmotik diürez önemli sodyum kaybına neden diğer bir durumdur. Kontrolsüz diyabette ortaya çıkan glukozüri en tipik örnektir. Mannitol gibi osmotik diüretiklerin kullanılması veya yüksek protein içeren hiperalbuminasyonlar da ciddi sodyum ve volüm kaybı oluşturabilmektedir.

3. Adrenal yetmezlikte de mineralokortikoid eksikliğine bağlı olarak sodyum kaybı ve hipovolemi gelişebilmektedir.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hipovolemi semptomları nonspesifik niteliktedir (Şekil 1). Bunlar arasında, halsizlik, bitkinlik, postural baş dönmesi, bulantı, başağrısı ve susuzluk sayılabilir. Klinik bulgular efektif kan volümünün azalmasının bir sonucudur. Böyle durumlarda artan sempatik aktivite, taşikardi ve periferik vazokonstriksiyona neden olur. Deri kuru, soluk ve soğuktur. Sepsis veya asidoz varlığında deri soğuk değil, ılıktır. Orta derecedeki volüm kayıplarında kan basıncı ve nabız normal olduğu halde oturma veya ayağa kalkma sırasında belirginleşen hipotansiyon vardır (Tilt testi). Volüm kaybı ciddi boyutlarda olduğu zaman yatar pozisyonda bile hipotansiyon ve şok tablosu oluşur. Önemli volüm kaybı olan hastaların deri turgoru ve mukoza nemliliği azalmıştır. Bu durum özellikle çocuklardaki volüm kayıplarında güvenilir bir indekstir. Orta ve ileri derecede volüm kaybı oluşan hastalarda özellikle yaşlılarda mental fonksiyon bozuklukları (mental küntlük, letarji, uyuklama, konfüzyon gibi) gelişebilmektedir. Sıvı kaybeden hastalarda genellikle oligüri de vardır.

LABORATUVAR BULGULARI

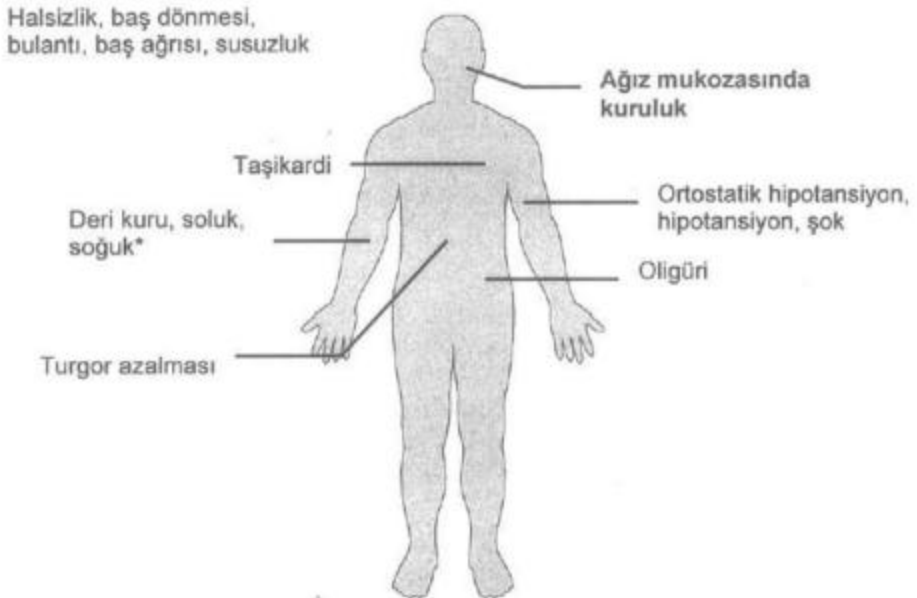
Sıvı kaybı ile hematokrit ve plazma proteinlerinin konsantrasyonları artar. Plazma sodyum konsantrasyonu sodyum ve su kayıpları arasındaki orana bağlı olarak azalmış, normal veya artmış olabilir. Glomerüler filtrasyon değeri (GFD) azaldığı için plazma kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerleri genellikle yüksektir (prerenal azotemi). Klinik verilerle volüm kaybının nedeni aydınlatılamamış ise sodyum kaybının renal veya ekstrarenal kaynaktan olup olmadığı ayırımında idrar sodyum konsantrasyonu tayini çok önemlidir. Ekstrarenal kayıplarda idrar sodyum konsantrasyonu 10 mEq/L'nin altında iken renal veya adrenal hastalıklarda 20 mEq/L'nin çok üstündedir.

TEDAVİ

Tedavinin amacı kaybedilen sıvının yerine konulması ve azalmış olan ekstrasellüler sıvının (ESS) artırılmasıdır. Verilecek sıvının miktarı, tipi, verilmiş yolu ve hızı hastaya göre değişir. Sıvı tedavisi temelde yatan hastalık, hastanın yaşı, sıvı kayıp hızı ve derecesi göz önünde bulundurularak yapılır. Plazma ve interstisyel sıvı bölümlerinin değerlendirilmesinde uygun klinik yöntemler bulunmadığı için tedavinin etkinliği kan basıncı, nabız hızı, santral venöz basınç, deri turgoru, vücut ağırlığı ve idrar volümü gibi klinik parametrelerdeki değişikliklere göre belirlenmelidir. Genel durumu bozuk hastalarda (sepsis, yaygın travma ve geniş yanıklarda olduğu gibi) santral venöz basınç ve pulmoner kapiller basınç izlemi altında sıvı tedavisi yapılmalıdır. Hafif ve orta derecedeki su ve sodyum kayıpları hastada gastrointestinal sorunlar (kusma

gibi) yoksa oral yoldan kolaylıkla karşılanabilir. Ancak kusması olanlarda ve ağır volüm kayıplarında sıvı tedavisi intravenöz (İV) yoldan yapılmalıdır. Serum sodyum konsantrasyonu normal olanlarda verilecek en uygun sıvı izotonik (% 0.9'luk) sodyum klorür solüsyonudur. Verilecek sıvı miktarı klinik ve hemodinamik parametrelere göre hesaplanır.

Klinik olarak, orta derecede volüm kaybı olan hastalarda günlük gereksinime ek olarak 2-3 litre serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) yeterlidir. Ancak ağır volüm kaybı olanlarda daha fazla sıvı verilmesi gerekir. Aynı zamanda kaybedilen elektrolitler yerine konmalı ve asit-baz dengesi bozuklukları da düzeltilmelidir. Verilecek sıvının hesaplanmasında devam etmekte olan kayıplar göz önünde bulundurulmalıdır. Verilecek sıvının volüm hesabı genellikle tam olarak yapılamadığı için aşırı volüm yüklenmesi ve konjestif kalp yetmezliği açısından hastalar dikkatle izlenmelidir.



Şekil 1. Hipovolemide belirti ve bulgular

* Sepsis veya asidozda deri soğuk değil ılıktır

VOLÜM FAZLALIĞI (VOLÜM YÜKLENMESİ, HİPERVOLEMİ)

Volüm fazlalığında total vücut sodyumu ve suyu artmıştır. Efektif plazma hacmi artmış veya azalmış olabilir. Bu özelliğine göre volüm yüklenmeleri iki ana gruba ayrılır.

A.Dolaşan efektif kan volümünün azaldığı durumlar

- 1.Konjestif kalp yetmezliği
- 2.Kronik konstriktif perikardit
- 3.Onkotik basınç azalması (hipoalbuminemi durumları)
- 4.Lokal venöz basınç artışı (vena kava ve portal ven obstrüksiyonları)
- 5.Sistemik venöz basınç artışı (pozitif basınçli solunum)
- 6.Kombine (karaciğer sirozu)

B.Dolaşan efektif kan volümünün arttığı durumlar

- 1.Primer hiperaldosteronizm
- 2.Cushing sendromu
- 3.Uygunsuz ADH sendromu
- 4.Akut glomerülonefrit, GFD'nde azalma

ETİYOLOGENEZ

Volüm fazlalığı, alınan su ve tuzun renal ve ekstrarenal kayıpların toplamından fazla olduğu durumda ortaya çıkar. Kronik olarak gelişen volüm fazlalıklarında alınan ve atılan miktarlar eşit olabilir; yani yeni bir denge söz konusudur. Yukarıda da görüldüğü gibi volüm hastalıkları iki ana grup altında toplanmıştır.

Birinci grupta, dolaşan efektif kan volümünde azalma vardır. Baroreseptörler kan volümündeki azalmayı algılayarak böbreklerden su ve tuz tutulumunu

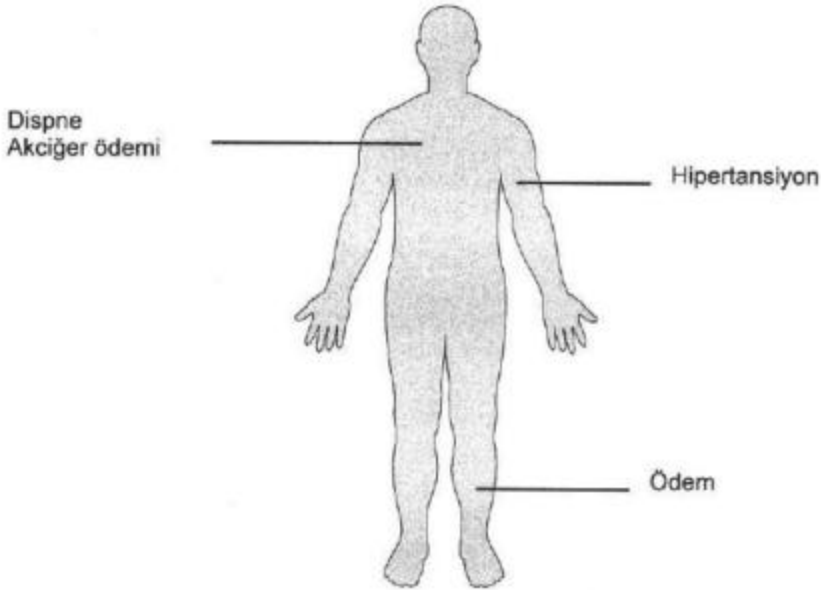
uyarırlar. Ekstrasellüler sıvı volümünün arttığı bu hastalıklarda ortak klinik özellik **ödem** oluşumudur. Ödem kapiller hidrostatik basınç artışı veya plazma onkotik basıncının azalmasına bağlıdır. Sıklıkla serozal boşluklarda da sıvı toplanması bulunur (Üçüncü boşluk fenomeni).

— Kalp debisindeki düşme, kalp hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, konstriktif perikardit gibi) veya kalp dışı hastalıklara (venöz dönüş yetersizliği yaratan durumlara) bağlı olabilir. Nefrotik sendrom gibi hipoalbüminemi ile birlikte giden hastalıklarda ödem oluşumunda onkotik basınç düşüklüğü önemli rol oynar. Portal ven ve vena kava obstrüksiyonlarında venöz basınçlar yükselmiştir. Karaciğer sirozunda asit oluşumu kompleks mekanizmalar sonucu gelişir. Hipoalbüminemi ve portal hipertansiyon iki ana faktördür.

Dolaşan efektif kan volümünün arttığı volüm fazlalığı durumlarına örnek olarak, aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) artışları gösterilebilir. Primer hiperaldosteronizm sodyum retansiyonuna, uygunsuz ADH sendromu ise su retansiyonuna bağlı olarak volüm artışına neden olur. Bu grup hastalıklarda ödem ve üçüncü boşluk fenomeni nadiren gelişir. Akut glomerülonefritlerde glomerüller filtrasyonda azalma ile ilgili olarak primer renal sodyum ve su retansiyonu gelişir. Sonuçta ekstrasellüler sıvı volümü artar. Klinik olarak hipertansiyon, ödem ve ağır olgularda akciğer ödemi oluşabilir.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hipervolemik hastalıkların ortak belirti ve bulguları periferik ödem ve dolaşım yüklenmesidir (circulatory overload) (Şekil 2). Kardiyak fonksiyonun normal olduğu durumlarda primer renal sodyum retansiyonu preload'u artırarak hipertansiyona neden olur. Bazen ciddi düzeylere ulaşan hipertansiyon santral sinir sistemi, retina ve böbrek hasarına yol açabilir (Bakınız Konu 6). Diğer taraftan, progresif dolaşım konjesyonu ve kardiyak doluş basınçlarındaki artışa bağlı olarak interstisyel ve alveoler akciğer ödemi gelişir. Akciğer kompliyansındaki azalma kliniğe dispne olarak yansır. Dispne hafif efor dispnesinden ortopneye kadar değişebilir. Temelde yatan olayın şiddeti ve süresine bağlı olarak bütün hipervolemik hastalıklarda değişen derecelerde periferik ödem oluşur. Hipoalbüminemi ve böbrek yetmezliğinde ödem dağılımının daha yaygın olmasına karşın kalp yetmezliğinde başlangıçta yer çekimi ile ilişkili (örneğin oturan hastada alt ekstremitede, yatan hastada sakrum üzerinde) ödem oluşur.



Şekil 2. Hipervolemide belirti ve bulgular

TEDAVİ

Volüm fazlalığı durumlarında tedavi temelde yatan hastalığa göre değişir. Birinci amaç, temelde yatan hastalığın eliminasyonu veya tedavisidir. Bunun yanısıra, diyetteki sodyumun kısıtlanması ve uygun diüretik seçimi önemlidir. Potent diüretiklerin efektif dolaşan kan volümünün azaldığı durumlarda çok dikkatli kullanılması gerekir. Aşırı diürez, hipovolemi, hipotansiyon, hemokonsantrasyon ve prerenal azotemiye neden olabilir.

OSMOLALİTE HASTALIKLARI

TEMEL BİLGİLER

Hücre membranları suya karşı geçirgen olduğu için ekstrasellüler ve intrasellüler sıvılar osmotik bir denge içinde bulunurlar. Osmotik gradientin bulunduğu durumlarda su, düşük osmolaliteli kompartmandan yüksek osmolaliteli kompartmana doğru osmotik basınçlar eşitleninceye kadar kayar. Ekstrasellüler kompartmanın volümü sodyum tuzları, intrasellüler

kompartmentin volümü potasyum tuzları, intravasküler kompartmentin volümü ise plazma proteinleri tarafından düzenlenir. Bu üç kompartment arasında osmotik açıdan aktif bir denge vardır. Sodyum ve potasyumun osmotik olarak aktif birer solüt olmalarına (efektif osmoller) karşın üre hücre membranlarından kolaylıkla geçtiği için bütün vücut suyuna dağılır ve hücre içi ile dışı arasındaki su dağılımına etki etmez. Bu nedenle, üre inefektif (etkisiz) osmol olarak bilinir.

Bir solüsyonun osmolalitesi bir kg sudaki solütlerin partikül sayısı olarak ifade edilir. Ekstrasellüler sıvının bir bölümü olan plazmanın osmolalitesi direkt olarak osmometre ile ölçülebildiği gibi içerdiği majör osmoller göz önünde bulundurularak aşağıdaki formülle hesaplanabilir. Ekstrasellüler sıvının (ve plazmanın) primer osmollerini sodyum tuzları (NaCl, NaHCO₃ gibi), glukoz ve üre (kan üre nitrojeni olarak ölçülen, BUN) olduğuna göre plazma osmolalitesi (P_{osm}) yaklaşık olarak şöyledir:

$$P_{osm} = 2 \times \text{plazma [Na]} + \frac{[\text{Glukoz}]}{18} + \frac{[\text{BUN}]}{2.8}$$

Bu eşitlikteki 2 sayısı sodyuma eşlik eden anyonların katkısını, 18 ve 2.8 değerleri plazma glukoz konsantrasyonu ve BUN birimlerini mg/dl cinsinden mmol/L'ye dönüştürmek için kullanılmıştır. Üre, plazma osmolalitesinin mutlak değerine katkıda bulunsa da, hücre membranlarından kolaylıkla geçtiği için suyun ekstrasellüler kompartmentında tutulmasında etkisi yoktur ve efektif plazma osmolalitesine katkısı yoktur. Buna göre efektif plazma osmolalitesi şu şekilde ifade edilebilir:

$$P_{osm} = 2 \times \text{plazma [Na]} + \frac{[\text{Glukoz}]}{18}$$

İnsanda normal koşullarda, bu parametrelerin normal değerleri:

$$P_{osm} = 275-290 \text{ mosmol/kg}$$

$$\text{Efektif } P_{osm} = 270-285 \text{ mosmol/kg}$$

$$\text{Plazma [Na]} = 135-145 \text{ mEq/L}$$

$$\text{Plazma [Glukoz]} = 60-100 \text{ mg/dl (açlık)}$$

BUN = 10-20 mg/dl'dir.

Normal şartlar altında glukoz ve ürenin katkısı 10 mosmol/kg'dan daha az olduğuna göre plazma sodyum konsantrasyonu, plazma osmolalitesinin esas belirleyicisi durumundadır.

$$P_{osm} = 2 \times \text{plazma [Na]}$$

Normal kişilerde plazma osmolalitesi oldukça sabittir ve plazma sodyum konsantrasyonu total vücut osmolalitesinin doğru bir göstergesidir. Plazma sodyum konsantrasyonu değişikliği ilk bakışta sodyum dengesi bozukluğu gibi görünse de gerçekte anormal su dengesinin bir yansımasıdır. Klinikte hiperosmolar ve hipoosmolar durumların en sık rastlanan örnekleri hipernatremi ve hiponatremidir.

Plazma osmolalitesi hesaplanırken plazma proteinleri ve lipidlerinin de ölçülmesinde yarar vardır. Plazmanın % 93'ü su, geri kalan kısmı ise solid maddelerden (protein ve lipidler gibi) oluşur. Solid maddelerin artması durumunda su fraksiyonu azalır. Sodyum iyonu, su fraksiyonu içinde çözüldüğünden plazmanın birim miktarı başına düşen suyun azalması yine aynı birim miktara düşen sodyum iyonunun azalmasına neden olur. Böylece hiperproteinemi ve hiperlipidemilerde sodyumun flame fotometrede ölçülmesi durumunda yalancı bir hiponatremi görülür. İyon selektif elektrolit kullanılması durumunda bu sorun ortadan kalkar.

HİPOOSMOLAR DURUMLAR (HİPOTONİK DURUMLAR)

Vücut sıvılarında solüt/su oranının azalması durumudur. Hipoosmolar durumlar bazı nadir hastalıklar dışında hiponatremiye bağlı olduğu için klinik açıdan hipoosmolalite ile hiponatremi eş anlamlı kabul edilebilir. Ancak gerçek hiponatremi psödohiponatremiden (yalancı hiponatremi) ayırt edilmelidir. Sodyum dışı küçük solütlerin artması durumunda (hiperglisemi, mannitol verilmesi gibi) su hücre içi kompartmandan hücre dışına çekilir. Bu nedenle, plazma osmolalitesi artsa bile plazma sodyum konsantrasyonu azalmıştır. Plazma glukoz konsantrasyonundaki her 100 mg/dl'lik artış plazma Na düzeyini 1.6 mEq/L azaltır. Sodyum dışında hem intrasellüler hem de ekstrasellüler kompartmanlara dağılan solütler (etanol, etilen glikol, metanol ve üre gibi) plazma osmolalitesini yükseltse de plazma sodyum konsantrasyonu değişmez. Daha önce de ifade edildiği gibi plazmanın solid kısmının arttığı durumlarda (hiperproteinemi ve hiperlipidemilerde olduğu gibi) plazma osmolalitesi

değişmese de plazma sodyum konsantrasyonu düşük bulunabilir (Psödohiponatremi).

HİPONATREMİ

Plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olmasına hiponatremi denir. Hastanede yatan hastalarda sık rastlanan bir elektrolit bozukluğudur. Hiponatremiye yol açan bir çok hastalık vardır.

ETİYOLOJİ

Hiponatreminin etiyolojik değerlendirmesinde ve ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken faktör ESS hacmidir. Hiponatremik hastalar, ESS volümüne göre üç alt grupta ele alınabilir.

A.Ekstrasellüler sıvı volümünün azalması ile birlikte olan hiponatremiler (Hipovolemik hiponatremi)

B.Ekstrasellüler sıvı volümünde önemli değişiklik bulunmayan hiponatremiler (Övolemik hiponatremi)

C.Ekstrasellüler sıvı volümünde artış ile birlikte giden hiponatremiler (Hipervolemik hiponatremi, ödematöz hiponatremi)

A.Hipovolemik hiponatremi: Su kaybının tuz kaybından daha fazla olduğu durumlarda hipovolemik hiponatremi olur. Su ve tuz kaybı renal veya ekstrarenal yolla olabilmektedir. Su ve sodyum kaybının belirlenmesinde idrar sodyum tayininin değeri çok büyüktür; ekstrarenal kayıplarda 10 mEq/L'nin altında iken renal yolla olan kayıplarda 20 mEq/L'nin üzerindedir.

1.Ekstrarenal kayıplar (Gastrointestinal veya üçüncü boşluğa olan kayıplar): Bu olgularda idrar sodyumu 10 mEq/L'nin altındadır. Bu grup içinde yer alan hastalarda öncelikle Gİ hastalıklar araştırılmalıdır. Kusma veya diyare hikayesi olan hastalarda tanıyı koymak kolaydır. Gİ sıvı kaybı hikayesi olmayanlarda peritonit, pankreatit, ileus ve psödomembranöz enterokolit gibi durumlar araştırılmalıdır. Ayrıca sürekli laksatif kullananlarda da önemli sodyum ve volüm kaybı gelişebileceği unutulmamalıdır. Geniş yanık ve kas ezilmesi durumlarında doku içine sıvı ve elektrolit geçişi hipovolemi ve hiponatremiye neden olabilir.

2.Renal kayıplar: İdrar sodyumu 20 mEq/L'nin üzerindedir. Renal su ve sodyum kaybına yol açan başlıca durumlar şunlardır.

a. Diüretik kullanımı: Hipovolemik hiponatreminin en sık rastlanan nedenlerinden birisidir. Böyle hastalarda sıklıkla metabolik alkaloz da bulunur. Diüretik kullanan hastalarda hiponatremi saptandığı zaman diüretik kesilmelidir.

b. Tuz kaybettiren nefritler: Medüller kistik hastalık, kronik interstisiyel hastalık, polikistik böbrek hastalığı, parsiyel idrar yolu obstrüksiyonu ve nadiren de kronik glomerülonefritlerde önemli tuz kaybı oluşmaktadır. Bu hastalarda serum kreatinin düzeyi genellikle 3-4 mg/dl'nin üstündedir. Tuz kaybettiren nefritli hastalara hipovolemiyi önlemek için ilave NaCl verilmelidir. Bu hastalar sodyum ve su alımındaki yetersizliği ve böbrek dışı kayıpları iyi tolere edemezler.

c. Addison hastalığı: Bu hastalarda hiponatremiye ek olarak sıklıkla hiperkalemi ve prerenal azotemi de bulunur. Serum kreatinin düzeyinin 3 mg/dl'nin üzerinde olması olağan değildir. Bu hastalarda hipovoleminin düzeltilmesi hiponatremiyi ve hiperkalemiyi düzeltebilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve ateş diğer klinik özelliklerdir.

d. Osmotik diürez: Kontrolsüz diyabetiklerde glukozüri su ve elektrolit kaybına ve hipovolemiye neden olur. İdrar yolu obstrüksiyonun kalkmasından sonra ortaya çıkan diürez hipovolemiye neden olan diğer bir osmotik diürez örneğidir. Elektrolit replasmanı olmaksızın mannitol kullanımı da benzer duruma yol açabilir. Anyon atılımındaki artış da böbreklerden su ve elektrolit kaybına neden olabilir. Bu duruma örnek olarak bikarbonatüri ve ketonüri verilebilir.

B. Övolemik hiponatremi: Bu tip hiponatremide ESS volümünde önemli değişiklik yoktur. Böyle bir durumda ilk önce hipotiroidizm ve sekonder adrenal yetmezlik akla gelmelidir.

a. Hipotiroidizm: Hipotiroidizmde hiponatreminin bulunması hastalığın ciddi boyutta olduğunu gösterir. Bazı hastalarda, özellikle de yaşlılarda hastalık tanısı kolay konamayabilir.

b. Glukokortikoid eksikliği: Sağlam renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) sistemi sekonder adrenal yetmezlikte ESS volümündeki azalmaya karşı koruyucu bir mekanizmadır. Fakat kortikosteroid azlığı yalnız başına su atılımını bozabilir ve hiponatremiye neden olabilir. ACTH stimülasyon testi tanıda yardımcıdır. Hipofizer yetmezlikte hiponatremi sekonder olarak gelişen hipotiroidizm ve/veya hipokortizolizme bağlıdır.

c.Emosyonel stres, ağrı ve ilaçlar: Bu durumlar endokrin hastalık bulunmaksızın uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromuna neden olabilirler. Söz konusu ilaçlar arasında siklofosamid, vinkristin, nikotin, klorpropamid, tolbutamid, klofibrat, barbitüratlar, karbamazepin, asetaminofen, indometazin ve izoproteronol sayılabilir. Bu nedenle, övolemik hiponatremilerde hastanın ilaç anamnezi çok iyi alınmalıdır.

d.Uygunsuz ADH sendromu (UADHS): Kontrolsüz ADH salınımı ile karakterize olan bu durumun pek çok nedeni vardır.

i.Karsinomlar: Akciğer, duodenum ve pankreas kanserleri.

ii.Akciğer hastalıkları: Viral pnömoni, bakteriyel pnömoni, akciğer apsesi, tüberküloz ve aspergilloz.

iii.Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları: Ensefalitler, menenjitler, akut psikoz, serebrovasküler olay, akut intermittent porfiriya, beyin tümörü ve apsesi, subdural hematoma ve travma.

UADHS ve övolemik hiponatremide idrar sodyum konsantrasyonu 20 mEq/L'nin üstündedir. Sodyum kısıtlamasında ve volüm deplesyonunda idrar sodyumu 10 mEq/L'nin altında olabilir.

C.Hipervolemik hiponatremi: Bu grup hastaların ortak özelliği ödem bulunmasıdır. Temelde yatan hastalıklar arasında konjestif kalp yetmezliği (KKY), nefrotik sendrom, siroz ve böbrek yetmezliği vardır. KKY olan hastalarda hiponatremi gelişimi kötü prognoz göstergesidir; dolaylı olarak, ağır kalp yetmezliğinin de göstergesidir. KKY, nefrotik sendrom ve sirozda hasta diüretik kullanmıyor ise idrar sodyumu 10 mEq/L'nin altındadır. Akut veya kronik böbrek yetmezliklerinde tübüler fonksiyon bozukluğu nedeni ile idrar sodyumu genellikle 20 mEq/L'nin üzerindedir.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hiponatreminin klinik belirtileri, hiponatreminin derecesine, gelişme hızına, temelde yatan hastalığa ve hastanın yaşına göre değişir (Şekil 3). Genel olarak, genç hastalar hiponatremiyi yaşlılara göre daha iyi tolere ederler. Ancak daha önce sağlıklı olan genç hastalarda bile bir kaç saat içinde gelişen hiponatremi ciddi merkezi sinir sistemi belirti ve bulgularına neden olur.

Bu belirti ve bulgular **beyin hücrelerindeki şişmeye** bağlıdır. Beyin hücreleri osmotik olarak aktif maddeleri dışarı atma kapasitesine sahip olduğu

için hiponatremide görülen beyin ödemi zaman içinde geriler. Ancak bu koruyucu mekanizmanın işlemesi günleri ve haftaları alabilir. Bu nedenle, kronik olarak gelişen hiponatremilerde plazma sodyum konsantrasyonu 110 mEq/L'nin altına inse bile semptomatik olmayabilir.

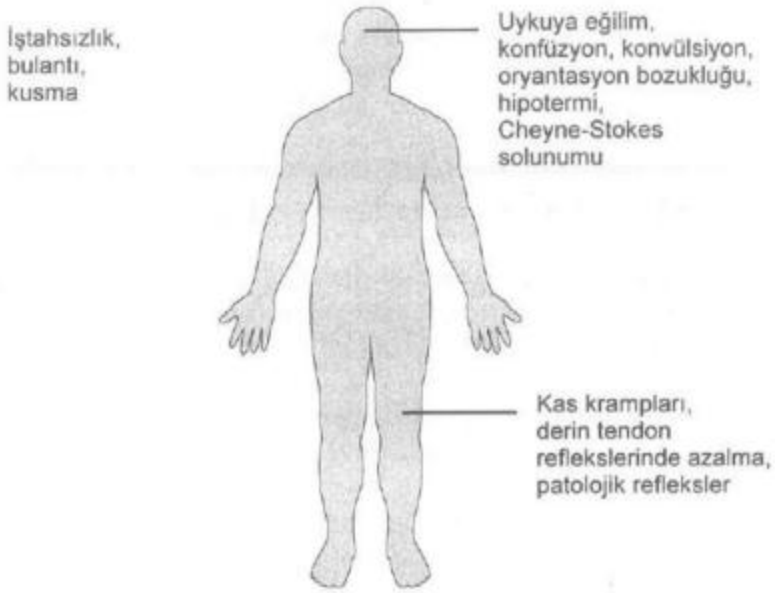
İştahsızlık ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlar hiponatreminin erken semptomlarıdır. Kısa süre içinde santral sinir sistemine ilişkin semptomlar ortaya çıkar. Kafatası rijid (sert) bir yapıda olduğu için beyin şişmesini tolere edemez ve kafa içi basınç artış sendromu ortaya çıkar. Ağır hiponatremi kısa süre içinde gelişecek olursa beyin ödemine bağlı olarak herniasyon gelişebilir. Cheyne-Stokes solunumu ciddi hiponatreminin bulgusu olabilir. Özet olarak hiponatremide görülen belirti ve bulgular şunlardır.

Belirtiler

1. Letarji, apati
2. Oryantasyon bozukluğu
3. Kas krampları
4. İştahsızlık, bulantı, kusma
5. Ajitasyon

Bulgular

1. Sensöriyel bozukluk
2. Derin tendon reflekslerinde zayıflama
3. Cheyne-Stokes solunumu
4. Hipotermi
5. Patolojik refleksler
6. Psödobulber paralizi
7. Konvülsiyonlar



Şekil 3. Hiponatremide belirti ve bulgular

TEDAVİ

Hiponatremide tedavi temelde yatan hastalığa, hiponatreminin derecesine ve gelişme hızına, klinik belirti ve bulguların şiddetine göre düzenlenir.

A.Akut semptomatik hiponatremi tedavisi: Plazma sodyum konsantrasyonu hızla 120-125 mEq/L'nin altına inen ve MSS belirtileri (konvülsiyon gibi) gelişen olgularda akut hiponatreminin acil tedavisi gerekir. Ancak, akut semptomatik hiponatreminin optimal tedavisi günümüzde tartışılan bir konudur. Tedavi edilmeyen semptomatik hiponatremide mortalite % 50'ye kadar çıkarken gereğinden fazla yapılan düzeltmelerin de (saatte 2.5 mEq/L, total olarak günde 25 mEq/L'nin üzerindeki hızlı düzeltmelerin), santral pontin ve ekstrapontin myelinolizis gibi ağır nörolojik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. **Kısaca, yetersiz (0.6 mEq/L/saatten daha yavaş) veya aşırı (2.5mEq/L/saatten daha hızlı) düzeltmeler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır.** Akut semptomatik hiponatremide düzeltme % 3'lük hipertonic sodyum klorür (saatte yaklaşık 100 ml) ile yapılır. Hipertonik NaCl'ün yaratabileceği aşırı volüm yüklenmesini önlemek ve ayrıca serbest su klirensini artırmak için furosemid (0.5-1 mg/kg) verilmesi de uygun olur. Bu tedaviye konvülsiyonlar kontrol altına alınıncaya kadar devam edilir. Tedavi sırasında

her 2-3 saatte bir plazma sodyum konsantrasyonu ölçülmeli ve **düzeltilme hızı saatte 1.5-2 mEq/L'yi, 24-48 saatteki total miktarında 15-20 mEq/L'yi geçmemesine** özen gösterilmelidir. Böyle durumlarda, ilk etapta hedeflenen plazma sodyum konsantrasyonu 125 mEq/L olmalıdır. Verilmesi gereken sodyum, bu düzey esas alınarak aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

Gereken Na(mEq) = 0.6 x Vücut ağırlığı (kg) x [125-ölçülen plazma (Na)]

Belirtilen klinik ve/veya laboratuvar hedeflere ulaşıldıktan sonra hipertonic sodyum klorür kesilir. Daha sonra, sadece su kısıtlaması ile plazma sodyumunun yavaş olarak normal sınırlara dönmesi beklenir.

Örnek 1. Konvülsiyonla acil servise gelen 70 kilogram bir hastanın fizik incelemesinde ağız mukozasının kuru, cilt turgor-tonusunun azaldığı saptanıyor. Laboratuvar incelemesinde plazma Na düzeyi 115 mEq/L olarak ölçülüyor. İlk etapta verilmesi gereken Na miktarı kaç gramdır?

Gereken Na=0.6 x 70 x (125-115) = 420 mEq

Sodyumun molekül ağırlığının 23 ve değerliğinin +1 olduğu hatırlanırsa
420 mEq Na=420 x 23 mg Na=9660 mg Na=9.66 gr Na

B.Kronik hiponatremi tedavisi

1.Hiponatremi nedeninin spesifik tedavisi: Glukokortikoid ve tiroid hormon eksikliklerinde en iyi tedavi yaklaşımı hormon replasmanıdır. İlaç, fiziksel veya emosyonel streslere bağlı hiponatremilerde sorumlu ilacın veya stresin ortadan kaldırılması sorunu çözer. Ödematöz hastalıklarda (KKY'nde kardiyak glikozidlerin ve anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin, nefrotik sendromda uygun immünesupresiflerin kullanılması gibi) spesifik tedavi yaklaşımları non-osmotik ADH salınımını baskılayarak böbreğin su atılım kapasitesini artırır ve hiponatremiyi düzeltir. Sodyum ve su kaybı olan durumlarda volüm replasmanı (izotonik NaCl ile) hiponatremiyi düzeltir. Diüretiğe bağlı hiponatremilerde ilacın kesilmesi, ESS volümünün ve varsa potasyum depleksiyonunun düzeltilmesi gerekir. Kontrolsüz diyabetiklerde su ve elektrolit replasmanı yanısıra kan şekerinin düşürülmesi esastır.

2.Su alımının kısıtlanması: Temelde yatan hastalık ne olursa olsun kronik asemptomatik hiponatremide su kısıtlanması esas tedavi yaklaşımıdır. Yeterli su kısıtlanmasından bahsedebilmek için alınan suyun, idrar ve insensibl kayıp (Bakınız Konu 1) toplamından daha az olması gerekir.

3.Dimetilkloretetrasiklin verilmesi: Semptomları su kısıtlaması ve diğer girişimlerle kontrol altına alınamayan kronik UADHS'lu hastalarda dimetilkloretetrasiklin (600-1200 mg/gün) ile ADH'a tübüler düzeyde yanıtızsızlık oluşturularak su kaybı artırılır. İlaç karaciğerde metabolize edildiği için karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Aksi takdirde biriken ilaç nefrotoksisiteye ve azotemiye neden olur. UADHS olan hastalarda kullanılan diğer bir ilaç da lityum karbonattır. Ancak etkinliği az ve yan etkileri fazla olduğu için tercih edilmez.

HİPEROSMOLAR (HİPERTONİK) DURUMLAR

Hiperosmolar durumlar vücut sıvılarındaki solüt/su oranının artışı ile karakterizedir. Bu durumların bir kısmında sodyum dışı solütler (glukoz, manitol...) rol oynamakla beraber en önemli nedeni hipernatremidir.

HİPERNATREMİ

Plazma sodyum konsantrasyonunun 150 mEq/L'nin üzerinde olmasına hipernatremi denir. Hiponatremiye göre daha seyrekdir. Hipernatremi su alım yetersizliği veya kaybı ya da sodyum retansiyonu sonucu gelişebilir. Yetersiz su alımı özellikle komadaki hastalarda veya susama hissinin ifade edilemediği ya da kaybolduğu durumlarda görülür. Bu nedenle, bebeklerde, yaşlılarda ve genel durumu bozuk olan hastalarda hipernatremi gelişimi daha sıktır. Susama merkezi vücut sıvılarındaki osmotik değişikliklere (% 1-2'lik osmolalite artışı) son derece duyarlıdır. Bilinci yerinde olan hastalarda bu mekanizma yeterli su alımını sağladığı için hipernatremi nadiren gelişir. Aşırı su kaybı deri (aşırı terleme) veya böbrek (diyabetes insipidus; DI) yoluyla olabilir. DI'ta su kaybı ADH eksikliği veya ADH'a yanıtızsızlığa bağlıdır.

ETİYOLOJİ

A.Santral diyabetes insipidus (SDİ): Hipofiz ve hipotalamus bölgesinin travma, cerrahi girişim ve neoplastik hastalıkları önemli nedenler arasında sayılır. Diğer nedenler arasında ensefalit, sarkoidoz ve eozinofilik granülom sayılabilir. Bu hastaların yaklaşık % 50'sinde neden belli değildir (idiyopatik).

B.Nefrojenik diyabetes insipidus (NDİ): Bu durum çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişir.

1.Böbrek hastalıkları: Medüller ve interstisiyel hastalıklar ADH'a dirençli konsantrasyon defektine yol açarlar. Bu hastalıkların en sık rastlananları

medüller kistik hastalık, polikistik böbrek hastalığı, kronik analjezik nefropatisi ve parsiyel (kısmi) bilateral idrar yolu obstrüksiyonudur. Herhangi bir nedene bağlı böbrek yetmezliğinde de konsantrasyon bozukluğu bulunur. Ancak GFD düşük olduğu için renal sıvı kaybı hafif veya orta derecededir.

2.Hiperkalsemi ve hipokalemi: Uzun süren hiperkalsemi ve hipokalemi de NDI'a yol açabilir.

3.İlaçlar ve diğer nedenler: Dimetilklortetrasiklin, lityum, asetoheksamid, amfoterisin B, metoksifluran ve kolşisin gibi ilaçlar ADH'a olan yanıtı bozarak konsantrasyon bozukluğu oluşturur. Sjögren sendromu, amiloidoz, multipl myeloma ve sarkoidoz nefrojenik DI'un daha seyrek görülen nedenleridir.

C.İnsensibl kayıplar veya osmotik diürez: Yeterli su alımı olmaksızın aşırı insensibl kayıplar hipernatremiye yol açabilirler. Glukoz, mannitol ve üre gibi maddelerle oluşan osmotik diürez sırasında kaybedilen sıvılar hipotoniktir ve sonuçta hipernatremiye yol açabilir. Ancak hipotonik kayıplarda hipernatremi gelişebilmesi için susama mekanizmasının bozulması, su yokluğu veya hastanın suya ulaşamaması gibi durumlardan biri veya birkaçı bulunmalıdır.

D.Hipertonik tuz verilmesi: Hipernatreminin nadir rastlanan bir nedenidir. Bu durum, kardiyopulmoner resüsitasyonda fazla miktarda sodyum bikarbonat verilmesi, terapötik abortusta hipertonik solüsyon kullanımı, deniz suyunda boğulmalarda ve yüksek sodyumlu diyalizat ile yapılan hemodiyalizlerde görülür.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hiperosmolar durumlarda artan ESS osmolalitesi sellüler dehidratasyona neden olur. Bu durum en çok beyin hücrelerini etkiler. Bu nedenle klinik belirti ve bulguların çoğu nöropsikiyatriktir. Huzursuzluk, irritabilite, letarji, kas çekilmeleri, spastisite ve konvülsiyon önemli belirtiler arasındadır. Sonuçta koma ile ölüm oluşur.

Akut olarak gelişen hipernatremide morbidite ve mortalite çok yüksektir. Çocuklarda akut hipernatreminin mortalitesi ortalama olarak % 45'tir, % 70'e kadar da çıkabilir. Bu durumdan kurtulan hastaların 2/3'ünde ciddi nörolojik sekeller oluşmaktadır. Kronik olgularda mortalite % 10 olmasına rağmen akut olarak 160 mEq/L'yi aşan plazma sodyum konsantrasyonlarında mortalite % 75'tir. Hiperosmolar durumlarda görülen beyin hücrelerindeki büzüşme küçük damarların yırtılmasına neden olabilir. Sonuçta, kapiller ve venöz konjesyon

subdural-subaraknoid kanama, venöz sinus trombozu görülebilir. Bu anatomik anormalliklerin yanısıra beyindeki su ve solütlerin çeşitli değişiklikleri de klinik tabloyu etkiler. Akut hipernatremide beyin suyunda belirgin azalma olur. Ancak kronikleşen (7 günü geçen) hipernatremide beyin hücre volümü normale dönmeye başlar. Bu durum, beyin hücrelerinde **idiyojenik osmol** adı verilen osmotik olarak aktif maddelerin birikimi sonucunda ortaya çıkar. İdiyojenik osmollerin bir kısmı aminoasit yapısındadır; bir kısmının niteliği ise bilinmemektedir. Bu maddelerle oluşan kompanzasyon kronik hipernatremide mortaliteyi belirgin şekilde azaltmaktadır.

TEDAVİ

Hipernatreminin tedavisi esas olarak kaybedilen suyun yerine konulmasıdır. Hipernatreminin mortalitesinin yüksekliğine rağmen suyun hızla yerine konulması beyin ödemi ve konvülsiyon ile sonuçlanabilir. Bu nedenle düzeltmenin hızlı yapılması gerekir.

Hipovolemik olgularda ilk önce izotonik NaCl veya kolloid ile volüm replasmanı sağlanır. Daha sonra su eksikliği hesaplanarak replasmana başlanır. Su eksikliği aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$\text{Su Eksikliği} = (0.6 \times \text{Vücut ağırlığı}) \times \frac{\text{Serum(Na)} - 140}{140}$$

Hesaplanan miktarın ancak % 50'si ilk 12-24 saat içinde kalan miktarı da 48-72 saat içinde verilir. Plazma sodyum konsantrasyonundaki azalma saate 2 mEq/L'yi geçmemelidir. Tedavi sırasında hastaların yakın klinik ve nörolojik takip içinde olmaları gerekir.

Akut hipernatreminin tedavisinde, İV yolla hipotonik solüsyonlar da kullanılır. Hipovoleminin eşlik ettiği hipernatremilerde hipotonik (% 0.45'lik NaCl gibi) NaCl de verilebilir. Bunun dışındaki durumlarda % 5'lik dekstroz seçilmelidir. Ancak aşağıdaki şu iki durumu gözardı etmemek gerekir.

1.% 5'lik Dekstroz hızlı bir şekilde verildiğinde hiperglisemi oluşabilir, bu da hipernatremiyi ağırlaştırır. Böyle durumlarda 1/4 oranında normal serum fizyolojik ile birlikte % 2.5'lük Dekstroz solüsyonu önerilir.

2.Hiperosmolal durumun hızla normale döndürülmesi doğru değildir. Bilindiği gibi hipertonic durumlarda beyin hücrelerinde idiyojenik osmoller birikmektedir. ESS osmolalitesinin hızla normale indirilmesi durumunda beyin

hücreleri içerdikleri idiyojenik osmoller nedeniyle şişer ve harap olabilir. Bu nedenle plazma sodyumu yavaş ve tedrici olarak düşürülmelidir. İlk iki gün her 2 saatte 1 mEq/L'yi aşmayan sodyum azalması amaçlanmalıdır.

Örnek 2. Diyabetes insipidusu olan 70 kg bir hastada plazma Na konsantrasyonu 160 mEq/L olarak ölçülüyor. Bu hastada ilk 12-24 saatte verilmesi gereken su miktarı kaç litredir?

$$\text{Su eksikliği} = 0.6 \times 70 \times \frac{160 - 140}{140} = 6 \text{ L}$$

İlk 12-24 saatte hesaplanan suyun yarısı (6 L/2) yani 3 litre verilmelidir.

POTASYUM DENGESİ BOZUKLUKLARI

TEMEL BİLGİLER

Yetişkin bir insan vücudunda toplam olarak 3500 mEq potasyum bulunur. Bunun % 98'i intrasellüler sıvıda (İSS), geri kalan % 2'lik kısmı (60mEq) ESS'dadır. Normal koşullarda, eksternal potasyum dengesi potasyum alımı ile renal potasyum atılımı tarafından belirlenir. Diyare olmadığı sürece dışkı ile atılan potasyum günde 10 mEq'i geçmez. Potasyumun atılımında esas belirleyici organ böbrektir. Plazma potasyum konsantrasyonunun regülasyonu hem eksternal hem de internal potasyum dengesine (hücre içi ile dışı arasındaki değişime) bağlıdır.

İnternal potasyum dengesi (İSS ve ESS kompartmanlar arasındaki potasyum dağılımı): İnterasellüler kompartman ESS potasyum konsantrasyonunun sabitliğini koruyan bir rezervuar olarak çalışır. Potasyum depleyonu (eksikliği) durumunda plazmada 1 mEq/L'lik bir azalma vücut potasyumunda 200-350 mEq'lık bir potasyum kaybına karşılık gelir. Bu nedenle, potasyum kaybının büyük bir kısmı intrasellüler kompartmandan olur. Buna karşılık, fazla miktarda potasyumun kısa sürede alınması durumunda plazma potasyumundaki yükselme beklenin çok altındadır. Çünkü bu sırada potasyumun büyük kısmı hızla hücre içine kayar. Uzun vadede ise böbreklerin yüksek potasyum atılım kapasitesi sayesinde potasyum dengesi iyi korunur.

İSS ve ESS'lar arasındaki potasyum dağılımı bazal koşullarda hücre membranındaki Na-K ATPaz pompası tarafından ayarlanır. Aktif enerji kullanan bu pompa, sodyumu hücre dışına, potasyumu da hücre içine pompalar. Bazal koşullarda etkili olmasa da diyetle potasyum alımından sonra, insülin ve

katekolaminler potasyumun hücre içine girişinde çok önemli rol oynarlar. Bu transsellüler potasyum kayması ile alınan fazla potasyum, böbrekler tarafından atılıncaya kadar plazma potasyumunda tehlikeli yükselmeler önlenir. Plazma potasyum konsantrasyonu da potasyum dağılımını direkt olarak etkilemektedir, yani hiperkalemide potasyum hücre içine, hipokalemide ise hücre dışına kayar. Sonuç olarak, plazma potasyum konsantrasyonu genel olarak total vücut potasyum depolarının durumunu yansıtır. Ancak egzersizde, bazı metabolik asidozlarda, hiperosmolalitede ve hücre yıkımında vücut potasyum depolarında değişiklik olmadığı halde transsellüler kayma nedeniyle plazma potasyum anormallikleri oluşur. ESS pH değişiklikleri de internal potasyum dengesini etkiler. Potasyum, sistemik asidozda hücre dışına çıkarken sistemik alkalozda hücre içine geçme eğilimindedir. Genel kural olarak, plazma pH'sının 0.1 azalması plazma potasyumunda 0.6 mEq/L'lik artışa, 0.1'lik pH artması ise 0.3-0.6 mEq/L'lik potasyum azalmasına neden olur.

Eksternal potasyum dengesi: Eksternal potasyum dengesi alınan ve atılan potasyumlar arasındaki dengeyi ifade eder. Dengenin sabitliği alınan ve atılan miktarların eşit olması ile sağlanır. Normal koşullarda günlük potasyum alımı 40-120 mEq'dır. Alınan bu potasyumun % 90'ı böbreklerden, % 10'u gastrointestinal kanaldan atılır. Eksternal potasyum dengesini belirleyen esas faktör renal potasyum atılımıdır.

Renal potasyum atılımı: Potasyumun renal atılımı sodyumdan oldukça farklıdır. Potasyumun atılımı glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyonla olmaktadır. Potasyum atılımını belirleyen esas mekanizma tübüler sekresyondur. Potasyum alımının arttığı durumlarda renal potasyum atılımı da hemen artar. Ancak potasyum alımının azaldığı durumlarda renal potasyum konservasyonu aynı hızla işlemez, daha yavaş çalışır.

Aşırı potasyum yüküne karşı renal adaptasyon 24-36 saat içinde sağlanırken potasyum kısıtlaması durumunda renal yanıtın tam olarak gelişmesi 7-10 günlük bir süreyi gerektirir.

Potasyumun tübüler sekresyonu distal nefrondan özellikle de kortikal kollektör kanallardaki esas (principle) hücreler tarafından yürütülür. Bu olayı düzenleyen ana faktörler aldosteron ve plazma potasyum düzeyinin kendisidir. Distal tübüler akım hızı, sodyum alımı ve distal tübülüye sodyum sunumu, transepitelial potansiyel farkı ve ESS pH, tübüler potasyum sekresyonunu etkileyen diğer faktörlerdir. Potasyum alımının artması, plazma potasyum yüksekliği, aldosteron artışı, sodyum alımının ve tübüler akım hızının artması, alkaloz tübüler potasyum konsantrasyonunu artırarak lümen içine potasyum sekresyonunu artırır.

HİPOKALEMİ VE POTASYUM DEPLESYONU

Plazma potasyum konsantrasyonunun 3.5 mEq/L'nin altına inmesine hipokalemi denir. Kronik hipokalemi total vücut potasyumundaki azalmayı yansıtır. Akut hipokalemler, total vücut potasyumundaki azalma ile paralellik göstermez.

ETİYOGENEZ

Renal ve ekstrarenal potasyum kayıpları alınan potasyumdan fazla olduğu zaman hipokalemi ve aynı zamanda potasyum deplesyonu oluşur. Hipokaleminin önemli nedenleri aşağıda verilmiştir.

A.Yetersiz alım

B.Aşırı renal kayıp

- Mineralokortikoid fazlalığı
- Bartter sendromu
- Diüretikler
- Kronik metabolik alkaloz
- Antibiyotikler (Karbenisillin, gentamisin, amfoterisin B)
- Renal tübüler asidoz
- Liddle sendromu

C.Gastrointestinal kayıplar

- Kusma
- Diyare
- Villöz adenom

D.Ekstrasellüler sıvıdan intrasellüler kompartmana potasyum kayması

- Akut alkaloz
- Hipokalemik periyodik paralizi
- Baryum alımı
- İnsülin tedavisi

Yetersiz potasyum alımı potasyum deplesyonu ve hipokalemiye neden olabilir. Çünkü böbreğin maksimum potasyum konservasyonu 7-10 gün içinde gelişmektedir. Bu süre içinde net renal potasyum kaybı 150-200 mEq'a kadar çıkabilir.

Böbrekler yoluyla olan potasyum kaybı hipokaleminin en önemli nedenidir. Primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu, sekonder hiperaldosteronizm ve böbreğin renin salgılayan tümörlerinde olduğu gibi mineralokortikoid fazlalığı durumlarında distal tübüler potasyum sekresyonu artmıştır. Kronik licorice (meyan kökü) alışkanlığında da benzer durum oluşur. Licorise ekstratı içinde bulunan glikrinizik asit aldosteron benzeri fizyolojik etkilere sahiptir.

Bartter sendromunda NaCl kaybı ve sekonder hiperaldosteronizm potasyum depleksiyonuna yol açabilir.

Hipokalemi Henle kulpunu etkileyen ve tiazid grubu diüretiklerin kullanımı sırasında sık görülen bir sorundur. Primer hipertansiyon tedavisinde sıkça kullanılan tiazidlerin dozu ne kadar yüksek ve etki süresi ne kadar uzun ise hipokalemi gelişme olasılığı da o kadar fazladır. Böyle hastalarda sodyum kısıtlaması yapılmaması hipokalemi olasılığını yükseltir. Diüretikler distal nefrona ulaşan sıvı akımını ve sodyum sunumunu hızlandırarak ve aldosteron sekresyonunu artırarak potasyum atılımını artırır.

Osmotik diürez de potasyum kaybını artırır. Bu durumun en tipik örneği olan diyabetik ketoasidozda ciddi derecede renal potasyum kaybı ve total vücut potasyumunda azalma vardır. Ancak plazma potasyum düzeyi değişkendir. Metabolik asidoz nedeniyle hücre içinden dışına potasyum kayması olduğu için hiperkalemi görülebilir. Böyle olgularda insülin tedavisi ve volüm replasmanından sonra derin hipokalemi açığa çıkabilir.

Kronik metabolik alkalozda potasyum depleksiyonu sıktır. Sıvı kaybının eşlik ettiği durumlarda (kusma ve nazogastrik aspirasyon gibi) sekonder hiperaldosteronizmin de katkısıyla hipokalemi oluşur. Üst GI sıvıları potasyum içeriği düşük olduğu (10 mEq/L) için bu şekildeki kaybın hipokalemiye katkısı düşüktür.

Karbenisilin ve diğer penisillinlerin içerdikleri anyon grupları nedeniyle tübüler elektronegativiteyi artırarak potasyum kaybına yol açarlar. Amfoterisin B de tübüler epitelin lüminal yüzeyinde geçirgenliği artırarak potasyum kaybına neden olur.

Renal tübüler asidozlarda potasyum depleksiyonu ve hipokalemi sıktır. Distal nefrona sunulan sodyum ve bikarbonatın artması potasyum kaybına neden olur.

Liddle sendromu hipokalemi, metabolik alkaloz, hipertansiyon ve normal aldosteron sekresyonu ile karakterize nadir rastlanan bir tübüler hastalıktır.

Potasyum kaybının diğere önemli bir nedeni de gastrointestinal kayıplardır. Kusma hem GI sistemden hem de böbrekten potasyum kaybına neden olur. Barsak sıvısının potasyum içeriğı yüksek (kolonik sıvıda 90 mEq/L) olduğı için diyarelerde potasyum kaybı daha fazla olmaktadır. Villöz adenomada da aşırı kolonik sekresyona bağılı potasyum depleasyonu gelişir.

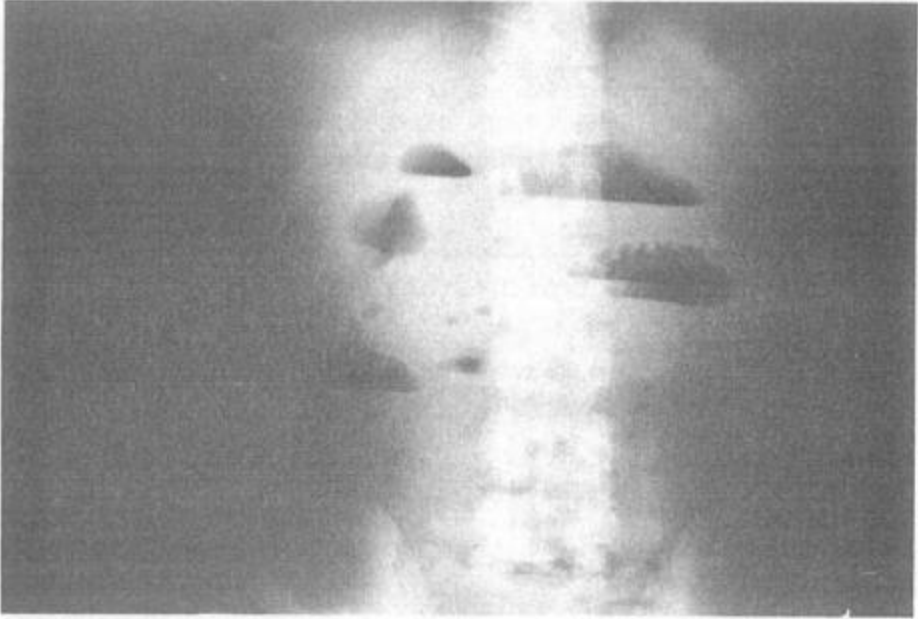
Normal total vücut potasyumuna rağmen hücre içi ile dışı arasındaki dağılım (redistribusyon) bozukluğuna bağılı olarak akut hipokalemi gelişebilir. Hücre dışından içine doğru potasyum kayması sonucu hipokalemi oluşan durumlar arasında akut metabolik alkaloz, hipokalemik periyodik paralizi, baryum alımı ve insülin tedavisi sayılabilir.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hipokaleminin klinik belirti ve bulguları nöromusküler, kardiyovasküler, renal ve endokrin sistemler ile ilgilidir. En önemli bozukluk nöromusküler ve kardiyovasküler sistemlerde oluşmaktadır.

Nöromusküler: Hafif ve orta derecedeki hipokalemi de oluşan hiperpolarizasyon eşik potansiyelini yükselterek ilerleyici aksiyon potansiyeli oluşumunu bozar. Sonuçta, nöromusküler fonksiyon bozulur. Ağır hipokalemi de sodyuma karşı geçirgenliğin artması nedeniyle intrasellüler voltaj azalır ve nöromusküler paralizi oluşur. Hafif ve orta derecedeki hipokalemi de bozulmuş nöromusküler fonksiyonun klinik belirtileri arasında kas güçsüzlüğü, halsizlik, yorgunluk ve kas krampları vardır. Gastrointestinal sistem motilitesindeki azalma konstipasyon ve parolitik ileusa (Şekil 4) yol açabilir. Ciddi hipokalemi de (<2.5 mEq/L) daha ağır belirti ve bulgular ortaya çıkar. Alt ekstremiteden başlayıp yukarıya doğru yayılan paralizi karakteristiktir. Solunum kaslarının tutulması solunum yetmezliğine neden olabilir. Rabdomyoliz de oluşabilir.

Kardiyovasküler: Kardiyak iletimdeki bozukluk (ventrikül repolarizasyonunda gecikme) elektrokardiografide (EKG) T dalgasında düzleşme, ST segmentinde çökme ve U dalgasının ortaya çıkması ile farkedilir. Hipokalemi atrial ve ventriküler ektopik atım ve ritmlere ve AV bloklara zemin hazırlayan bir bozukluktur. Hipokalemi de kalbe bağılanan digital daha fazla olduğı için ritm ve iletim bozukluğu olasılığı çok artar. Potasyum eksikliğinde periferik vasküler direnç azalır ve kan basıncı düşer. Hipopotasemi damarların anjiotensin II'ye karşı yanıtını azaltır.



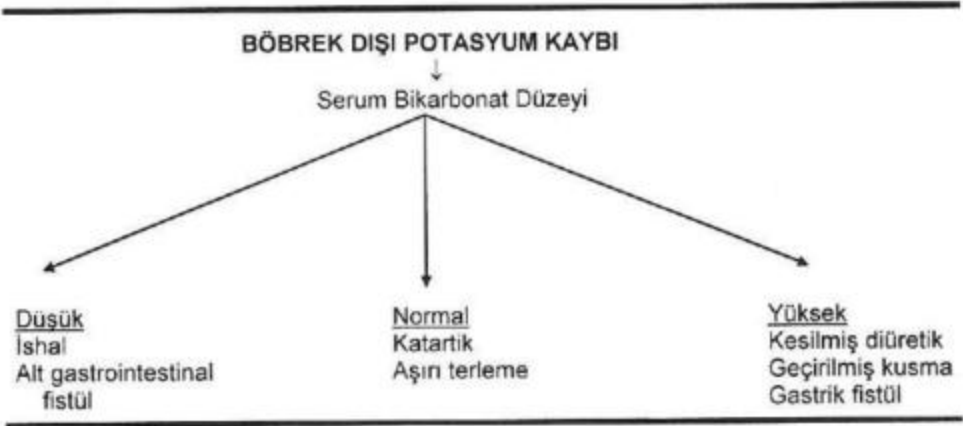
Şekil 4. Bağırsaklarda yaygın hava sıvı seviyesi, hipopotasemiye bağlı paralitik ileus (Ayakta direkt karın grafisi)

Renal: Potasyum eksikliğinde (özellikle ağır formlarında) sistemik rezistans (direnç) azalması ve renal vasküler rezistans artışına bağlı olarak böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon değerinde azalma olur. Ağır olgularda oluşan myoglobinüri de akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ancak en sık görülen bozukluk tübüler disfonksiyondur. Medüller toplayıcı kanalların ADH'a karşı yanıtının azalması ve konsantrasyon defekti poliüri, polidipsi ve noktüriye yol açar. Hipokalemi bilinmeyen mekanizmalar ile sodyum reabsorpsiyonunu artırarak ödem oluşumunu kolaylaştırır. Hipokalemi böbrekte amonyak yapımını artırarak sirozda komayı presipite edebilir. Hipokalemiye bağlı diğer anormallikler arasında klorid kaybı ve metabolik alkaloz vardır.

Endokrin: Potasyum eksikliği insülin salınımı azaltarak glukoz intoleransı yaratır. Hipokalemi, renin ve prostaglandin sekresyonunu azaltırken, aldosteron sekresyonunu artırır.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda ayrıntılı hikaye ve tam fizik muayene yanısıra idrar potasyumunun, kan gazlarının ve diğer bazı laboratuvar testlerinin önemi büyüktür. Ayırıcı tanı aşağıdaki akım şemalarında özetlenmiştir (Şekil 5 ve 6). İdrar potasyum değerinin 10-20 mEq/L'nin altında olması potasyum kaybının böbrek dışı bir kaynaktan olduğunu gösterir.



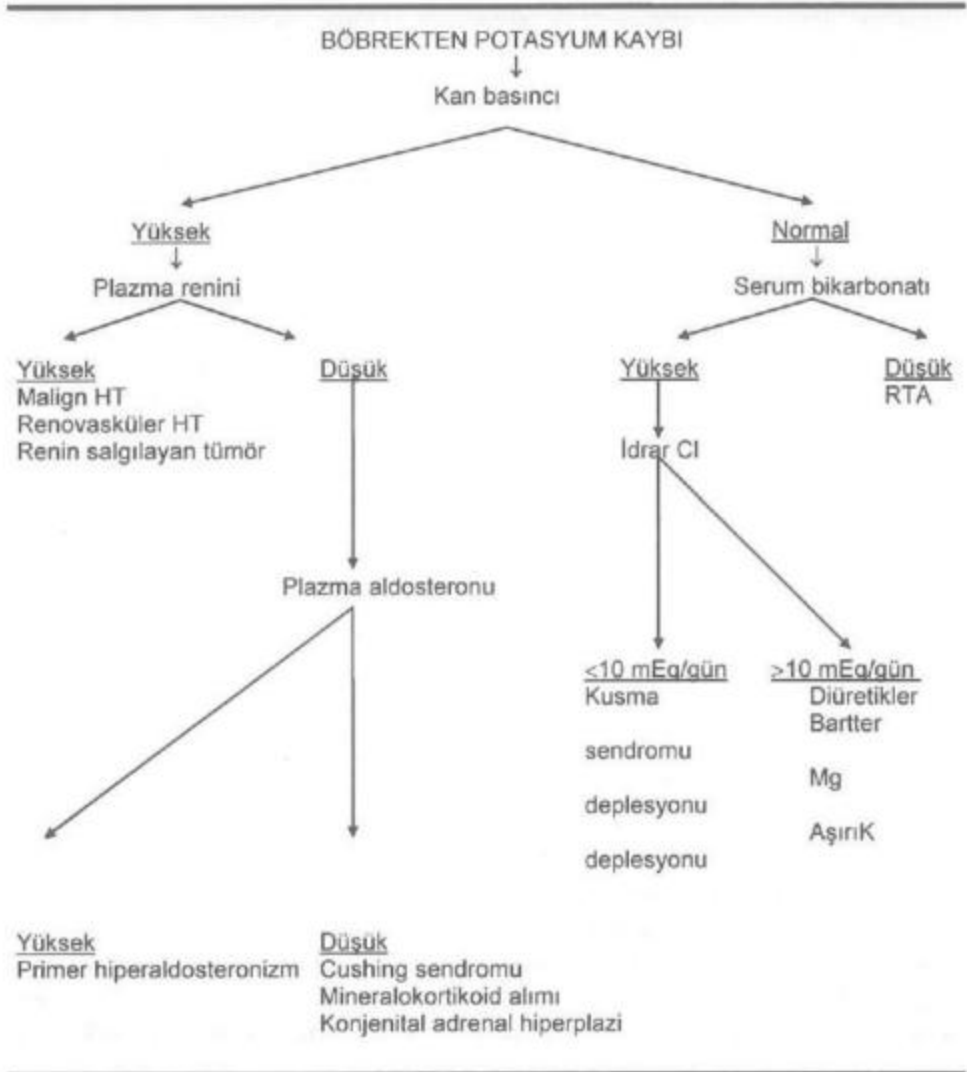
Şekil 5. Böbrek dışı potasyum kayıplarında ayırıcı tanı

TEDAVİ

Hipokalemi tedavisi bir taraftan potasyum replasmanı ve diğer taraftan temelde yatan hastalığın düzeltilmesi ile yapılır. Etkin tedavi, temelde yatan mekanizma ve nedenin bulunup ortadan kaldırılması ile sağlanır. Ancak aynı zamanda yapılacak potasyum replasmanı çok önemlidir.

Potasyum replasmanında verilecek en uygun potasyum tuzu bazı özel durumlar dışında klorür tuzudur. Daha seyrek olarak sitrat, asetat, fosfat ve glukonat tuzları da kullanılabilir. Potasyum replasmanı bazı durumlar dışında genellikle oral yoldan yapılmaktadır. Ancak gastrointestinal fonksiyonların bozuk olduğu durumlarda ve yaşamı tehdit eden kardiyovasküler ve nöromusküler belirtilerin olduğu (malign ventriküler aritmiler, ciddi digital intoksikasyonu ve musküler paralizi gibi) durumlarda İV yol kullanılmalıdır. Paranteral tedavi sırasında İV KCl verilışı hiperkalemi oluşturmayacak hızda olmalıdır. Litresinde 40-60 mEq potasyum içeren sıvılar saatte 20-40 mEq'ı aşmayacak hızda verilmelidir. Nadir durumlar dışında verilecek günlük miktar 200 mEq'ı geçmemelidir. Böyle hastaların yoğun bakım ünitesi koşullarında

izlemi uygun olur. Potasyum replasmanında EKG monitorizasyonu en önemli izlem aracıdır. Replasmanın ilk saatlerinde plazma potasyum düzeyi ölçümleri 2-4 saatte bir yapılmalıdır.



Şekil 6. Böbrekten potasyum kaybı olan durumlarda ayırıcı tanı
HT: Hipertansiyon, RTA: Renal tübüler asidoz

Asemptomatik veya hafif semptomatik olgularda potasyum kaybı daha yavaş olarak oral yolla yerine konulabilir. Oral verilen farmasötik şekiller arasında likid, toz, barsakta açılan tablet, yavaş salınan tablet ve kapsül bulunur. Oral potasyum klorür gastrointestinal irritasyon nedeniyle iyi tolere edilemez. Likid preparatların tadı hoş değildir. Meyva suları ile alınırsa daha iyi tolere edilirler. Barsakta açılan (enteric-coated) potasyum klorür tabletleri ince barsak irritasyonu, ülserasyonu ve striktürlere yol açtığı için kaçınılmalıdır. Yavaş salınan tabletlerde ve kapsüllerde GI ülser riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Oral uygulamada daha iyi tolere edildiği için genellikle organik (glukonat ve sitrat gibi) potasyum tuzları tercih edilmektedir. Ancak bu tuzların klorid kaybının olduğu durumlarda (kusma gibi) etkisiz olduğu unutulmamalıdır. Oral replasmanda kaybın durumuna göre günlük 20-160 mEq bölünmüş dozlarda verilir.

Hipokalemi replasman tedavisi dışında potasyum tutucu diüretikler de kullanılabilir. Özellikle tiazid kullanan hipertansif hastalarda ve cerrahi tedavi uygulanmayan mineralokortikoid fazlalığı durumlarında kullanılırlar. Spironolakton, amiloride ve triamteren distal nefrondan potasyum sekresyonunu inhibe ederek plazma potasyum düzeyini yükseltir. Bu ilaçları kullanan hastalara oral potasyum ilavesi yapılmamalıdır. Aksi takdirde yaşamı tehdit eden hiperkalemi gelişebilir.

HİPERKALEMİ

Plazma potasyum konsantrasyonunun 5 mEq/L'nin üzerinde olmasına hiperkalemi denir.

ETİYOGENEZ

Potasyum alımı renal ve ekstrarenal kayıpları geçtiği zaman hiperkalemi gelişir. Potasyum yüklenmesinden hemen sonra, verilen potasyumun büyük kısmı insülin, β_2 adrenerjik reseptörler ve potasyumun direkt etkisi ile ESS'dan hücre içine kayar ve tehlikeli hiperkalemi önlenir; 6-8 saat içinde alınan potasyumun büyük kısmı böbrekler tarafından atılır. Burada potasyumun direkt etkisi ve aldosteron artışı önemli rol oynar. Hiperkalemi gelişimine karşı işleyen bu savunma mekanizmalarına potasyum adaptasyonu denir. Hiperkalemiye yol açan nedenler mekanizmaları göz önüne alındığında üç ana grupta toplanabilir: alım artışı, atılım yetersizliği ve hücre içinden ESS'ya potasyum kaymasıdır. Hiperkalemi nedenleri aşağıda sıralanmıştır.

A.Alım artışı

- Oral veya İV

B.Renal atılımın azalması

- Böbrek yetmezliği (akut ve kronik)
- Efektif dolaşan volümün azalması
- Hipoaldosteronizm
- Renal tübüler asidoz, hiperkalemik form
- Selektif potasyum sekresyon defekti (Potasyum tutucu diüretikler gibi)

C.Hücre içinden dışına potasyum kayması

- Psödohiperkalemi (yalancı hiperkalemi)
- Metabolik asidoz
- Kontrolsüz diyabetes mellitusta insülin eksikliği ve hiperosmolalite
- Hücre/doku yıkımı
- Beta adrenerjik blokaj
- Ağır egzersiz
- Digital toksisitesi
- Periyodik paralizi-hiperkalemik form
- Kalp cerrahisi
- Süksinil kolin
- Arginin

A.Alım artışı: Normal şahıslarda savunma mekanizmaları ekstrasellüler sıvıda potasyum birikimini önlemede son derece etkili olduğu için akut veya kronik ekzojen potasyum yüklemeleri nadiren hiperkalemiye neden olur. Ancak böbrek fonksiyonunun değişen derecelerde bozulduğu durumlarda potasyum alımındaki artış hiperkalemiye yol açabilir; bu hastalarda İV yolla potasyum verilmesi, antibiyotiklerin potasyum tuzlarının kullanılması ve uzun süre beklemiş banka kanlarının verilmesi hiperkalemiye sonuçlanır.

B.Azalmış renal atılım: Azalmış renal potasyum atılımının en sık rastlanan üç önemli nedeni böbrek yetmezliği, efektif dolaşan volümün azalması ve hipoaldosteronizmdir.

Böbrek yetmezliği: Oligürik akut böbrek yetmezliğinde hiperkalemi sıktır. Kronik böbrek yetmezliğinde ise normal koşullarda son döneme kadar hiperkalemi gelişimi olağan değildir. GFD'nin 5 ml/dakikanın altına indiği ve sıklıkla oligürinin eşlik ettiği durumlarda hiperkalemi sorun oluşturur. Hafif ve orta derecedeki kronik böbrek yetmezliklerinde nispeten sağlam kalan nefronlarda oluşan adaptif değişiklikler (Na-K ATPaz artışı gibi) ve ekstrarenal mekanizmalar (aldosteron artışı ve kolonik potasyum kaybı gibi) hiperkalemi gelişimini çoğunlukla önler. Ancak bu adaptasyonun kapasitesi sınırlı olduğu

için fazla potasyum alımında, kontrol dışı asidozda ve katabolik durumlarda kolaylıkla tehlikeli hiperkalemi gelişebilir.

Efektif dolaşan kan volümünün azalması: Bu durumlarda (kalp yetmezliği ve siroz gibi) GFD'ndeki azalma ve proksimal tübülsten su ve sodyum reabsorbsiyonunun artışı distal nefrona ulaşan sıvının ve sodyumun azalmasına yol açar. Hipovolemiye bağlı sekonder hiperaldosteronizm gelişse bile net tübüler potasyum sekresyonu azalır.

Hipoaldosteronizm: Mineralokortikoid eksikliğinin üç önemli nedeni vardır [Addison hastalığı, hiporeninemik hipoaldosteronizm ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ), anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü gibi ilaçların kullanımı]. Hiporeninemik hipoaldosteronizm, kronik böbrek hastalarında giderek daha fazla tanınmaya başlayan bir sendromdur. En sık olarak diyabetik nefropatide ve kronik interstisiyel nefritlerde görülmektedir. Hiperkalemi renal amonyak sentezini bozduğu için sıklıkla asidoz da tabloya eşlik eder. Tuz kısıtlaması hiperkalemiyi ağırlaştırır. Ekzojen mineralokortikoid verilmesi ile plazma potasyumu normalleşir. NSAİ prostaglandin aracılı renin sekresyonunu azaltarak bir çeşit reversibl (geri dönüşümlü) hiporeninemik hipoaldosteronizm oluştururlar. İlacın kesilmesi ile bu etki ortadan kalkar; sulindakta bu etki daha azdır. ACE inhibitörleri de anjiotensin II ve dolayısıyla aldosteron düzeyini azaltarak hiperkalemiye neden olur. Bu olgularda plazma renin aktivitesi yüksektir.

Hiperkalemi seyrek olarak heparin ve siklosporin tedavilerinde de görülebilir. Çeşitli hastalıklar sonucu oluşan renal tübüler disfonksiyonlarda da hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretiklerden spironolakton aldosteronun nefrondaki etkisini antagonize ederek, amiloride ve triamterene ise lüminal membrandaki sodyum kanallarını bloke ederek distal nefrondan potasyum sekresyonunu inhibe eder.

C.Hücre içinden dışına potasyum kayması: Transsellüler potasyum kayması akut hiperkalemilerin oldukça sık rastlanan mekanizmalarından birisidir. Transsellüler potasyum kayması böbreğin atılım kapasitesini aştığı zaman hiperkalemi gelişir.

Psödohiperkalemi: Kan alma işlemi sırasında veya sonrasında gelişen ve hekimi yanılgıya düşüren bir sorundur. Uzun süreli turnike uygulanması, venöz konjesyon, tekrarlayan yumruk yapıp açma işlemi, enjektöre alınan kanın iğne yoluyla tüpe hızla boşaltılması sırasında oluşan hemoliz, diğer nedenlere bağlı hemoliz ve belirgin trombositoz ve lökositozda hücre içi potasyumun plazmaya geçmesi nedeniyle yalancı hiperkalemi oluşabilir.

Metabolik asidoz: Metabolik asidozlarda (organik asidozlar dışında) ESS'daki hidrojen iyonu tamponlanmak üzere hücre içine girer. Elektronöraliteyi karşılamak üzere hücre içindeki potasyum ESS'ya geçer ve hiperkalemi oluşur. Kronik metabolik asidozlarda total vücut potasyumu azalmış olsa bile yukarıdaki mekanizma ile hiperkalemi gelişebilir. Böyle olgularda asidozun hızla düzeltilmesi ciddi hipokalemiye neden olur.

İnsülin eksikliği ve hiperglisemi: Diyabetik ketoasidozda ve nonketotik hiperglisemide potasyumun hücre dışına kayması sonucunda hiperkalemi gelişimi sıklıkla görülür. Burada insülin eksikliği ve hiperosmolalite sorumlu iki mekanizmadır. Hiperkalemik olgularda bile insülin tedavisi ve volüm replasmanından sonra ciddi hipokalemi oluşabilir. Hastalar yakından izlenmeli ve gerektiğinde potasyum replasmanı yapılmalıdır.

Hiperosmolalite: Hücre içine girmeyen bir solütün (mannitol, radyokontrast madde, glukoz...) ESS'da hızla artması, hücre içi sıvının azalmasına ve hücre içindeki potasyumun dışarı çıkmasına neden olur. Osmolalitede her 10 mEq/L'lik artış serum potasyum değerini 0.3-0.5 mEq/L yükseltir.

Hücre/doku harabiyeti: Travma, yanık, rabdomyoliz, hemoliz ve tümör lizis sendromunda fazla miktarlarda potasyum ESS'ya geçer ve hiperkalemi oluşur. Bu tabloya çoğunlukla plazma fosfat, BUN ve ürik asit artışları da eşlik eder.

Beta adrenerjik blokaj: Katekolaminlerin beta reseptörleri aracılığı ile sağladıkları hücre içine potasyum girişi nonselektif beta-blokörler tarafından önlediği için hiperkalemi oluşma potansiyeli vardır. Aşırı egzersiz, fazla potasyum alımı, böbrek yetmezliğinde ve cerrahi girişimlerde hiperkalemi oluşma olasılığı artar.

Ağır Egzersiz: Normalde egzersiz sırasında kas hücrelerinden potasyum açığa çıkar. Ancak ağır egzersizde hücre içindeki ATP'nin azalması ve buna sekonder olarak Na-K ATPaz aktivitesinin azalması hücre dışına çıkmış olan potasyumun yeniden hücre içine dönüşünü yavaşlatır. Bu şekilde oluşan hiperkalemi iyi tolere edilir.

Dijital toksisitesi: Dijital miyokard hücre membranındaki Na-K ATPaz aktivitesini doza bağımlı olarak inhibe ederek plazma potasyum konsantrasyonunu artırır. Bu etki dijital toksisitesi durumlarında ciddi boyutlarda olabilir.

Transsellüler potasyum kaymasının diğer nedenleri arasında hiperkalemik periyodik paralizi, kalp cerrahisi, süksinil kolin ve arginin kullanımı sayılabilir.

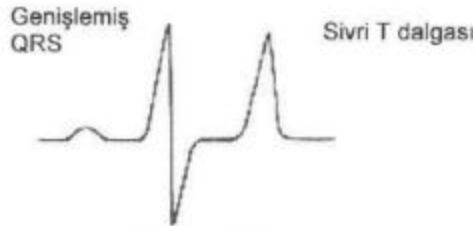
KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hiperkaleminin en önemli belirti ve bulguları kardiyak ve nöromusküler kaynaklıdır. En erken ortaya çıkan ve önemli klinik sonuçları olan kardiyak etkilenmedir. Hiperkalemi de istirahat membran potansiyeli ve eşik potansiyellerin azalması nedeniyle eksitabilite artmıştır. Hiperkaleminin tanısı ve tedavinin yönlendirilmesi konusunda EKG'nin değeri büyüktür (Şekil 7). Hiperkaleminin en erken ortaya çıkan EKG belirtisi T dalgasındaki sivrileşmedir. Plazma potasyumu 6-6.5 mEq/L'yi aşınca ortaya çıkar. T dalgasındaki sivrileşme aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazının hızlanmasından kaynaklanır. Plazma potasyum düzeyi 7.5-8 mEq/L'yi geçtikten sonra depolarizasyon yavaşlar ve oluşan aksiyon potansiyelin iletimi bozulur. Bu düzeyde oluşan EKG değişiklikleri PR intervalinde uzama, P dalgasının amplitüdünde azalma ve daha sonra kaybolma, QRS kompleksinde giderek genişleme, sinüzoidal dalga örneği ve sonuçta ventrikül fibrilasyonu veya asistolidir. Hiperkaleminin kardiyak toksitesi hipokalsemi, hiponatremi ve asidoz durumlarında artar. Kalpte iletimi etkileyen pek çok faktör olduğu için hiperkalemi ile EKG değişiklikleri arasında her zaman paralellik olmadığı unutulmamalıdır. Nöromusküler belirtiler genellikle plazma potasyum konsantrasyonu 8 mEq/L'yi geçtiği zaman ortaya çıkar. Depolarizasyon ve membran eksitabilitesindeki azalma klinik olarak kas güçsüzlüğü ve paralizi ile kendini belli eder. Kas etkilenmesi alt ekstremiteden başlar yukarıya doğru ilerler. Solunum kasları ve kranial sinirler genellikle pek etkilenmez.

Hiperkalemi böbrekten amonyak sentezini artırarak, hiperkloremik asidoza neden olabilir. Hiperkalemi bilinmeyen mekanizmalar ile natriürece yol açabilir. Hiperkaleminin GFD ve su metabolizmasına bilinen bir etkisi yoktur.

AYIRICI TANI

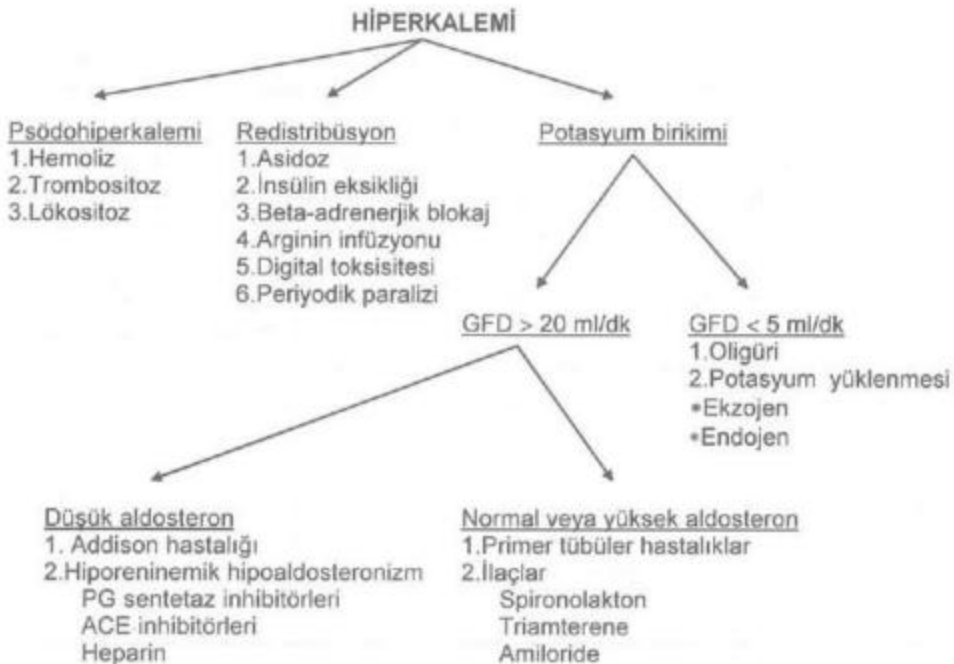
Ayırıcı tanı tam klinik değerlendirme, böbrek yetmezliğinin varlığı ve diğer laboratuvar incelemeleri ile yapılmalıdır (Şekil 8).



Şekil 7. Hiperpotasemide EKG değişiklikleri

TEDAVİ

Hiperkaleminin tedavisi elektrolit bozukluğunun derecesine göre değişir. Ciddi semptomlar genellikle plazma potasyumu 7.5 mEq/L'nin üzerindeki düzeylerde görülür. Plazma sodyum, kalsiyum düzeyleri ve asit-baz dengesinin durumu hiperkalemi belirtilerini etkilediğinden kişiler arasında klinik açıdan önemli değişkenlikler vardır. Tanıda ve tedavinin yönlendirilmesinde plazma potasyum konsantrasyonu yanısıra hiperkaleminin fonksiyonel sonuçlarının yani EKG ve kas gücünün monitorizasyonun önemi büyüktür. 8 mEq/L'yi aşan plazma potasyumu, ciddi kas güçsüzlüğü ve belirgin EKG değişiklikleri yaşamı tehdit eden hiperkaleminin göstergeleridir. Böyle olgularda aşağıdaki prensiplere dayanarak acil tedavi yapılmalıdır. Buna karşılık, plazma potasyumu 6.5 mEq/L'yi geçmeyen asemptomatik olgular sadece katyon değiştiren reçine ile tedavi edilebilir. Böyle olgularda acil tedaviye gerek yoktur. Tedavi planlanırken hiperpotasemi nedeni de akılda tutulmalıdır (örneğin adrenal yetmezlikte fludrocortisone, asidozda bikarbonat tedavisi...)



Şekil 8. Hiperkalemi ayırıcı tanısı. GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, ACE: Anjiotensin konverting enzim, PG: Prostaglandin

Hiperkalemi tedavisinde hiperkaleminin membran etkilerinin antagone edilmesi, potasyumun hücre içine girişinin artırılması ve fazla potasyumun vücuttan uzaklaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçlara aşağıdaki yöntemlerle ulaşılır.

A.Membran etkilerinin antagone edilmesi

- Kalsiyum
- Hipertonik sodyum solüsyonu (hiponatremik hastalarda)

B.Potasyumun hücre içine girişinin artırılması

- Glukoz-insülin kombinasyonu
- Sodyum bikarbonat
- Beta adrenerjik agonistler
- Hipertonik sodyum solüsyonu (hiponatremik hastalarda)

C.Aşırı potasyumun vücuttan uzaklaştırılması

- Diüretikler
- Katyon değiştirici reçineler (kayeksalate)
- Hemodiyaliz veya periton diyalizi

Kalsiyum: Hiperkalemi membran sodyum kanallarının inaktivasyonu sonucu membran eksitabilitesi azalmıştır. Kalsiyum bilinmeyen bir mekanizma ile hiperkaleminin bu etkisini düzelterek membran eksitabilitesini normale çevirir. Kalsiyumun bu etkisi dakikalar içinde başlar ancak kısa sürelidir. Ağır potasyum intoksikasyonlarında diğer yöntemlerin etkisi başlayıncaya kadar zaman kazanmak için yapılır. Alışılmış doz 10 ml'lik (1 amp) % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu EKG izlemi altında 2-3 dakika içinde infüze edilir. EKG değişikliklerinde düzelme olmazsa 5 dakika sonra aynı doz tekrarlanır. Kalsiyum, bikarbonat içeren solüsyonlar içinde verilmemelidir. Aksi takdirde insoluble (çözünmez) bir tuz olan kalsiyum karbonat şeklinde presipite olur. Digital alan hastalarda P dalgalarında kayıp ve QRS dalgasında genişleme olmadığı sürece kullanılmamalıdır; digital toksisitesini presipite edebilir.

İnsülin ve glukoz kombinasyonu: İnsülin iskelet kasındaki Na-K ATPaz'ı aktive ederek potasyumun hücre içine girişini artırır. İnsülinin etkisini pekiştirmek ve insüline bağlı hipoglisemiyi önlemek için insüline ilave olarak sıklıkla glukoz da verilir. 30-50 gram glukoz için 10 ünite kristalize insülin kullanılır. Diyabetiklerde çoğunlukla glukoz verilmesine gerek yoktur. Bu rejim plazma potasyumunu 1 saat içinde 0.5-1.5 mEq/L düşürür; etkisi saatler sürer. Glukoz verilmesi hipoglisemiyi önleyecek ancak hiperglisemi ve hiperosmolalite yaratmayacak düzeyde tutulmalıdır. İlginç olarak, kronik

böbrek yetmezliği olan hastalarda insülinin hipoglisemik etkisine direnç olduğu halde insülinin Na-K ATPaz aktivitesini inhibe edici ve potasyumu hücre içine sokucu etkisi iyi korunmuştur.

Sodyum bikarbonat: Metabolik asidozlu hastalarda sodyum bikarbonat asidozu gidererek potasyumun hücre içine girişini kolaylaştırır. Alışılmış doz 44-50 mEq sodyum bikarbonatın 5 dakika içinde yavaş olarak infüze edilmesidir. Etkisiz olan girişimde 30 dakika sonra aynı işlem tekrarlanabilir. İlacın etkisi 30-60 dakika içinde başlar ve saatlerce sürer. Sodyum bikarbonat glukoz veya NaCl solüsyonlarına eklenebilir. Bu tedavinin yalnız başına etkinliği düşüktür.

Hipertonik sodyum solüsyonu: Hiponatremi hiperkaleminin kardiyak toksisitesini bilinmeyen bir mekanizma ile artırmaktadır. Bu nedenle hiponatremik hiperkalemik hastalarda hipertonik NaCl solüsyonu verilerek, potasyumun hücreye girişi artırılarak hiperkaleminin EKG değişiklikleri düzeltilebilir. Plazma sodyumunun yükseltilmesi hiperkaleminin membran üzerindeki etkilerini de antagone eder.

Beta adrenerjik agonistler: İnsülin gibi β_2 adrenerjik reseptörler Na-K ATPaz aktivitesini uyararak potasyumun hücre içine girişini artırır. Hiperkalemi tedavisinde β_2 adrenerjik agonistlerin kullanımı hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. İlk sonuçlar albuteranolün (nebulizör ile 10-20 mg, İV olarak 0.5 mg) plazma potasyumunu 30 dakika içinde 0.5-1.5 mEq/L düşürdüğünü ortaya koymuştur.

Yukarıda sayılan girişimlerin etkisi geçici olup saatlerle ölçülür. Bu nedenle söz konusu girişimleri vücuttan potasyum uzaklaştıran tedaviler izlemelidir. Bunlar diüretikler, katyon değiştiren reçineler ve diyalizdir.

Diüretikler: Henle kulpunu etkileyen ve tiazid grubu diüretikler distal nefronda tübül sıvı akımını artırarak idrarla potasyum atılımını sağlarlar. Acil hiperkaleminin tedavisinde pek yeri yoktur. Hipoaldosteronizm, kalp yetmezliği ve selektif potasyum atılım bozukluklarına bağlı kronik hiperkalemilerde yararlıdır.

Katyon değiştiren reçineler: En yaygın kullanılan reçine sodyum polistiren sulfonattır (Kayekselate). Reçinenin her gramı 1 mEq potasyum bağlayabilir ve yaklaşık 1 mEq sodyum açığa çıkarır. Kabızlığı önlemek için 20 gram reçine % 20'lik 100 cc sorbitol solüsyonu içinde oral yoldan verilir. Bu doz 4-6 saatte bir tekrarlanabilir. Oral beslenemeyen olgularda lavman şeklinde de verilebilir. Böyle durumlarda 50 gram reçine 50 cc % 70'lik sorbitol ve 100-150 ml çeşme

suyu ile karıştırılarak retansiyon lavmanı şeklinde uygulanır; en az 30-60 dakika, tercihan 2-3 saat kolon içinde tutulur. Her lavman potasyumu 0.5-1 mEq/L düşürebilir. Gereksinme olduğu sürece her 2-4 saatte bir lavmanlar tekrarlanır. Kayekselatin en önemli yan etkileri bulantı, kabızlık, hipokalemi, sodyum retansiyonu ve hipervolemidir.

Diyaliz: Yukarıda sayılan konservatif yöntemlerin yeterli olmadığı durumlarda (akut böbrek yetmezliği, hipervolemi, sodyum verilmesinin kalp yetmezliği açısından sakıncalı olduğu durumlarda ve hiperkatabolik hastalarda) hemodiyaliz veya periton diyalizi kullanılabilir. Hiperkatabolik akut böbrek yetmezliklerinde potasyum eliminasyonu daha hızlı olduğu için hemodiyaliz tercih edilir.

KAYNAKLAR

- 1.Cogan MG. Fluid and Electrolytes. Physiology and Pathophysiology. Appleton and Lange, New Jersey, 1991.
- 2.Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Mc Graw Hill, New York, 1994.
- 3.Oktay S, Süleymanlar G. Acil Medikal Hastalıklar. Güneş Kitabevi, Ankara, 1988.
- 4.Schrier RW. Manual of Nephrology. Diagnosis and Therapy. Little, Brown and Company, Boston, 1990.
- 5.Schrier RW. Renal and Electrolyte Disorders. Little, Brown and Company, Boston, 1992.
- 6.Glasscock RJ. Current Therapy in Nephrology and Hypertension, B.C. Decker-Mosby Year Book, St. Louis, 1992.
- 7.Berl T. Treating hyponatremia: Damned if we do and damned if we don't (Nephrology Forum). Kidney Int 1990; 37:1006-1018.

KONU 5

ASİT-BAZ METABOLİZMASI VE BOZUKLUKLARI

F. Fevzi ERSOY

Hidrojen iyonunun kandaki ve diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, fizyolojik olayların sürdürülmesi açısından tıpkı sodyum veya potasyum gibi son derece önemlidir; normalde kanda 0.00004 mEq/L (40 nmol/L) olan bu değer genellikle hesaplama kolaylığı sağlaması nedeni ile negatif logaritması (pH=7.40) olarak ifade edilir. Bu değerdeki küçük oynamalar ciddi patolojik sonuçlar doğurduğundan, organizmada kan pH'sının fizyolojik şartlar altında 0.04-0.05'ten fazla oynamasını engelleyen tampon sistemleri gelişmiştir. Bu tampon sistemlerinin en önemlisi karbonik asit-bikarbonat tampon sistemidir. Bikarbonat miktarı böbrekler tarafından ayarlanırken akciğerler kanda erimiş durumda bulunan karbondioksit miktarını (pCO₂) düzenlerler. Karbondioksitin suda erimiş şekli karbonik asit olduğundan pCO₂ karbonik asit miktarını vermektedir. Bu sistemin dayandığı matematiksel ilişkiyi anlayabilmemiz, klinikte gördüğümüz asit-baz dengesi problemlerini tanımlayabilmemiz ve tedavisini düzenleyebilmemiz için şarttır:

(a) Henderson eşitliği

$$[H^+] \text{ (nEq/L)} = 24 \times \frac{pCO_2 \text{ (mm Hg)}}{[HCO_3] \text{ (mEq/L)}}$$

(b) Henderson-Hasselbach eşitliği

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3] \text{ (mEq/L)}}{0.03 \times pCO_2 \text{ (mm Hg)}}$$

Eşitlik (a) parsiyel karbondioksit basıncı ve bikarbonat arasındaki ilişkiyi nanoekivalan (nEq) cinsinden verirken, eşitlik (b) aynı ilişkiyi pH cinsinden vermektedir. Normal sağlıklı bir insanda arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı ortalama 40 mm Hg (37-45) ve plazma bikarbonat konsantrasyonu 24 mEq/L' dir (22-26). Bu değerler her iki eşitlikte yerlerine koyulursa yukarıda verdiğimiz gibi eşitlik (a)' da 40 nEq/L ve eşitlik (b)'de 7.40 değerlerini buluruz. Böylece bu iki eşitlikte değerlerin ikisini biliyorsak temel matematik bilgimizi kullanarak üçüncü değeri kolayca hesaplayabiliriz. pH değişiklikleri ile hidrojen iyonu konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi Tablo 1'de görüyoruz:

Tablo 1. pH ile H⁺ konsantrasyonu arasındaki ilişki

pH	7.00	7.10	7.20	7.30	7.40	7.50	7.60	7.70
[H ⁺]nmol/L	100	79	63	50	40	32	25	20

Plazmadaki hidrojen iyonu konsantrasyonunun artmasına asidoz, azalmasına alkaloz denir. Plazma hidrojen iyonu değişiklikleri hem pCO₂ hem de HCO₃ miktarlarındaki değişikliklerden kaynaklanabilir (Tablo 2). Parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) aşırı yükseldiğinde solunumsal (respiratuar) asidoz, düştüğünde solunumsal alkaloz gelişir. Bunun sebebi yukarıda da belirtildiği gibi karbondioksitin suda erimesi durumunda karbonik asit oluşmasıdır. Dolayısı ile plazmada erimiş olan daha fazla CO₂ daha çok serbest hidrojen iyonu, başka bir deyimle daha düşük pH anlamına gelir (asidoz). Parsiyel karbondioksit basıncının aşırı azalması da bulunması gereken konsantrasyonun altında hidrojen iyonu, yüksek pH oluşumuna neden olacaktır (alkaloz). Öte yandan plazma bikarbonat düzeyi değişiklikleri sonucu ortaya çıkan asit-baz denge bozuklukları metabolik bozukluklar olarak tanımlanır. Plazma bikarbonatının yükselmesi metabolik alkaloz, düşmesi metabolik asidoz nedeni olacaktır. Bu durumda da daha çok bikarbonat daha çok hidrojen iyonunu nötralize etmiş, hidrojen iyonu azalmış, alkaloz oluşmuş veya bikarbonat iyonu azalmış, hidrojen iyonları nötralize edilemez olmuş, asidoz gelişmiştir. Klinikte komplike olmayan asit-baz problemlerinin görülme sıklığı metabolik alkaloz > solunumsal alkaloz > solunumsal asidoz > metabolik asidoz şeklindedir.

Pratikte kullanılan asit-baz dengesi ile ilgili ölçümlerde radyal, femoral veya brakial arterlerden heparinli enjektöre alınan kan örnekleri kullanılabilir. Alınan kanın hava ile temas etmesi engellenmeli, böylece karbondioksit içeriğinin azalması önlenmelidir. Kan örneğinin ölçüm anına kadar buzlu su içinde bekletilmesi ise kan içindeki hücrelerin metabolizmalarının tüpteki oksijen ve karbondioksit oranlarını etkilememeleri açısından gereklidir. Kan örneğinin bekleme süresi bir saatten daha uzun olmamalıdır.

Tablo 2. Basit asit-baz metabolizması bozukluklarında temel kimyasal değişiklikler

Bozukluk	Mekanizma	Kompanzasyon	Sonuç
Solunumsal			
Asidoz	CO ₂ birikimi	HCO ₃ yapımı ↑	↑↑ pCO ₂ /HCO ₃ ↑
Alkaloz	CO ₂ eksilmesi	HCO ₃ kullanımı ↑	↓↓ pCO ₂ /HCO ₃ ↓
Metabolik			
Asidoz	HCO ₃ eksilmesi	Solunum ↑	↓ pCO ₂ /HCO ₃ ↓↓
Alkaloz	HCO ₃ birikimi	Solunum ↓	↑ pCO ₂ /HCO ₃ ↑↑

ASİT-BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINDA KOMPANZASYON KAVRAMI

Patolojik pH değişikliklerinin zararlı etkilerini en aza indirebilmek ve pH değişikliğini yok ederek vücut ortamında normal pH olan 7.40'a dönülebilmesi için vücutta oluşan fizyolojik değişikliklerdir. Metabolik asidozda kompanzasyon solunumun sayı ve derinliğinin artırılarak karbondioksit kaybının artırılmasıdır. Bu durumda kompanzasyonun sağlanması 12-24 saat kadar sürer. Metabolik alkalozda ise kompanzasyon solunumun sayı ve derinlik açısından azaltılması, suda erimiş CO₂ miktarının (H⁺ iyonlarının) artırılması yolu ile sağlanır. Solunumsal değişikliklerin kompanzasyonu ise renal yoldadır. Solunumsal asidozda böbreklerin hidrojen iyonu atılımı ve bikarbonat yapımı artmaktadır. Bu kompanzasyon mekanizmasını etkili olabilmesi 72 saat kadar zaman alabilir. Solunumsal alkalozda ise böbreklerden bikarbonat kaybı olur.

BASİT VE KOMPLİKE ASİT-BAZ BOZUKLUKLARI

Eğer bir asit-baz bozukluğunda bikarbonat, pCO₂ gibi temel değişkenlerin birinde azalma veya artma şeklinde bir değişiklik oluyor, buna karşı da beklenen kompanzasyon mekanizması işliyor ise söz konusu olan "**basit**" bir asit-baz denge bozukluğudur. Öte yandan klinik pratikte birden fazla asit-baz denge bozukluğunun bir arada bulunması sık olarak görülür. Örneğin metabolik asidozu olan, dolayısı ile kompanzasyon olarak solunum sıklığının veya derinliğinin artması gereken bir hastada pulmoner emboli veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeni ile bu sağlanamayabilir ve tabloya solunumsal asidoz eklenebilir. Bu gibi durumlara "**komplike veya mikst**" asit-baz denge bozuklukları diyoruz. Aşağıda vereceğimiz basit formüllerle tanınabilecek komplike asit-baz problemleri hastanın asit-baz denge bozukluğunu düzeltmemize yardımcı olmakla kalmaz, hastalarda farkına varılmamış pulmoner emboli, organ enfarktleri gibi sağlık problemlerinin tanısını koymamızda da yardımcı olur.

ASİT-BAZ DENGE BOZUKLUKLARININ TANIMLANMASI

Asit-baz denge bozukluklarının tanımlanabilmesinin ilk şartı bu bozuklukların hastamızda ortaya çıkıp çıkmadığı konusunda klinik bir şüphemizin bulunmasıdır. Bu şüpheye sahip olabilmek için hangi klinik durumlarda nasıl bir asit-baz denge bozukluğunun ortaya çıkma olasılığının bulunduğunu bilmemiz gerekmektedir (Tablo 3). Ayrıca hastadaki bazı bulgu ve belirtiler bir asit-baz denge bozukluğunun varlığı konusunda ipucu verebilir. Örneğin asidozda hiperventilasyon, hipotansiyon, hiperkapni ($pCO_2 \uparrow$); alkalozda pareteziler, konvülziyonlar, tetani yol gösterici olabilir. Ancak asemptomatik hastalarda çoğu kez serumda rutin incelemeler sırasında bakılan total CO_2 (pratik olarak venöz serum bikarbonat düzeyi) değişiklikleri problemin varlığı konusunda şüphelerimizi başlatır ve arteriyel kan gazı ölçümleri gibi daha invaziv ve açıklayıcı bilgi veren testlerin yapılmasını teşvik eder. Kan gazı sonuçları geldiğinde ilk yapılması gereken venöz kanda ölçülen total CO_2 sonuçları (= venöz bikarbonat düzeyi) ile arteriyel kanda ölçülmüş olan bikarbonat düzeyinin birbirleri ile tutarlı olup olmadığının kontrol edilmesidir. Normalde venöz bikarbonat düzeyi arteriyel kan örneğindeki HCO_3^- değerinden 1-3 mEq kadar daha yüksek olmalıdır. Durum böyle değil ise ölçümler hatalıdır ve tekrarlanmalıdır. Uyum var ise kan gazı sonuçlarının analizine geçilebilir ve aşağıdaki soruları sırası ile cevaplamak gerekir:

1.Soru: Hastadaki asit-baz denge bozukluğu asidoz mu yoksa alkaloz mudur?

Çözüm: Arteriyel kan pH'sına bakınız (Asidoz<7.35, Alkaloz >7.45).

2.Soru: Baskın bozukluk metabolik mi yoksa solunumsal mıdır?

Çözüm: Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı ve serum bikarbonat düzeylerini ölçünüz (pCO_2 : 37-45 mm Hg, HCO_3^- : 22-26 mEq/L). Hastada mevcut pH değişikliğini açıklayabilecek pCO_2 veya HCO_3^- değişikliği baskın bozukluktur. Örneğin pH yükselmiş durumda ise bunu sağlayabilecek değer değişikliği ya pCO_2 düşmesi=solunumsal alkaloz, ya da bikarbonat yükselmesi=metabolik alkalozdur. pH düşüklüğü söz konusu olduğunda ise pCO_2 yüksekliği (solunumsal asidoz) veya bikarbonat düşüklüğü (metabolik asidoz) söz konusu olabilir (Tablo 2).

3.Soru: Metabolik bir asidoz söz konusu ise anyon açıklığı yüksek mi yoksa normal midir?

Çözüm: Serum sodyum, klorür ve bikarbonat düzeylerini ölçünüz. Anyon açıklığı = (Serum sodyumu)-(serum klorürü+serum bikarbonatı) formülünde değerleri yerine koyunuz, 8-16 mEq arası normal kabul edilir.

4.Soru: Bozukluk metabolik asidoz ise solunum sistemi bozukluğu kompanze etme görevini yerine getirebiliyor mu?

Çözüm: Metabolik asidozda, solunum sistemi normal olması durumunda beklenen pCO_2 'ını hesaplayınız:

$$\text{Beklenen } pCO_2 = [1.5 \times (\text{serum bikarbonatı})] + 8 \pm 2$$

Beklenen $pCO_2 >$ kan gazında ölçülen pCO_2 ise metabolik asidoza ek olarak solunumsal alkaloz vardır, sebebi araştırılmalıdır (komplike asit-baz metabolizması bozukluğu).

Beklenen $pCO_2 <$ kan gazındaki pCO_2 ise metabolik asidoza ek olarak solunumsal asidoz vardır, sebebi araştırılmalıdır (komplike asit-baz metabolizması bozukluğu).

Tablo 3. Sık görülen asit-baz dengesi bozuklukları

Klinik Durum	Solunumsal asidoz	Solunumsal alkaloz	Metabolik asidoz	Metabolik alkaloz
Böbrek yetmezliği			+	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	+			
İshal			+	
Nazogastrik aspirasyon				+
Biliyer drenaj			+	
Salisilat intoksikasyonu		+	+	
Diüretikler			+	+
Methanol			+	
Alkol intoksikasyonu			+	
Etilen glikol			+	
Karaciğer yetmezliği		+	+	
Diyabetik ketoasidoz			+	
Sepsis		+	+	
Açlık			+	
Kardiyojenik şok	+		+	
Primer hiperaldosteronizm				+
Kafa içi olayları		+		
Ateş		+		
Anksiyete		+		
Kusma				+

Mevcut bozukluğun tanımlanmasının ardından hastanın klinik durumu ile laboratuvar sonuçları arasında bağ kurabilmek için sözünü ettiğimiz her asit-baz bozukluğu ile ilgili bilgilerimizin yeterli olması gerekir. Aşağıdaki bölümlerde dört ana asit-baz dengesi bozukluğunun ayırıcı tanısının yapılması için gerekli bilgileri gözden geçireceğiz. Pratikte pCO_2 ile pH arasındaki ilişkiyi gösteren ve yüksek sayıda hasta ve sağlıklı insanın kan gazı sonuçlarına dayanılarak çizilmiş nomogramlar da yararlı olabilir ancak bu tablolar yardımı ile komplike asit-baz dengesi sorunlarının çözümlenmesi mümkün olmaz ve sonuçlar ancak hastanın kliniği ile uyumlu olduğunda anlamlı sayılır.

METABOLİK ASİDOZ

Asit fazlalığı (H^+) veya baz (HCO_3^-) kaybının hakim olduğu bir klinik durumdur. Plazma bikarbonatı ve pH'sı düşmüş, H^+ miktarı artmıştır (Tablo 4). Metabolik asidoz yaratan nedenleri iki ana grupta toplamamız gerekir: rutin laboratuvar teknikleri ile ölçülemeyen anyonların (laktik asit, salisilatlar, formik asit, asetik asit...) normal düzeyde olduğu, artışın hidroklorik asit artışına bağlı olduğu metabolik asidozlar (= hiperkloremik veya normal anyon açıklıklı metabolik asidozlar) veya rutin laboratuvar teknikleri ile ölçülemeyen anyonların arttığı metabolik asidozlar (= yükselmiş anyon açıklıklı metabolik asidozlar) (Tablo 5).

A.Normal anyon açıklıklı metabolik asidoz (hiperkloremik metabolik asidoz)

Bikarbonat kaybı: Böbrekler veya gastrointestinal kanalın bikarbonatça zengin sıvılarının kaybı ile ortaya çıkar (proksimal renal tübüler asidoz, karbonik anhidraz enzim inhibitörü kullanımı, ishal, pankreas ve safra sıvılarının drene edilmesi...). Üreterosigmoidostomiler ve ileal mesane operasyonlarından sonra idrardaki klorür intestinal kanaldan geri emilir. Kolonlardaki anyon değişim pompaları, emilen klorür yerine HCO_3^- sekrete eder, ayrıca idrardaki NH_4^+ 'un geri emiliminin artmasının da katkısı ile metabolik bir asidoz ortaya çıkar.

Renal tübüler asidoz (RTA): Böbreklerin metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan asit maddeleri vücuttan uzaklaştırma yeteneğinin yetersiz olduğu bir hastalıklar grubudur. Renal tübüler asidozlar 4 gruba ayrılabilir (Bakınız Konu 18) ve başlıca 3 tipinin genel karakterleri Tablo 6'da verilmiştir.

Distal renal tübüler asidoz: Kortikal veya medüller toplayıcı kanallarda H^+ -ATPaz pompası bozukluğu, voltaj ile ilgili defektler veya sekrete edilen H^+ iyonlarının tübüler hücrelere geri dönmesi nedeni ile normalde 4.5-5.0' a kadar indirilmesi gereken idrar pH'sının 5.5'un altına indirilememesi halidir. H^+ iyonu

sekresyonu yetersizdir. Vücut sıvılarında biriken H^+ iyonu plazma bikarbonatının düşmesine, metabolik bir asidozun ortaya çıkmasına yol açar. İdiyopatik olabildiği gibi primer hiperparatiroidi, Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, medüller sünger böbrek, romatoid artrit, Sjögren sendromu, kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz, renal transplant rejeksiyonu, sistemik lupus eritematozus, amfoterisin B, lityum karbonat kullanımı durumlarına da eşlik edebilir. Tedavide bikarbonat veya sitrat şeklinde alkali tedavisi esastır. Gerekli bikarbonat dozu günde kilogram başına 1-2 mEq kadardır. Asidozun düzeltilmesinden sonra potasyum kaybı azalacağından potasyum replasmanı genellikle gerekmez.

Tablo 4. Metabolik asidoz

	Normal	Metabolik Asidoz	Kompanzasyon
HCO ₃	24 mEq/L	15 mEq/L	15 mEq/L
pCO ₂	40 mEq/L	40 mEq/L	25 mEq/L
pH	7.4	7.2	7.3

Kompanzasyonun hesaplanması:

$$\text{Beklenen } pCO_2 = (1.5 \times HCO_3) + 8 \pm 2$$

Komplike bozuklukların tanımlanması:

$$\text{Beklenen } pCO_2 > \text{ölçülen } pCO_2 = \text{Metabolik asidoz} + \text{solunumsal alkaloz}$$

$$\text{Beklenen } pCO_2 < \text{ölçülen } pCO_2 = \text{Metabolik asidoz} + \text{solunumsal asidoz}$$

Tablo 5. Metabolik asidoz nedenleri

A.Normal anyon açıklıklı metabolik asidozlar

- 1.İshal
- 2.Pankreas fistülü
- 3.Üreterosigmoidostomi
- 4.İleostomi
- 5.Total parenteral beslenme (amino asitler)
- 6.Amonyum klorür kullanımı
- 7.HCl ile alkaloz tedavisi
- 8.Hızlı parenteral izotonik NaCl uygulanması
- 9.Asetazolamid
- 10.Sulfamylon
- 11.Renal tübüler asidozlar

B.Yükselmış anyon açıklıklı metabolik asidozlar

- 1.Ketoasidoz (diyabetes mellitus, açlık, alkol)
- 2.Laktik asidoz (şok, doku perfüzyon bozuklukları)
- 3.Kronik böbrek yetmezliği
- 4.Metil alkol zehirlenmesi
- 5.Etilen glikol (antifriz) zehirlenmesi
- 6.Paraldehit zehirlenmesi
- 7.Salisilat zehirlenmesi

Tablo 6. Renal tübüler asidozlar

	Tip I (distal)	Tip II (proksimal)	Tip IV
Temel bozukluk	Distal tübülde H ⁺ sekresyonu bozukluğu	Proksimal tübülde HCO ₃ geri emilim bozukluğu	Aldosteron yetmezliği veya etkisizliği
Klinik	Nefrolitiazis kas-eklem problemleri	Kusma, gelişme geriliği, kemik problemleri	Kusma, hipotansiyon, halsizlik
İdrar pH'sı	>5.5	Asidozda <5.5	Değişebilir
Serum K⁺	Normal, Düşük	Normal, Düşük	Yüksek
Tedavide HCO₃	1-2 mEq/kg/gün	10-25 mEq/kg/gün	1-2 mEq/kg/gün
Plazma HCO₃	<10 mEq/L	14-20 mEq/L	>15 mEq/L
Komplikasyon	Nefrokalsinozis Böbrek taşı	Osteomalazi Raşitizm	Hiperkalemi

Proksimal renal tübüler asidoz: Bu tür renal tübüler asidozda esas defekt proksimal tübülde ultrafiltrattaki HCO₃'ın pratik olarak tamamını geri emen mekanizmaların yetersizliğidir. Böylece idrarla çok miktarda HCO₃ kaybedilir, metabolik bir asidoz gelişir. İdiyopatik olabildiği gibi sistinozis, Wilson hastalığı, galaktozemi, multipl myeloma, hipokalsemi, rikets, kurşun ve kadmiyum zehirlenmeleri, amiloidoz ve Sjögren sendromu gibi klinik durumlara eşlik edebilir. Tedavisi için verilen bikarbonatın da kaybı nedeni ile asidozun tedavisinde büyük miktarlarda alkali maddenin hastaya verilmesi gerekir, dolayısı ile tedavisi distal RTA'dan daha zordur. Tedavide alkali replasmanı kullanılır. Plazma potasyum düzeyleri takip edilerek mevcut potasyum açığını kapatmak üzere verilen alkali tedavisinin bir kısmı potasyum sitrat gibi potasyum kapsayan alkali tuzlarla yapılır. Gerekli alkali dozu kilogram başına günde 10-25 meq kadardır.

Tip IV renal tübüler asidoz: Aldosteron yetmezliği veya aldosterona periferik direnç durumlarında görülen metabolik asidozdur. Özellikle diyabetiklerde sık görülür. Aldosteronun distal H⁺ ve K⁺ sekresyonu yapıcı etkisi ortadan kalkmıştır. NH₄⁺ sekresyonu da bozulmuştur. Bu nedenle normalde negatif bir değere sahip olması gereken "idrar anyon açıklığı" pozitifleşir. İdrar anyon açıklığının

hesaplanmasında idrar $[(Na^+)+(K^+)]-[Cl^-]$ formülü kullanılır. İdrarda mevcut katyonların önemli bir kısmı ölçülemeyen NH_4^+ olduğundan normalde Cl^- miktarı Na^+ ve K^+ miktarları toplamını aşar. Ancak NH_4^+ sekresyonunun bozulduğu Tip IV ve Tip I renal tübüler asidozlarda bu iki katyonun değerleri toplamı Cl^- değerini aşacaktır. Bu hesaplama renal tübüler asidoz tanısının desteklenmesinde faydalı bir kriterdir. Söz konusu sekresyon bozuklukları bu tür renal tübüler asidozlarda hafif bir metabolik asidoz yanında yaşamı tehdit edebilecek boyutlarda bir hiperkaleminin ortaya çıkmasına yol açar. Tedavide mineralokortikoid aktivitesi güçlü bir steroid olan fludrokortizon preparatları kullanılır. Hiperkaleminin tedavisi için diyet ve potasyum kaybettirici Henle kulpunu etkileyen diüretikler kullanılabilir.

B.Yükselmiş anyon açıklıklı metabolik asidoz

Rutinde kullanılan laboratuvar teknikleri ile ölçülemeyen asit maddelerin arttığı metabolik asidozlardır. Normalde vücut sıvılarında anyonların ve katyonların miktarının eşit olması gerektiğinden, serum Na^+ değerinden HCO_3^- , Cl^- iyonlarının miktarları toplamı çıkarılırsa fark anyonik karakterde, ölçülemeyen maddelerin miktarını verir. Normalde proteinlerden kaynaklanan fark 8-16 mEq kadardır. Aşağıdaki durumlarda fark 16 mEq'dan fazladır ve bu tip metabolik asidozlara yüksek anyon açıklıklı metabolik asidozlar denilir.

Laktik asidoz: Doku oksijenlenmesinin bozulduğu şok, kardiyak arrest, doku nekrozu, malign hastalık, siyanür, karbonmonoksit zehirlenmeleri gibi durumlarda ortaya çıkar. Oksijen yokluğu nedeni ile hücrelerde pirüvat kullanımı bozulmuş, laktik asit üretimi artmıştır. Tedavisi altta yatan nedeni bularak ortadan kaldırmaktır. Bikarbonat replasmanı yapılırsa verilen HCO_3^- , vücut sıvılarında, özellikle periferik dokularda H^+ iyonları ile birleşerek CO_2 yapımını artırır, bu durum asidozun özellikle hücre düzeyinde daha da ağırlaşmasına yol açabilir. Arteriyel kanda kan gazları ve pH tayini yapıldığında pulmoner dolaşım sonrası artmış olan CO_2 dolaşımından uzaklaşmış olduğu için söz konusu asidoz ağırlaşması belirgin olmamakla birlikte eğer ölçümler sağ atriumdan alınan kan örneklerinden yapılırsa bu durum daha iyi görülebilir. Hücre içi düzeyde CO_2 artışına neden olmayan ve alkali replasmanı sağlayacak maddelerin klinik kullanıma girmeleri beklenmektedir. Sonuç olarak laktik asidozda standart metotlarla bikarbonat replasmanı kan pH'sı 7.10'un altına düşene kadar yapılmaz, pH 7.20'ye ulaştığında ise başlanmış olan tedavi kesilir.

Ketoasidoz: Normal şartlar altında karaciğerde trigliseridler veya asetoasetik asit ve beta-hidroksibütirik asit gibi ketoasitlere dönüşmesi gereken serbest yağ asitlerinin metabolizmaya giren miktarlarının aşırı artması veya dönüşümün özellikle trigliseridler yerine ketoasitlere yönelmesi durumlarında ortaya çıkar.

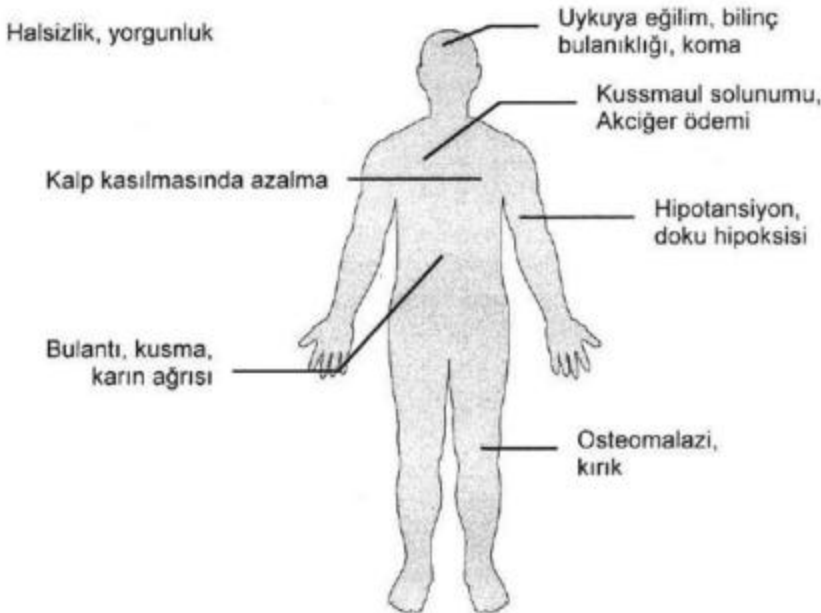
İnsülin yokluğu veya etkisizliği (diyabetes mellitus), glukagon fazlalığı, aşırı açlık, kronik-ağır alkolizm durumlarında görülür. Tedavisi nedene yöneliktir. Ağır olgularda alkali tedavisi açısından laktik asidoza benzer prensipler geçerlidir.

Böbrek yetmezliği: Kronik veya akut böbrek yetmezliklerinde sülfatlar, fosfatlar, ürat, hippürat ve diğer endojen organik asitlerin birikimi sonucu ortaya çıkar. Nedene yönelik tedavi yanında alkali replasmanı da kullanılabilir.

İlaç intoksikasyonları: Salisilatlar, ekzojen amonyum klorür, lysine, arginine gibi asit özellikli amino asitlerin (amino asit solüsyonları) tedavi maksatlı kullanımlarında veya intoksikasyonlarında görülür. Ayrıca metanol, formaldehit, etilen glikol, toluen, paraldehit zehirlenmelerinde açığa çıkan asit karakterli maddeler de yüksek anyon açıklıklı metabolik asidoz oluşumuna yol açarlar. Bu asit maddeler metanol ve formaldehite format, etilen glikolde (antifriz intoksikasyonu) glikolat ve okzalat, toluende hippürattır.

KLİNİK BULGULAR

Karın ağrısı, bulantı, kusma, sık ve derin solunum (Kussmaul solunumu), miyokard kontraktilitesinde azalma, hipotansiyon, pulmoner ödem, doku hipoksisi klinik tabloyu oluşturur (Şekil 1).



Şekil 1. Metabolik asidozda belirti ve bulgular

Asidozun sinir sistemi semptomları halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, bilinç bulanıklığı ve komadır. Asidoz glomerüler filtrasyon değerinde azalmaya yol açabilir. Kronik asidozu olan hastalarda kemik hastalığı (osteomalazi, kırıklar) görülebilir.

TEDAVİ

Tedavide mümkünse öncelikle nedenin ortadan kaldırılmasına çalışılır. Eğer plazma bikarbonatı 15 mEq/L'nin altına inmemiş ise ve bozukluğun nedeni kontrol edilebilir nitelikte ise alkali replasmanına başvurmak gerekli değildir. Eğer plazma bikarbonatı 10 mEq/L'nin altına inmiş ise bikarbonat açığı hesaplanır ve bu açığın yarısı 12 saat içinde ekzojen alkali tedavisi ile kapatılır. Bikarbonat açığını hesaplamak için önce vücut ağırlığı 0.4-0.5 ile çarpılır, vücudun sıvı volümü hesaplanır, bulunan değer her litredeki bikarbonat açığı ile çarpılır. Örneğin plazma bikarbonatı 9 mEq/L ise, ulaşılmak istenen plazma bikarbonat konsantrasyonu 18 ise, litredeki açık 9 mEq'dır. 60 kg'lık bir insanda sıvı volümü $0.4 \times 60 = 24$, $9 \times 24 = 216$ mEq, bu değer yarısı, 108 mEq'lık bir bikarbonat replasmanı 12 saatlik bir sürede uygulanmak üzere planlanır. Verilen bikarbonatın sodyum içeriği nedeni ile su ve sodyum tutulumuna neden olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca asidozun düzeltilmesi hücre dışındaki K^+ iyonlarının hücre içine girmesine yol açacağı için hipokalemi riski mevcuttur. Bikarbonat tedavisinin diğer yan etkileri metabolik alkaloz, iyonize kalsiyumda azalma, respiratuar asidoz, hiperkapni, doku hipoksisi ve paradoksal beyin omurilik sıvısı asidozudur.

Olgu Örnekleri

Örnek 1. Renal tübüler asidozlu hasta

pH	7.19	Na	143 mEq/L
pCO ₂	33 mmHg	K	2.7 mEq/L
HCO ₃	14 mEq/L	Cl	120 mEq/L
İdrar pH	6.5		

1. pH düşüktür= asidoz vardır.

2. Bikarbonat veya pCO₂ düşüktür, bu değişiklik düşük pH'yı izah eder. Öyleyse hastada metabolik asidoz vardır ve baskın bozukluktur.

3. Beklenen pCO₂=(14x1.5)+ 8±2=29±2 (Tablo 4)

4. Beklenen pCO₂ 27-31 mm Hg, ölçülen pCO₂ 33 mm Hg

Hastada metabolik asidoz yanında hafif bir solunumsal asidoz da mevcuttur.

5. Anyon açıklığı=(Na)-(HCO₃ + Cl)=(143)-(13+120)=10 mEq, mevcut metabolik asidoz yüksek anyon açıklıklı değildir. Hipokalemi, yüksek idrar pH'sı

gibi klinik özellikler göz önüne alınarak hastaya renal tübüler asidoz tanısı koyulmuştur.

Örnek 2. Diyabetik ketoasidozlu hasta

Kan şekeri	450 mg/dl	Na	131 mEq/L
pH	7.2	K	4.7 mEq/L
pCO ₂	12.3 mm Hg	Cl	95 mEq/L
HCO ₃	8.3 mEq/L		

1. pH düşüktür, asidoz vardır

2. HCO₃ düşüktür, bu düşüklük pH değişikliğini izah edeceğinden primer bozukluk metabolik asidozdur.

3. Beklenen pCO₂ = (8.3 x 1.5) + 8 ± 2 = 12.4 + 8 ± 2 = 20.4 ± 2

4. Beklenen pCO₂ 18.4-22.4 mm Hg arası, ölçülen pCO₂ 12.3 mm Hg

Hastada metabolik asidoza ek olarak solunumsal alkaloz mevcut.

5. Anyon açıklığı = 131 - (95 + 8.3) = 27.7, hastadaki metabolik asidoz yüksek anyon açıklıklıdır. Hastanın diyabetik olması, yüksek kan şekeri, ketonüri gibi yan bulgulara dayanarak hastaya diyabetik ketoasidoza bağlı metabolik asidoz tanısı koyulmuştur.

SOLUNUMSAL ALKALOZ

Plazma HCO₃ ve H⁺ düzeyi düşmüş, pH yükselmiştir. Hastane ortamında en sık görülen asit-baz problemidir. Solunumu hızlandıran veya solunum derinliğini artıran durumlarda çok miktarda karbondioksit solunum yolu ile kaybedilir. pCO₂ ve pH düşer (Akut solunumsal alkaloz). Kompanzasyon mekanizması olarak böbrekler bikarbonat atımını artırır, bikarbonat miktarı da düşürülerek HCO₃/H⁺ dengesi dolayısı ile pH normale getirilmeye çalışılır. Ancak solunumun hızlı olması durumu devam ettiginden pCO₂ düşük olmaya devam edecektir (Kronik solunumsal alkaloz) (Tablo 7). Klinikte santral sinir sistemi bozuklukları, pulmoner hastalıklar ve metabolik nedenlere bağlı olarak görülen bir asit-baz denge bozukluğudur. Sıklıkla görüldüğü durumlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

Konfüzyon, paresteziler, başdönmesi, kas krampları, senkop görülebilir. Taşikardi, angina pectoris, nonspesifik EKG değişiklikleri, ventriküler aritmiler tabloya eşlik edebilir. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar olabilir. İyonize kalsiyumun azalması ve hipokapniye bağlı hipofosfatemi gibi laboratuvar bulguları tespit edilebilir.

Tablo 7. Solunumsal alkaloz

	Normal	Solunumsal alkaloz	Kompanzasyon
HCO ₃	24 mEq/L	24 mEq/L	20 mEq/L
pCO ₂	40 mm Hg	20 mm Hg	20 mm Hg
pH	7.40	7.55	7.50

Kompanzasyonun hesaplanması

$$\text{Beklenen HCO}_3 \text{ düşmesi} = \frac{(40 - \text{pCO}_2)}{10} \times 4$$

Komplike bozuklukların tanımlanması:

Beklenen HCO₃ > Ölçülen HCO₃: Solunumsal alkaloz + metabolik asidoz

Beklenen HCO₃ < Ölçülen HCO₃: Solunumsal alkaloz + metabolik alkaloz

TEDAVİ

Esas olarak altta yatan neden bulunmalı ve mümkünse tedavi edilmelidir. Ağrı varsa analjeziklerin uygulanması tedaviyi sağlayabilir. Hipoksemi varsa oksijenizasyonun sağlanması gerekir. Özellikle hastanın sedatize edilmesi, anestezi uygulanması, kürarize edilerek mekanik ventilasyona geçilmesi gibi tedavilerin uygulanmasını gerektirecek kadar ağır bir tablo söz konusu ise oksijenizasyonun takibi önem kazanır.

METABOLİK ALKALOZ

Plazma bikarbonatı ve pH'sı artmıştır. Azalmış olan plazma H⁺ konsantrasyonunu artırmak için solunumun yavaşlaması ve pCO₂'nin artması şeklinde bir kompanzasyon mekanizması bu tür alkalozlara eşlik eder (Tablo 9). Serum bikarbonat düzeyindeki her 1 mEq/L'lik artış anyon açığını 0.3-0.5 mEq/L artırır.

Metabolik alkaloz başlıca üç ana mekanizma ile ortaya çıkar; hidrojen iyonu kaybı, bikarbonat birikimi veya volüm kaybı. H⁺ iyonu kaybı Tablo 10'da da görüldüğü gibi gastrointestinal, renal veya H⁺ iyonlarının hücre içi ortama geçmeleri yolu ile olabilir. Metabolik alkaloz bir diğer sınıflamaya göre klorüre cevap veren ve klorüre dirençli olarak iki ana gruba ayrılabilir. Midede hidroklorik asitin karbonik asit kullanılarak sentezi sırasında oluşturulan her H⁺ iyonu için bir bikarbonat iyonu intravasküler sıvıya geçer ve oluşturulan HCl, duodenumdan

geçerken refleks bir yolla pankreas salgısını uyardığından, alkali nitelikte bu salgı ile tekrar gastrointestinal kanala döner ve nötralizasyonu sağlar.

Tablo 8. Solunumsal alkaloz nedenleri

A.Santral Sinir Sistemi Bozuklukları

- 1.Anksiyete
- 2.Konversiyon reaksiyonu
- 3.Serebrovasküler olaylar
- 4.Santral sinir sistemi travmaları
- 5.Santral sinir sistemi infeksiyonları
- 6.Beyin tümörleri
- 7.Pons tümörleri

B.Solunum Sistemi Bozuklukları

- 1.Pulmoner emboli
- 2.Akciğer fibrozisi
- 3.Pnömoni
- 4.Ağır olmayan pulmoner ödem

C.Metabolik ve Diğer Nedenler

- 1.Ağrı
 - 2.Ateş
 - 3.Salisilat intoksikasyonu
 - 4.Nikotin
 - 5.Tiroid hormonları
 - 6.Katekolaminler
 - 7.Aminofilin
 - 8.Gram negatif sepsis
 - 9.Karaciğer koması
 - 10.Gebelik
 - 11.Yüksek rakımda yaşama
 - 12.Sıcak çarpması
 - 13.Hiponatremi
 - 14.Anemi
 - 15.Hipotansiyon
 - 16.Yeni tedavi edilmiş metabolik asidozlar
 - 17.Gönüllü hiperventilasyon
 - 18.Menstrüel siklusun luteal fazı
-

Ancak nazogastrik aspirasyon gibi duodenuma geçişin engellendiği durumlarda pankreatik sekresyon uyarılmadığından bikarbonat iyonları birikerek metabolik alkaloz ortaya çıkar. Diüretik kullanımı durumunda toplayıcı kanallara aşırı miktarda Na^+ 'un ulaşması Na^+-H^+ ve Na^+-K^+ değişim pompalarını uyararak hidrojen iyon kaybına neden olur. Volüm kaybı durumlarında ise eğer kaybedilen sıvı, aşırı diüretik kullanımı veya kistik fibrozisteki ter kaybında olduğu gibi, klorürden zengin ise, bikarbonat kaybedilmediği için gerçek miktarında artış olmamasına rağmen HCl miktarındaki artış nedeni ile oransal olarak artar ve

metabolik alkaloz ortaya çıkar. Bu gibi HCl kaybı nedeni ile bikarbonatın oransal artışına bağlı metabolik alkalozlar sadece eksilen klorürün (genellikle NaCl olarak) yerine koyulması ile tedavi edilebilirler. Bu gibi metabolik alkalozlara **"klorür tedavisine cevap veren metabolik alkalozlar"** denilir. Mineralokortikoid fazlalığı, Bartter sendromu ve ciddi K⁺ eksikliği gibi volüm eksikliği ile klorür kaybının beraberce söz konusu olmadığı, daha çok H⁺ iyonu sekresyonunun aşırı derecede arttığı metabolik alkalozlar ise klorür tedavisine cevap vermediklerinden **"klorür tedavisine cevap vermeyen metabolik alkalozlar"** adını alırlar.

Tablo 9. Metabolik alkaloz

	Normal	Solunumsal alkaloz	Kompanzasyon
HCO ₃	24 mEq/L	35 mEq/L	35 mEq/L
pCO ₂	40 mm Hg	40 mm Hg	45 mm Hg
pH	7.4	7.6	7.55

Beklenen pCO₂ = (0.9 x HCO₃) + 9±2

Komplike bozuklukların tanımlanması

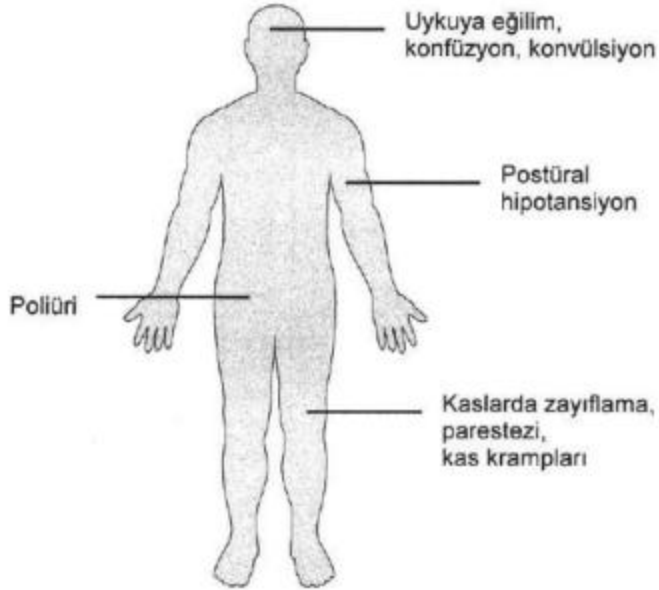
Ölçülen pCO₂ < beklenen pCO₂ = Metabolik alkaloz + solunumsal alkaloz
 Ölçülen pCO₂ > beklenen pCO₂ = Metabolik alkaloz + solunumsal asidoz

KLİNİK BULGULAR

Klinikte metabolik alkaloz musküler zayıflık, paresteziler, poliüri, polidipsi, kas krampları, postural hipotansiyon gibi nonspesifik bulgu ve belirtilerle kendini gösterebilir (Şekil 2). Metabolik alkalozun yol açtığı sinir sistemi semptomları uykuya eğilim, konfüzyon ve konvülsiyonlara yatkınlıktır.

TEDAVİ

Metabolik alkalozun nedeni diğer asit-baz problemlerinin çoğunda da olduğu gibi genellikle öyküden anlaşılabilir. İlaçlar ve kan ürünlerinde bulunan bikarbonata dönüşen maddelerin (sitrata, asetat, laktat gibi) aşırı kullanımı durumunda bunların kullanımını mümkünse durdurulmalıdır.



Şekil 2. Metabolik alkalozda belirti ve bulgular

Diüretik kullanımının bazı hastalarda zayıflama veya psikolojik bir bağımlılık nedeni ile gizlenebileceği mutlaka hatırlanmalıdır. Aşırı kullanılan meyan kökünün mineralokortikoid etkisi nedeni ile metabolik alkaloz sebebi olabileceği de bilinmelidir. Eğer idrar Cl^- konsantrasyonu, yakın zamanda diüretik kullanılmamış bir hastada 10 mEq/L 'nin altında ise klorüre cevap veren bir metabolik alkaloz söz konusudur ve hastaya NaCl veya KCl 'ün parenteral veya volüm eksikliği kritik değilse oral yoldan, idrar pH'sı 7.5 'un üzerine çıkana kadar verilmesi yeterli olacaktır. Yakın zamanda diüretik kullanılmış ise idrar elektrolit sonuçları değişmiş, özellikle Na^+ ve Cl^- iyon konsantrasyonu artmış olacağından bu ayırım kriteri işe yaramayacağından tanıda hastanın kliniği ve öyküsü ile yetinilmek durumunda kalınır. Kusma ve nazogastrik aspirasyonda H_2 reseptör blokörleri gastrik asit sekresyonunu azalttıklarından tedavide yardımcıdırlar. Dirençli olgularda intravenöz HCl verilmesi nadiren de olsa gerekebilir.

Tablo 10. Metabolik alkaloz nedenleri**Hidrojen iyonlarının kaybı****A. Gastrointestinal yolla kayıp**

1. Kusma
2. Nazogastrik aspirasyon
3. Antiasitlerin aşırı kullanımı
4. Villöz adenoma

B. Renal yolla kayıp

1. Diüretikler (idrarda Cl >10 mEq/L)
2. Aşırı mineralokortikoid etkisi
3. Hiperkapni sonrası (idrarda HCl artar)
4. Klorür alımının yetersizliği
5. Yüksek doz karbenisilin ve penisilin türevlerinin kullanımı
6. Hiperkalsemi

C. H⁺ iyonlarının hücre içi ortama geçmesi

1. Hipokalemi

Bikarbonat birikimi

- A. Büyük miktarda kan transfüzyonu (sitrata bağlı)
- B. Bikarbonat replasmanı
- C. Süt-alkali sendromu (absorbe edilebilir antiasitler)

Volüm kaybı alkalozu (Klorürden zengin sıvı kaybı)

- A. Diüretikler
- B. Aklorhidrik hastalarda gastrik yolla kayıp

SOLUNUMSAL ASİDOZ

Hipoventilasyona bağlı karbondioksit birikimi sonucu kan pH'sı düşmüş ve pCO₂ 46 mm Hg'nın üzerine yükselmiştir (Tablo 11). Medüller solunum merkezinin inhibe olması, solunum yollarında obstrüksiyon, solunum kaslarını ilgilendiren hastalıklar, pulmoner kapiller yatakta gaz alışverişinin engellenmesi veya dokularda oluşan karbondioksitin uzaklaştırılmaması gibi durumlarda görülen bir asit-baz metabolizması bozukluğudur (Tablo 12). Kronik hiperkapni durumlarında zamanla solunum merkezinin CO₂'e olan hassasiyeti azalır ve çoğu kez hiperkapniye eşlik eden hipoksemi, solunum merkezini stimüle eden başlıca faktör haline gelir.

Tablo 11. Solunumsal asidoz

	Normal	Solunumsal alkaloz	Kompanzasyon
HCO ₃	24 mEq/L	24 mEq/L	38 mEq/L
pCO ₂	40 mm Hg	90 mm Hg	90 mm Hg
pH	7.40	7.04	7.32

$$\text{Beklenen HCO}_3 \text{ yükselişi} = \frac{(40 - \text{pCO}_2)}{10} \times 2.5$$

Komplike bozuklukların tanımlanması

Beklenen HCO₃ > Ölçülen HCO₃ = Solunumsal asidoz + metabolik asidoz
 Beklenen HCO₃ < Ölçülen HCO₃ = Solunumsal asidoz + metabolik alkaloz

KLİNİK BULGULAR

Dispne, mental konfüzyon, görme bulanıklığı, anksiyete, huzursuzluk, titreme, uykuya eğilim (karbondioksit narkozu), baş ağrıları, artmış karbondioksit miktarına bağlı serebral vazodilatasyon nedeni ile ortaya çıkan kafa içi basınç artması belirtileri sık olarak görülür. Beyin omurilik sıvısı basıncı artmış olarak tespit edilebilir. Taşikardi, periferik vazodilatasyon, ventriküler aritmiler olaya eşlik edebilir.

TEDAVİ

Primer hastalığın tedavisi esastır. Mekanik problemlerin çözülmesi, sebebe yönelik ilaç tedavisi yanında hipokseminin engellenmesi için nazal oksijen kullanımı veya mekanik ventilatör yolu ile oksijen tedavisi gerekebilir. Mekanik ventilatör artan semptomatik hiperkapni, ilaç etkisine bağlı solunum merkezi depresyonu, ciddi hipoksemi durumlarında kullanılabilir. Kronik solunumsal asidozun oksijenle tedavisinden sonra oksijen kemoreseptör stimülasyonu azaldığından hiperkapni ağırlaşabilir bu nedenle oksijen tedavisinin dozu hastanın kan gazları sık sık kontrol edilerek dikkatle artırılmalıdır. Genellikle tedavide hastanın akut atak öncesi pCO₂ düzeyine erişmenin hedeflenmesi yeterli olur. Alkali tedavisinin tedavideki yeri tartışmalıdır, genellikle uygulanması durumunda asidozun azalması kemoreseptör stimülasyonunu azaltacağından hipoksemi ve hiperkapniyi artırır ve bu nedenle kullanılması arzu edilmez.

Tablo 12. Solunumsal asidoz nedenleri**A.Obstrüksiyon**

- 1.Bronkospazm
- 2.Bronş stenozu
- 3.Kronik bronşit
- 4.Amfizem
- 5.Akciğerlere ve hava yollarına sıvı aspirasyonu
- 6.Laringospazm

B.Solunum merkezinin inhibisyonu

- 1.Barbitüratlar, alkol, opiatlar, benzodiazepinler...
- 2.Kafa travmaları
- 3.Epidural hematomlar
- 4.Subdural hematomlar
- 5.Primer veya metastatik tümörlerin solunum merkezini invazyonu
- 6.Meningit, beyin apseleri
- 7.Serebral enfarktüs, subaraknoid kanamalar

C.Mekanik-strüktürel bozukluklar

- 1.Pnömotoraks
- 2.Hemotoraks
- 3.Asit
- 4.Obesite
- 5.Kosta kırıkları
- 6.Erişkin solunumsal distress sendromu
- 7.Pnömoniler

D.Mekanik-nöromusküler bozukluklar

- 1.Periyodik paralizi
- 2.Primer musküler hastalıklar
- 3.Hipokalemi
- 4.Hipofosfatemi
- 5.Miyastenia gravis
- 6.Guillain Barré hastalığı
- 7.Kürar, süksinil kolin, aminoglikozidler, fosforlu insektisidler
- 8.Botulizm, tetanus

E.Solunum merkezinin afferent stimülasyonunun azalması

- 1.Uyku apnesi

F.Dokulardan karbondioksit uzaklaştırılmasının azalması

- 1.Kardiyak arrest
- 2.Kardiyojenik şok

KAYNAKLAR

- 1.Emmett M, Narins R. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. Medicine 1980; 59:161-187.
- 2.Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Inc., New York, 1994.
- 3.Goldstein MB, Bear R, Richardson RMA, Mardsen PA, Halperin ML.The urine anion gap: A clinically useful index of ammonium excretion. The American Journal of the Medical Sciences 1986; 292:198-202.
- 4.Morganroth ML. Six steps to acid-base analysis: Clinical applications. J Crit Illness 1980; 5:460-469.

5. Cogan MG. Fluid and Electrolytes. Physiology and Pathophysiology. Appleton and Lange, New Jersey, 1991.
6. Schrier RW. Manual of Nephrology. Little, Brown and Company, Boston, 1990.

KONU 6A

HİPERTANSİYON: TEMEL BİLGİLER

Tekin AKPOLAT, Melda DİLEK

Hipertansiyon çok yaygın, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Hastaların azımsanmayacak bir kısmının kan basıncı yüksekliğinin farkında olmaması hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Tuz tüketiminin fazla olduğu toplumlarda kan basıncı yüksekliği daha sıktır. 2003 yapılmış olan PatenT çalışmasına göre ülkemizde yaklaşık 15 milyon hipertansiyon hastası vardır. Bu 15 milyon hastanın sadece % 40'ı hipertansiyon hastalığının farkındadır, % 31'i tedavi almaktadır ve sadece % 8'inin (15 milyonun sadece 1.2 milyonun) kan basıncı yüksekliği kontrol altındadır. 1999-2000 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 70'inin kan basıncı yüksekliği farkında olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların % 59'u tedavi almaktadır ve sadece % 34'ünün kan basıncı yüksekliği kontrol altındadır.

TANIM VE SINIFLANDIRMA

Hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırması ülke, grup ve zamana göre değişiklik göstermektedir. 2003 yılında Birleşik Ulusal Komite'nin (Joint National Committee, JNC) 7. raporunda erişkinler için kabul edilen hipertansiyon tanımı ve sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu sınıflandırma 1993 ve 1997 yılında yayınlanan 5. ve 6. raporlardan farklıdır. Normal tanımı değiştirilmiştir, optimal ve yüksek normal kavramları kullanılmamıştır, hipertansiyon öncesi kavramı ortaya atılmıştır ve hipertansiyon Evre 1-2 olmak üzere sadece 2 evreye ayrılmıştır. Bu komite diyastolik kan basıncı değeri olarak Korotkoff'un 5. sesinin kullanılmasını önermektedir. Hipertansiyon öncesi dönem kan basıncını düşürerek hipertansiyonu önlemek için artmış eğitim ihtiyacını işaret eder.

Tablo 1. Kan basıncı tanım ve sınıflandırması (18 yaşından büyükler için JNC'nin 7. raporu)

Kategori	Sistolik, mmHg		Diyastolik, mmHg
Normal	<120	ve	<80
Hipertansiyon öncesi	120-139	veya	80-89
Hipertansiyon			
• Evre 1	140-159	veya	90-99
• Evre 2	≥160	veya	≥100

Bir hastada sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri iki ayrı gruba ait ise yüksek olan grup kabul edilmelidir. Örneğin kan basıncı 190/94 mm Hg ise Evre 2 hipertansiyondan bahsedilir. Hastada hipertansiyonun evresini belirtirken tek ölçüme göre karar verilmemeli ve en az 2 ölçümün ortalaması alınmalıdır. Sadece hipertansiyonun evresi belirtilmemeli, hastada mevcut olan hedef organ hasarı ve risk faktörleri de kaydedilmelidir. Örneğin kan basıncı 190/94 mm Hg ölçülen, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi ve diyabetes mellitusu olan bir hasta Evre 2, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi ve diyabetes mellitus olarak kaydedilmelidir. Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporunda hipertansiyon olarak kabul edilen 140/90 mm Hg sınırları hastane ölçümleri için geçerlidir. Ev ölçümleri için hipertansiyon sınırı 135/85 mm Hg'dir, 24 saatlik kan basıncı takibinde ise sınır 125/80 mm Hg'dir. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin 2003 yılında yayınladığı kılavuzda hipertansiyon sınıflandırması biraz daha farklıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Kan basıncı tanım ve sınıflandırması (Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)

Kategori	Sistolik, mmHg		Diyastolik, mmHg
Optimal	<120		<80
Normal	120-129		80-84
Yüksek normal	130-139		85-89
Hipertansiyon			
• Evre 1 (hafif)	140-159		90-99
• Evre 2 (orta)	160-179		100-109
• Evre 3 (şiddetli)	≥180		≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140		<90

Hipertansiyon pratiğinde sık kullanılan iki deyim de malign (kötü huylu) ve hızlanmış (accelerated) hipertansiyondur. Hızlanmış hipertansiyon papil ödemi veya medikal acil durum olmadan ilerleyen böbrek yetmezliği veya göz dibi

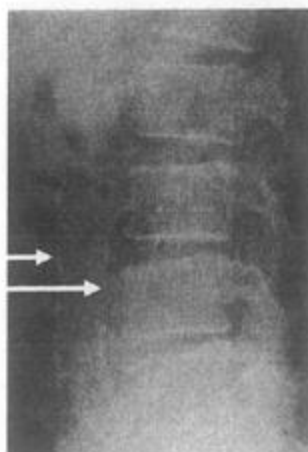
kanamaları gibi hedef organ hasarının olmasıdır. Malign hipertansiyon ise hipertansiyon ile ilişkili papil ödemi, akciğer ödemi, ensefalopati, bayılma ve hipertansiyona bağlı angina gibi durumların varlığı olarak tanımlanır.

BELİRTİLER/HEDEF ORGAN HASARI

Hastaların önemli bir kısmında hiçbir belirti ve bulgu yoktur, hipertansiyonun tek bulgusu kan basıncının yüksek ölçülmesidir. Birçok hasta kan basıncı yükseldiği zaman baş ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, halsizlik, bulantı, kusma, baş dönmesi... hissedebilir ama hastaların önemli bir kısmında hiçbir belirti olmayabilir. Uzun süreli ve kontrol edilmemiş hipertansiyon hedef organlarda hasara yol açarak belirtilere yol açabilir. Hipertansiyonun hedef organlarda oluşturduğu hasar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Hipertansiyonun hasar oluşturduğu hedef organlar kalp, beyin, böbrek, retina ve damarlardır (Tablo 3) (Şekil 1-3).

Tablo 3. Hipertansiyonda hedef organ hasarı

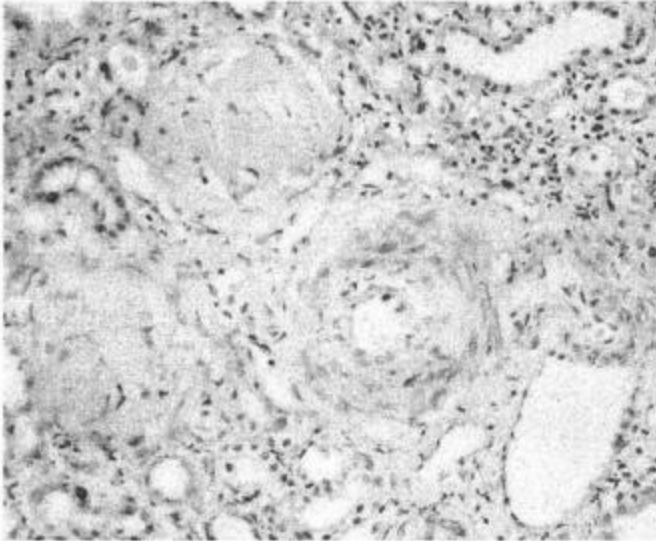
Sistem	Belirti
Kalp	Koroner arter hastalığı, EKG'de sol ventrikül yüklenmesi, Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve hipertrofisi, kalp yetmezliği
Beyin	Baş ağrısı, bulantı, kusma, geçici iskemik atak, inme (stroke), ensefalopati
Damar	Anevrizma, claudication (topallama), tıkanma
Böbrek	Böbrek yetmezliği, mikroalbüminüri, proteinüri
Retina	Tablo 4'e bakınız



Şekil 1. Abdominal aortada yaygın kalsifikasyon, atheroskleroz (Yan lomber grafi)

Hipertansiyonun erken döneminde böbrek kan akımında azalma olmasına karşın filtrasyon fraksiyonu artar, böylece glomerüler filtrasyon değerinde değişiklik gözlenmez. Hipertansif hastalarda mikroalbüminüri ve proteinüri de olabilir. Mikroalbüminüri bu hastalarda prognostik öneme sahiptir. Proteinüri genellikle günde 1 gramın altındadır ancak malign nefrosklerozda nefrotik sınırlara ulaşabilir. Hipertansiyonun böbrekte oluşturduğu yapısal değişiklikler iki gruba ayrılarak incelenebilir: benign ve malign arteriyoller nefroskleroz. Benign arteriyoller nefrosklerozda görülen vasküler değişiklikler tüm vasküler sistemde hipertansiyonun yol açtığı değişikliklerin bir parçasıdır ve hipertansiyonun süre ve şiddetine bağlıdır; tipik lezyon her büyüklükteki damar duvarındaki kalınlaşmadır. Malign arteriyoller nefrosklerozda ise histopatolojik bulgular intimal proliferasyon ve fibrinoid nekrozdur. Hipertansif hastalarda saptanan bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin bir kısmının hipertansiyonun sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu konusu halen tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık % 27'sinde nedenin hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon ülkemizde de sık son dönem böbrek yetmezliği nedenlerinden birisidir. Türkiye'de Türk Nefroloji verilerine göre son dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık % 25'i hipertansiyona bağlıdır.

Malign hipertansiyon ayrıca hemolitik anemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile karakterize mikroanjyopatik hemolitik anemiye de neden olabilir.



Şekil 2. Arteriyolde soğan zarı görünümü, malign hipertansiyon (H&Ex200)



Şekil 3. Sağ parietal lobda 3 cm çapında, hipodens akut hematom ve kitle etkisi (Bilgisayarlı beyin tomografisi)

Hipertansif hastalarda hematüri ve proteinürinin olması hipertansif nefroskleroz ve primer renal parankimal hastalık ayırıcı tanısında zorluklara neden olmaktadır. Bu konuda hekime yardımcı olabilecek bilgiler Tablo 5'te özetlenmiştir. Hipertansif nefroskleroz tanısı oldukça zordur, çünkü nefrosklerozun mu hipertansiyonun mu önce olduğu tartışma konusudur. Zucchelli ve Zuccala'nın kullandıkları tanı kriterleri ise Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu tanı kriterleri bile bu sorunu çözmekte yeterli değildir ve bu tanı kriterlerine göre doğru hipertansif nefroskleroz tanısı yaklaşık % 40'tır.

Tablo 4. Hipertansif retinopati sınıflandırması (Keith-Wegener)

Evre	Fundoskopik inceleme bulgusu
I	Arteriyolde daralma, ışık reflexinde artma
II	Arteriyolde belirgin daralma, arter-ven arasında çaprazlaşma (Gunn belirtisi)
III	Mum alevi şeklinde kanama, atılmış pamuk tarzında eksüda
IV	Papil ödemi

Tablo 5. Hipertansif nefroskleroz-primer renal parankimal hastalık ayırıcı tanısında hipertansif nefroskleroz lehine olan bulgular

- Pozitif aile öyküsü
- Hipertansiyonun başlangıç yaşının 25-45 olması
- Uzun süreli veya çok şiddetli hipertansiyon
- Hipertansif retinopati varlığı
- Hipertansif sol ventrikül hipertrofisi varlığı
- Hipertansiyonun proteinüriden önce ortaya çıkması
- Primer renal parankimal hastalık için bir neden saptanamaması
- Böbrek biyopsi bulguları; glomerüler iskemi ve fibrozisin arteriyel değişiklikler ile uyumlu olması

Tablo 6. Hipertansif nefroskleroz tanısını destekleyen bulgular

-
- 1.Uzun süreli, Evre I-II retinopatiye eşlik eden hipertansiyon
 - 2.Hipertansiyon dışında böbrek yetmezliği nedeni olmaması
 - 3.Serum kreatinin düzeyinin ≥ 1.8 mg/dl veya kreatinin klirensinin ≤ 40 ml/dakika olması, böbrek yetmezliğinin ilerleyici olması ve böbreklerin küçük olması
-

PATOGENEZ

Kan basıncının oluşumunda kalp debisi ve periferik damar direnci rol oynar; bu faktörleri etkileyen nedenler hipertansiyon oluşumuna yol açar. Günümüzde primer hipertansiyon patogenezinde tek faktörden ziyade birden fazla faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler genetik faktörler, böbrekten tuz atılım yetersizliği, renin-angiotensin sistemi, sempatik sinir sistemi, kalp atım hacmini arttıran faktörler, periferik damar direnci, vasküler hipertrofi, endotel kökenli faktörler ve insülin direnci/hiperinsülinizmdir. Bu faktörlerden muhtemelen en önemli ikisi genetik faktörler ve böbrekten tuz atılım yetersizliğidir.

NEDENLERİ

Hipertansiyonun nedeni % 90-95 hastada bilinmemektedir. Yüzde 5-10 hastada ise hipertansiyon başka bir hastalığa bağlıdır. Hipertansiyona yol açan hastalıkların önemli kısmı böbrek kaynaklıdır. Endokrin nedenler ise önemli diğer bir grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların önemli bir kısmının tedavi edilebilir nitelikte olması, hastalıkların tedavisi ile de hipertansiyonun kalıcı tedavisinin mümkün olması her hastanın sekonder hipertansiyon açısından değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Hangi durumlarda sekonder hipertansiyon düşünülmesi gerektiği Tablo 7'da özetlenmiştir. Başlıca sekonder hipertansiyon nedenleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sekonder hipertansiyon düşünülmesi gereken durumlar

-
- 1.Yaş, öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları sekonder hipertansiyon düşündürüyorsa: örneğin ataklar halinde gelen hipertansiyon feokromositomayı, hipopotasemi hiperaldosteronizmi düşündürmelidir
 - 2.Kan basıncı ilaçla tedaviye zor yanıt veriyorsa
 - 3.İyi kontrol edilmiş kan basıncı yüksekliği kontrolden çıkıp yükselmeye başlarsa
 - 4.Äni hedef organ hasarı ile birlikte olan hipertansiyon
 - 5.Yeni başlamış hipertansiyon
 - 6.Renovasküler hipertansiyon düşünülen durumlarda (Bakınız Konu 7)
 - 7.Kan basıncı $\geq 180/110$ mm Hg ise
-

HİPERTANSİF HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipertansiyon tanısı almış bir hasta değerlendirilirken 3 konuya dikkat edilmelidir.

1.Hipertansiyon yaratan sekonder bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır: Hastaların % 10'undan azında hipertansiyona yol açan, % 5'inden azında ise düzeltilebilecek bir hastalık saptanabilir.

2.Hedef organ hasarı ve eşlik eden diğer hastalıklar saptanmalıdır: Hem hastanın prognozunun belirlenmesinde hem de tedavi seçiminde yardımcı olur.

Tablo 8. Sekonder hipertansiyon nedenleri

1.Böbreğin parankimal hastalıkları

Glomerülonefrit, Piyelonefrit, Tümörler, Glomerüloskleroz, İnterstisiyel nefrit, Herediter nefrit, Radyasyon nefriti, Renal tüberküloz, Obstrüktif üropati, Polikistik böbrek hastalığı, Renal travma, Renin salgılayan tümör

2.Renovasküler hastalıklar

3.Endokrin nedenler

Feokromositoma, Hipotiroidi, Hipertiroidi, Hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, Akromegali, Primer hiperaldosteronizm, Yalancı hiperaldosteronizm, Konjenital adrenal hiperplazi, İnsülin direnci/hiperinsülinemi, Karsinoid sendrom, Şişmanlık

4.Nörojenik nedenler

Artmış stres, Psikojenik, Artmış kafa içi basıncı, Serebrovasküler olay, Ensefalit, Guillain-Barre sendromu, Omurilik lezyonları veya cerrahisi, Posterior fossa lezyonları

5.Diğer nedenler

Aort koarktasyonu, İlaçlar (Bakınız Tablo 9), Liddle sendromu, Gebelik zehirlenmesi, Alkol bağımlılığı, Sleep (uyku) apne sendromu, Porfria, Licorice (meyan kökü), Bilginturan sendromu

Tablo 9. Kan basıncını yükseltebilecek ilaçlar

Doğum kontrol hapları

Glukokortikoidler

Soğuk algınlığı ve burun damlası içindeki sempatomimetik aminler

Monoaminooksidaz inhibitörleri

Trisiklik antidepresanlar

Amfetamin

Kokain

Eritropoietin

Siklosporin

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

3. Diğer kardiyovasküler risk faktörleri incelenmelidir: Hipertansiyon kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran bir kardiyovasküler risk faktörüdür, bu nedenle diğer kardiyovasküler risk faktörleri incelenmeli ve mümkünse düzeltilmelidir. Hipertansif hastalarda hipertansiyon dışındaki kardiyovasküler risk faktörlerine de sık rastlanır ve bu kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite kesin olarak azaltılır. Tablo 10'da Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporunda belirtilen kardiyovasküler risk faktörleri özetlenmiştir. Glomerüler filtrasyon değerinde azalma ilk kez kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Tablo 10. Kardiyovasküler risk faktörleri

Hipertansiyon
Sigara içimi
Şişmanlık (Vücut kitle indeksi ≥ 30)
Fiziksel aktivite azlığı ve sedanter yaşam
Lipid metabolizması bozuklukları
Diyabetes mellitus
Mikroalbüminüri veya Glomerüler filtrasyon değeri < 60 ml/dakika
Yaş (erkeklerde > 55 yıl, kadınlarda > 65 yıl)
Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkek < 55 yıl veya kadın < 65 yıl)
Hedef organ hasarı

Hipertansif hastanın sağlıklı değerlendirmesi için iyi bir öykü, ayrıntılı bir fizik muayene ve yeterli laboratuvar incelemesi gerekir.

ÖYKÜ

Hipertansiyonun süresi, ölçülen en yüksek değer, daha önce kullandığı antihipertansif ilaçlar, varsa bu ilaçların etkinliği ve yan etkileri ile kan basıncını ölçtürme sıklığı sorulmalıdır. Antihipertansif ilaçlar dışındaki tüm ilaçlar da ayrıntılı bir şekilde sorulmalıdır. Kan basıncını yükseltebilecek bazı ilaçlar Tablo 9'da özetlenmiştir. Bu ilaçlar tedavinin başarısız olmasına da neden olabilir. Hastada koroner arter, böbrek veya serebrovasküler hastalık, lipid metabolizması bozukluğu, diyabetes mellitus ve gut hastalığı öyküsü ve bu hastalıklara ait belirtiler ve bulgular sorgulanmalıdır. Nefrit öyküsü, proteinüri, hematüri, noktüri, poliüri, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu, ödem, böbrek taşı, renal kolik ve renal travma öyküsü renal hipertansiyonu düşündürür. Sigara öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın kilo alımı, fizik aktivitesi, diyet alışkanlıkları, tuz alımı ve alkol tüketimi öyküsü ve hastanın kan basıncını etkileyebilecek psikososyal ve çevresel faktörler araştırılmalıdır. Sekonder hipertansiyona neden olabilecek hastalıklar gözden geçirilmelidir. Hastaların yaklaşık % 10'unda hipertansiyona neden olabilecek bir hastalık saptanabilir.

Ailede hipertansiyon, diyabetes mellitus, lipid metabolizması bozukluğu, polikistik böbrek hastalığı, başka bir böbrek hastalığı, erken koroner arter hastalığı ve inme (stroke) öyküsü sorgulanmalıdır.

FİZİK MUAYENE

Kan basıncı ölçümü kurallarına uygun yapılmalı ve ilk ölçümde hipertansiyon tanısından kaçınılmalıdır. Sağlıklı bir kan basıncı ölçümü yapılabilmesi için aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir:

1. Ölçüm yapan ve yapılan kişi rahat ve gevşemiş bir pozisyonda bulunmalıdır. Hastalar kan basıncı ölçümünden yarım saat önce egzersizden kaçınmalı, birşey yememeli, kafein almamalı ve sigara içmemelidir. Hasta en az 5 dakika istirahat etmelidir. Ayaklar yerle temas halinde rahat bir şekilde uzatılmalıdır.

2. Manşonun boyutları uygun olmalıdır. Manşonun içindeki kesenin boyutu kolun tamamını veya en az % 80'ini sarmalıdır. Manşonun içindeki kese kolu tam çevrelemediği takdirde kesenin merkezi doğrudan brakıyel arter üzerinde olmalıdır. Manşon küçük ise kan basıncı olduğundan yüksek ölçülür.

3. Aritmilerde sistolik ve diyastolik basınçların her birisi için ortalama 3 okuma yapılmalıdır. Sistolik kan basıncının olduğundan düşük ve diyastolik kan basıncını ise olduğundan yüksek okumamak için civa çok yavaş indirilmelidir.

4. Koldan tüm giysiler çıkarılmalıdır.

5. Basıncın ölçüldüğü kol, dördüncü interkostal aralığın sternum ile birleştiği yerde yatay olarak aynı düzlemde bulunmalıdır ve izometrik kasılmayı engellemek için sırt ve kol desteklenmelidir. Hasta sırtını bir yere dayamalıdır. Avuç gevşek bir pozisyonda bulunmalıdır (Şekil 4a).

6. Brakıyel arter elle palpe edilmeli (Şekil 4b) ve steteskop brakıyel arterin üzerine yerleştirilmelidir (Şekil 4c). Steteskop manşonun altına itilmemelidir. Steteskop sıkıca ve dengeli bir biçimde tutulmalı fakat aşırı basınç uygulanmamalıdır. Kan basıncını ölçmeye başlamadan önce manşonun içinde hava olmamalı ve tansiyon aleti **SIFIR** noktasını göstermelidir (Şekil 4d). Manşon süratle nabzın kaybolma noktasının 30-40 mm Hg üzerine kadar şişirilmeli (bu esnada hiç ses duyulmaz) ve daha sonra yavaşça boşaltılmalıdır (Her kalp atımında veya saniyede 2-3 mm Hg hızla) (Şekil 4e).

7. Birinci faz sistolik basınç olarak (Şekil 4f), seslerin kaybolması (5. faz) diyastolik basınç (Şekil 4g) olarak kaydedilmelidir. İdeal olarak hem 4. hem de 5. faz kaydedilmelidir. Okunan kan basıncı değeri ölçümden hemen sonra kaydedilmelidir.

8. Basınçlar en yakın 2 mm Hg'ya göre kaydedilmelidir. Örneğin 146/88 mm Hg, 138/86 mm Hg.

9. İki dakika aralıklarla iki veya daha fazla ölçüm alınmalıdır. İki ölçüm arasında 5 mm Hg'dan fazla fark varsa ilave ölçümler yapılmalıdır.

10. İlk ve tek ölçümde hipertansiyon tanısı koymaktan kaçınılmalıdır. Sistolik kan basıncı gün boyunca 100 mmHg'ya kadar değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle hipertansiyon tanısı koymadan veya tedaviye başlamadan önce değişik zamanlarda en az 2 kez daha ölçülmelidir. Pratikte tanı veya tedavi ile ilgili kesin yargıya varmadan önce, kan basıncı haftalar-aylarca süren dönemlerde tekrar tekrar ölçülmektedir. Ancak ilk ölçülen kan basıncı değeri 210/120 mm Hg'dan fazla ise hipertansiyon kabul edilmelidir.

11. Pratikte sağ veya sol koldan kan basıncı ölçülmesi önem taşımaz ancak kan basıncı ilk muayenede her iki koldan da değerlendirilmelidir. Tekrarlayan üç ölçümde eğer sistolik/diyastolik kan basıncı 20/10 mm Hg'dan fazla farklılık olursa eş zamanlı ölçüm yapılmalıdır.

12. İlk muayenede aort koarktasyonunu değerlendirmek amacı ile alt ekstremitede de kan basıncı ölçülmelidir. Bu amaçla hasta yüzükoyun yatırılmalı, geniş bir kese içeren manşon hastanın uyluğunun etrafına sarılmalıdır ve popliteal fossadan Korotkoff sesleri dinlenmelidir. Normalde bacakdaki kan basıncı koldakine eşittir. Üst ekstremitede kan basıncı alt ekstremiteden 20 mm Hg daha fazla ise aort koarktasyonu düşünülmelidir.

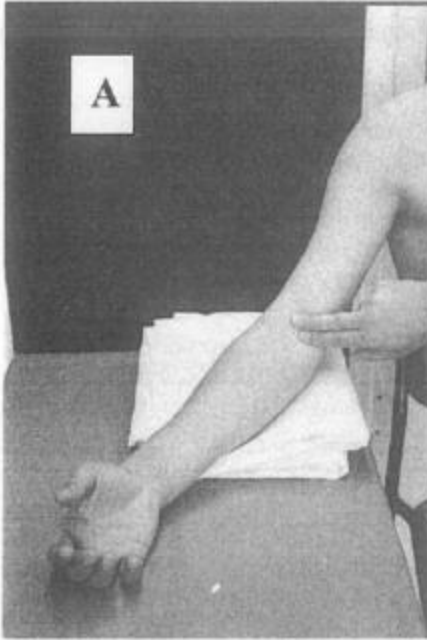
13. Kan basıncı ölçüm kayıtları, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kullanılan ekstremiteyi ve sağdan mı soldan mı olduğunu, hastanın pozisyonunu, varsa aritmi, heyecan veya hastalık gibi olağan dışı durumları göstermelidir.

14. Tekrarlayan ölçümlerde venöz konjesyondan kaçınmak için manşon mümkün olduğu kadar süratle düşürülmeli ve ardışık okumalar arasında içindeki hava tamamen boşaltılmalıdır.

15. Ardışık ölçümler arasında en az 15 saniye olmalıdır.

16. Duvara monte aletlerde ölçüm yapan kişi manometreye bir metreden daha uzak olmamalıdır.

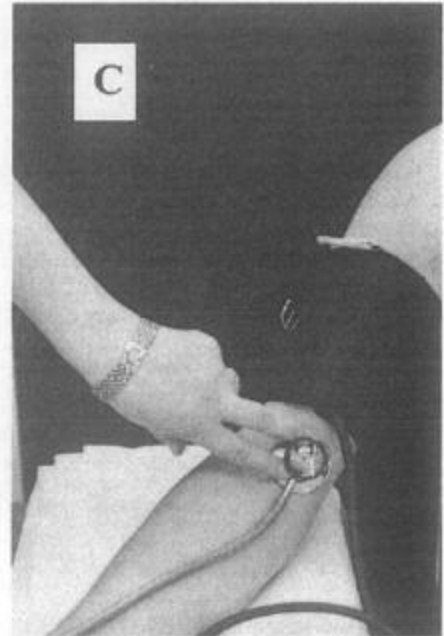
Şekil 5a-5e'de ise kan basıncı ölçümünde sık yapılan hatalar gösterilmiştir.



Şekil 4a. Koldan tüm giysiler çıkarılır ve dirsek desteklenir. Brakiyal arter parmaklarla hissedilir. Elin şekline dikkat ediniz, avuç açık ve yumruk yapılmamış

Şekil 4b. Brakiyal arter kalemle işaretlenmiştir

Şekil 4c. Steteskop brakiyal arterin üzerine yerleştirilmelidir. Steteskop sıkıca ve dengeli bir biçimde tutulmalı fakat aşırı basınç uygulanmamalıdır. (Steteskopun manşonun dışarısında olduğuna dikkat ediniz)

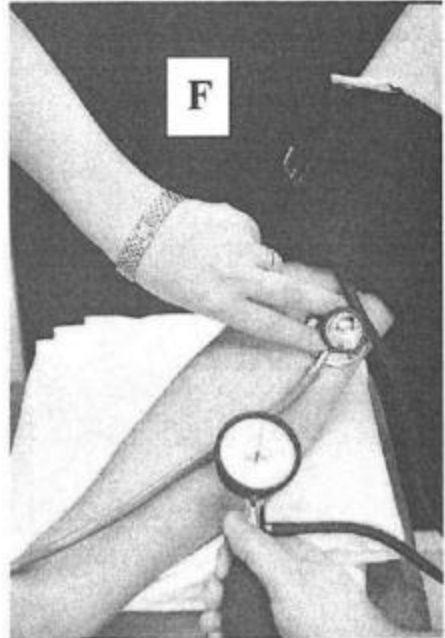
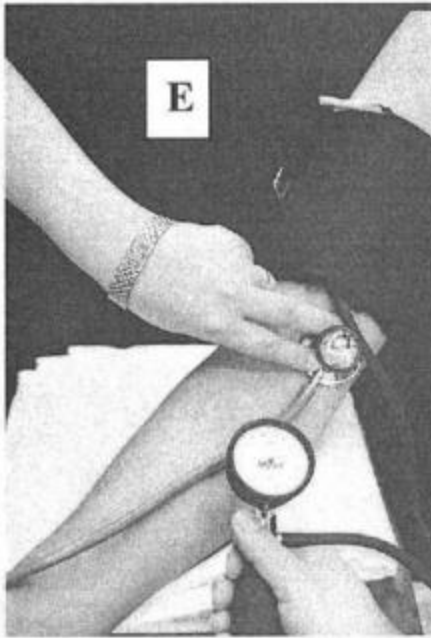


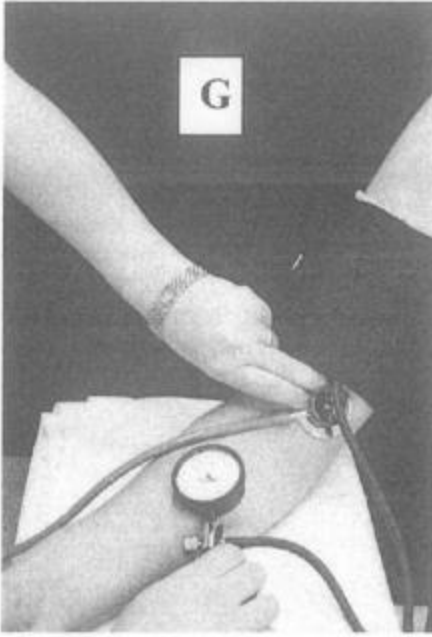


Şekil 4d. Sağlıklı kan basıncı ölçümü için herşey hazır, manometrenin ibresi 0 (SIFIR) noktasında olmalı

Şekil 4e. Manşon süratle nabızın kaybolma noktasının 30-40 mm Hg üzerine kadar şişirilmeli ve daha sonra yavaşça boşaltılmalıdır (Her kalp atımında veya saniyede 2-3 mm Hg hızla). Resimde 200 mmHg'ya kadar şişirilmiş

Şekil 4f. Sesin duyulmaya başladığı nokta sistolik kan basıncıdır. Resimde manometre yaklaşık 160 mmHg'yi göstermekte



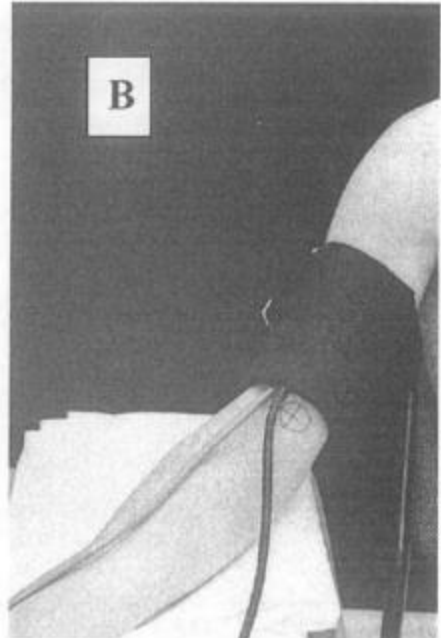
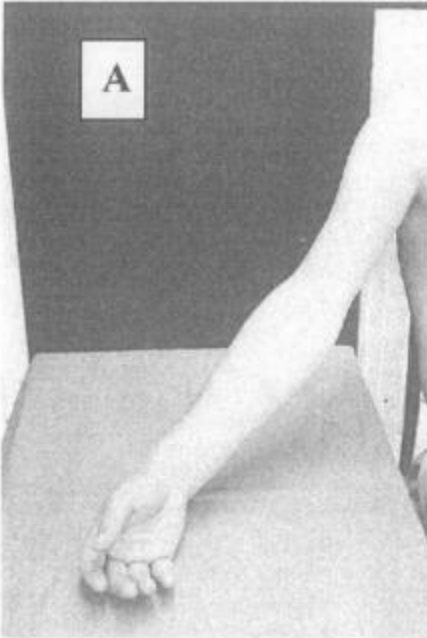


Şekil 4g. Sesin kaybolduğu nokta diyastolik kan basıncıdır Resimde manometre yaklaşık 110 mmHg'yi göstermekte. Bu ölçümün değerleri 160/110 mmHg'dir

HATALAR

Şekil 5a. Dirsek boşta

Şekil 5b. Stetoskop manşonun altında (BU ÇOK SIK YAPILAN BİR HATADIR)

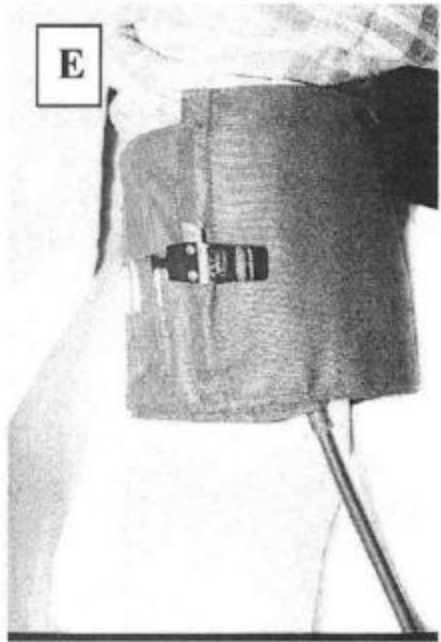




Şekil 5c. Kan basıncı ölçülürken yumruk yapmak kan basıncını yükseltir

Şekil 5d. Manşonun hortumu brahiyal arter üzerine dengeli yerleştirilmemiş

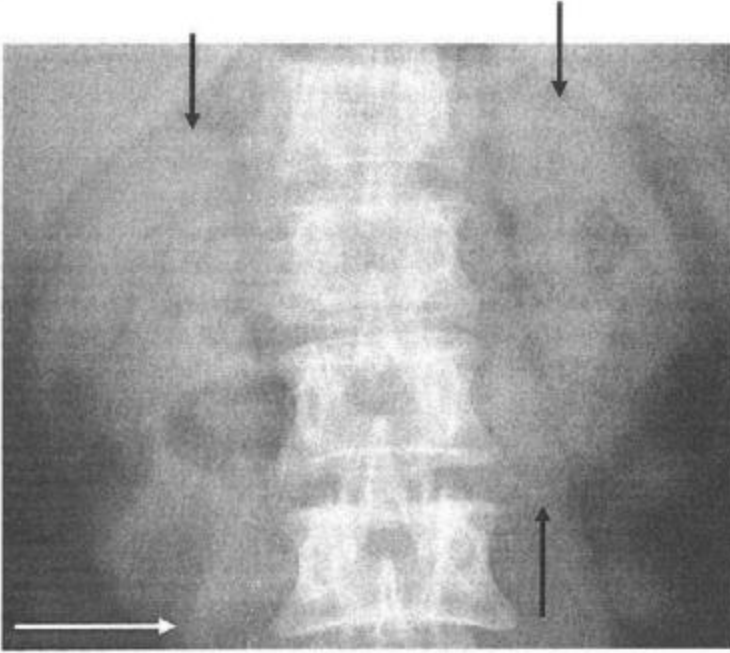
Şekil 5e. Kan basıncı ölçülürken koldan tüm giysiler çıkarılmalıdır



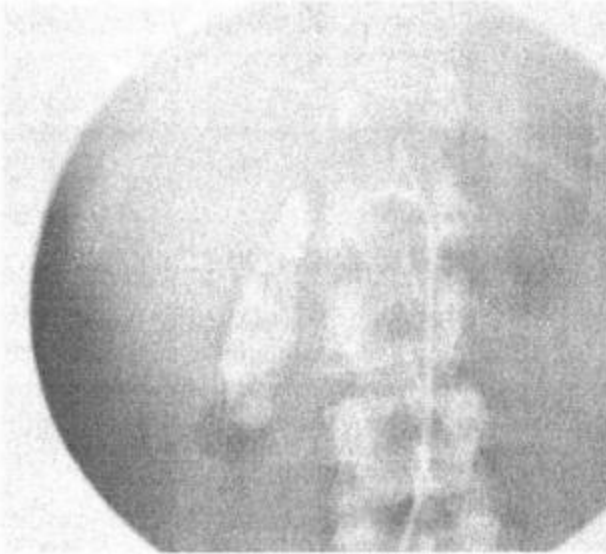
Hastanın boy, kilo ve yağ dağılımı değerlendirilmelidir. Santral veya abdominal yağlanma hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkilidir. Fizik muayenede Cushing sendromu, akromegali, hipotiroidi ve hipertiroideye ait bulgular kolaylıkla saptanabilir. Böbrek yetmezliğinde soluk cilt ve mukozalar ile ödem izlenebilir. Nörofibromatoziste kafeola (cafe au lait spots) lekeleri izlenir. Nörofibromatozis ile ilişkili feokromositoma veya fibromusküler displazi olabilir. Boyun muayenesinde, karotid arterler üzerinde üfürüm, venöz dolgunluk, büyümüş tiroid bezi ve tiroid nodülü saptanabilir. Tüm hipertansif hastalarda göz dibi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Göz dibi muayenesi hipertansiyonun süresi ve şiddeti hakkında bilgi verir. Nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Hipertansif hastalarda kalp muayenesinde birçok anormallik saptanabilir. Oskültasyonda sertleşmiş aortik ikinci ses, 3. kalp sesi, 4. kalp sesi, aritmi ve üfürüm duyulabilir. Kalp tepe atımı farkedilebilir. Genç bir hastada sırtta iki skapula arasındaki bölgede sistolik üfürüm duyulması aort koarktasyonunu düşündürür. Karın muayenesinde büyümüş böbrekler palpe edilebilir ve üfürüm duyulabilir. Büyümüş böbrekler polikistik böbrek hastalığı veya hidronefroz ile ilişkili olabilir. Renovasküler hipertansiyonda % 40 oranında karında üfürüm duyulabilir, ancak bu üfürümün aort veya mezenter artere ait olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Akciğer muayenesinde bazallerde ral ve bronkospazm araştırılmalıdır. Tüm nabızlar palpe edilmeli ve ödem değerlendirilmelidir. Öte yandan, hipertansif hastaların çoğunda göz dibi muayenesi dışında bir anormallik yoktur, yani hekimler sıklıkla sağlıklı bir insanla karşılaşılır.

LABORATUVAR İNCELEMESİ

Tüm hipertansif hastalarda ilk muayenede basit idrar incelemesi ve tam kan sayımı yapılmalı, kan glukoz, potasyum, kalsiyum, kreatinin, ürik asit, glukoz, kolesterol (toplam ve yüksek dansiteli lipoprotein, HDL) ve trigliserid düzeyi ölçülmeli ve elektrokardiyografi çekilmelidir. Ekokardiyografi, arka-ön akciğer grafisi, yatarak karın grafisi, idrarla albümin kaybı (mikroalbüminüri için) ve katekolamin düzeyleri yapılabilecek diğer testlerdir. Bu testlerin sonuçlarına göre daha ileri ve spesifik laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (Şekil 6-7).



Şekil 6. Sağ hipoplazik böbrek (Yatarak direkt karın grafisi)



Şekil 7. Hipoplazik böbrek (Renal anjiyografi)

Tablo 11'de şüphelenilen hastalık için Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporunda önerilen tarama testleri gösterilmektedir.

Tablo 11. Birleşik Ulusal Komite 7. Hipertansiyon Raporu sekonder hipertansiyon nedenleri için önerilen tarama testleri

Tanı	Test
Kronik böbrek hastalığı	Glomerüler filtrasyon değeri
Aort koarktasyonu	BT anjiyografi
Cushing sendromu	Öykü/deksametason supresyon testi
Feokromositoma	İdrarla 24 saatlik metanefrin ve normetanefrin atılımı
Primer aldosteronizm	İdrarla 24 saatlik aldosteron kaybı
Renovasküler hipertansiyon	Doppler sonografi, manyetik rezonans anjiyografi
Uyku apnesi	Uyku çalışması ile birlikte O ₂ satürasyonu
Tiroid hastalığı	TSH
Paratiroid hastalığı	PTH

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

AMAÇ/HEDEF

Hipertansiyon tedavisinde temel amaç hedef organ hasarını önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Hedef kan basıncı sistolik 14 cm Hg ve diyastolik 9 cm Hg'nın altıdır. Kronik böbrek hastalığı ve şeker hastalığında hedef kan basıncı sistolik 13 cm Hg ve diyastolik 8 cm Hg'nın altıdır.

GENEL PRENSİPLER

Öncelikle mevcut olan diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve hedef organ hasarları tedavi edilmelidir. Sekonder hipertansiyon olan hastalarda altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Hipertansiyonun nedeni saptanamaz ise kan basıncı hastaların yaşam düzeni değiştirilerek veya ilaçla düşürülmelidir. Hastalarda yaşam düzeninin değiştirilmesi (nonfarmakolojik tedavi) kesinlikle ihmal edilmemelidir.

Hastalar hipertansiyon hastalığı ve tedavisi konusunda eğitilmelidir. Hekimin hastaya zaman ayırıp hipertansiyon hakkında bilgilendirmesi gerek hasta gerek hekim için yararlı olacaktır. Bu eğitim aşağıdaki başlıkları içermelidir:

1. Hipertansiyonun ciddi ama tedavi edilebilir bir hastalık olduğu söylenmelidir

2.Hipertansiyonun tedavi edilmezse kalp, beyin, böbrek ve gözde istenmeyen sonuçlara yol açabileceği söylenmelidir

3.Hipertansiyonun büyük olasılıkla ömür boyu hastaya eşlik edeceği belirtilmelidir

4.Tedavide amacın sadece hastayı kan basıncı yükseldiği dönem rahatsız eden baş ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı gibi yakınmaları gidermek değil, aynı zamanda hedef organ hasarını önleyerek veya geri çevirerek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak olduğu unutulmamalıdır

5.Hipertansiyon tedavisi genellikle ömür boyu sürer, ilaç kutusu bitince antihipertansif tedavinin sona ermeyeceği belirtilmelidir

6.Kan basıncı kontrol altına alınınca veya hastanın yakınmaları ortadan kalkınca antihipertansif tedavi bırakılmamalıdır

7.İlaçların olası yan etkilerinden bahsedilmelidir

8.Birçok hastada mevcut olan **'vücut ilaca alışır, ilaç yan etki yapar, ilaç bağımlılık yapar'** şeklindeki yanlış düşünce yıkılmalıdır, hastaya en büyük zararı kontrolsüz hipertansiyonun vereceği anlatılmalıdır

9.Nonfarmakolojik tedaviye dikkat edilmezse antihipertansif ilaçların da etkisiz olacağı hatırlatılmalıdır

10.Hipertansiyon tedavisinin ancak sağlıklı bir hasta-hekim ilişkisi ile mümkün olduğu, hasta sorumluluklarını yerine getirmez ise doktor doktor dolaşmasının hastaya bir yarar sağlamayacağı hatırlatılmalıdır.

Öte yandan, hipertansiyonun çok yaygın bir hastalık olması kamuoyu ve medyanın da ilgisini çekmiştir. Gerek kamuoyunda gerekse medyada hipertansiyon konusu çok konuşulmakta ve bu konuda uzman olmayan kişilerin de fikirleri yansıtılmaktadır. Örneğin kamuoyunda sarımsağın kan basıncını düşürdüğüne dair yaygın bir inanış vardır ve hastalar arasında sarımsak kullanımı siktir ama günümüzde sarımsağın kan basıncını düşürdüğüne dair kanıt yoktur. Hastalara, kamuoyu tarafından eksik ve yanlış bilgilendirilebilecekleri hatırlatılmalıdır.

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ (YAŞAM DÜZENİNİN DEĞİŞTİRİLMESİ)

Nonfarmakolojik tedavi yani yaşam düzeninin değiştirilmesi kan basıncı yüksekliğini kontrol etmenin yanısıra hipertansiyonunun önlenmesinde de yararlıdır. Hastalar nonfarmakolojik tedavi konusunda kesinlikle eğitilmelidir. Hipertansiyon öncesi dönemdeki hastalarda yaşam düzeni değişiklikleri ile hipertansiyonun ortaya çıkması önlenabilir, geciktirilebilir. Şişmanlık, diyabetes mellitus veya hiperlipidemisi olan hastalarda yaşam düzeninin değiştirilmesinin önemi daha da artar. Yaşam düzeninin değiştirilmesi hipertansiyonu tek başına kontrol edebileceği gibi ilaç gereken durumlarda ilaç dozunun azaltılmasına da olanak sağlar. Yaşam düzeninin değiştirilmesindeki temel noktalar Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Yaşam Düzeninin Değiştirilmesinde Temel Noktalar

-
- 1.Tuz alımının kısıtlanması
 - 2.Hastanın ideal ağırlığa getirilmesi
 - 3.Fiziksel aktivitenin artırılması
 - 4.Sigaranın terkedilmesi
 - 5.Aşırı alkolün önlenmesi
 - 6.Diyetin yeniden düzenlenmesi (DASH diyeti) (Tablo 13)
-

Tablo 13. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan, Hipertansiyonu durdurmak için diyetel yaklaşım yeme planı) diyetinin temel özellikleri

-
- Sık, günde 5-6 öğün
 - Potasyum, kalsiyumdan zengin diyet (bol sebze-meyve)
 - Tuzdan kısıtlı
 - Doymuş yağdan fakir diyet
-

İLAÇ SEÇİMİ

Kan basıncı yüksekliğinin patogeneğinde birçok mekanizma rol aldığı için etki mekanizmaları değişik olan çok sayıda ilaç geliştirilmiştir. Bu ilaçlardan birçoğu geçmişte yaygın olarak kullanılmasına karşın günümüzde artık kullanılmamaktadır. Ayrıca değişik etki mekanizmaları olan yeni ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. İdeal bir antihipertansif ilacın özellikleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

İlaç seçiminde 30-40 yıl önce geçerli olan **basamak** tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı günümüzde kullanılmamaktadır; bu nedenle ve yeni ilaçların geliştirilmesi ile günümüzde basamak tedavisi terkedilmiştir. Günümüzde hastanın hedef organ hasarını, yaşam kalitesini, eşlik eden hastalıkları ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini dikkate alan ve tedavinin bu veriler altında planlanmasını öngören bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımına geçilmiştir. Tedavi maliyetinin ilaç maliyetinden başka laboratuvar incelemeleri, vizite ücreti, hekimin ve hastanın kaybettiği zaman ve yan etki maliyeti gibi unsurları da içerdiği unutulmamalıdır. Tedaviye genellikle tek ilaçla başlanır, bu amaçla ilk ajan olarak seçilebilecek ilaçlar kalsiyum antagonistleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, diüretikler, alfa blokörler, beta blokörler ve anjiotensin II reseptör antagonistleridir. Bu ilaçlar dışında da çok sayıda ilaç vardır.

Tablo 14. İdeal bir antihipertansif ilacın özellikleri

Periferik damar direncini azaltmalı
Refleks taşikardi oluşturmamalı
Sıvı retansiyonuna yol açmamalı
Karbonhidrat ve lipid metabolizmasını olumsuz etkilememeli
Sol ventrikül hipertrofisini azaltmalı
Kalp, böbrek ve damarı koruyucu olmalı
Antiaterojenik etkiye sahip olmalı
Günlük tek doz uygulanmalı
Ucuz olmalı
Diğer ilaçlarla kombine edilebilmeli
Vadi/tepe oranı en az % 50 olmalı

Günümüzde basamak tedavisi yerine bireyselleştirilmiş tedavi kullanılmalıdır. Bireysel tedavide ilaçların yan etkileri ve hipertansiyona eşlik eden hastalıklar gözünde tutulur (Tablo 15). Komplike olmayan ve başka bir hastalığın eşlik etmediği hipertansiyonda ilaç seçimi konusunda Birleşik Ulusal Komite, Dünya Sağlık Örgütü ve İngiliz Hipertansiyon Cemiyeti raporları arasında farklılıklar vardır. Birleşik Ulusal Komite bu hastalara diüretik veya beta blokör önerirken, Dünya Sağlık Örgütü kalsiyum antagonistleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, diüretikler, alfa blokörler, beta blokörler ve anjiotensin II reseptör antagonistlerinden herhangi birisinin kullanılabileceğini belirtmiştir. 1999 yılı Temmuz ayında yayınlanan İngiliz Hipertansiyon Cemiyeti raporu ise öncelikle diüretikleri önermektedir. Son yıllarda yayınlanan çalışmalar alfa blokör ilaçların ilk seçilecek ilaçlar arasındaki önemini azaltmıştır.

Genel olarak bu ilaçların antihipertansif etkinlikleri birbirine benzer ve hastaların yaklaşık % 5-10'u verilen her ilacı yan etkisi nedeni ile bırakmak zorunda kalır. Tedaviye ikinci bir ilaç eklenmesi söz konusu ise uygun kombinasyon seçilmelidir. İki ilacın birlikte kullanılması kombine tedavi olarak isimlendirilir. 2. ilaç seçilirken genellikle başka bir sınıftan olmasına dikkat edilmelidir. Örneğin hastaya iki beta-blokör vermemek gerekir. Farklı etki mekanizmasına sahip 2 diüretik birlikte kullanılabilir. Önemli diğer bir nokta da yan etkileri benzer ilaçları bir arada kullanmamaktır (örneğin hiperpotasemiye yol açan iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır, anjiotensin konverting enzim inhibitörü ve spironolaktunun birlikte kullanılması sorun yaratabilir). Birlikte kullanıldıkları zaman sinerjistik etki yapan ilaçların kombine edilmesi daha uygundur. Tablo 16'da birlikte kullanılacak ilaç sınıfları gösterilmektedir.

Tedaviye tek ilaçla başlanmış ise tedavi değiştirilmeden önce (ciddi yan etki yok ise) 4-6 hafta beklenmelidir. Tedavi değişikliği doz artırımı veya ikinci ilaç eklenmesi şeklinde olabilir. İlk ilaç diüretik değilse ikinci eklenecek ilaç diüretik olmalıdır. Eğer kan basıncı hedef kan basıncından 20/10 mm Hg veya daha fazla ise 2 ilaçla başlamak gerekir. Tablo 17'de ilaç tedavisine başlama prensipleri gösterilmektedir.

ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR

Bu bölümde hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan kalsiyum antagonistleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, diüretikler, beta blokörler, alfa reseptör blokörleri ve diğer ilaçlardan bahsedilecektir. Sık kullanılan antihipertansif ilaçların olağan dozları ve günlük doz uygulama sayıları Tablo 18'de gösterilmektedir.

DİÜRETİKLER

1.Thiazid ve benzer ilaçlar: Chlorothiazide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, metalazone, indapamide...

Etki mekanizması: Distal kıvrımlı (convoluted) tübülide $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ taşıyıcısının inhibisyonuna bağlı natriürez (FE_{Na} : % 3-5), ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, periferik damar direncinde azalma.

Yan etki: Hipopotasemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hipertürisemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, halsizlik, seksüel fonksiyon bozukluğu. Indapamide'in metabolik yan etkisi çok azdır.

2. Loop (Henle kulpu) diüretikleri: Furosemide, bumetanide, etakrinik asit.

Etki mekanizması: Henle kulpunun çıkan kalın segmentinde Na^+ - K^+ - Cl^- taşıyıcısının inhibisyonu sonucu belirgin natriürez (FE_{Na} : % 20-25) ve ekstrasellüler sıvı hacminde azalma. En potent diüretik grubudur.

Yan etki: Hiperkalsemi dışında thiazid ile aynıdır. Loop diüretikleri kalsiürik etkiye sahiptir.

Glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın altında ise thiazidler etkisizdir, bu durumda diüretik gerekirse loop diüretikleri verilmelidir.

3. Potasyum tutucular: Aldosteron antagonisti spironolakton ve eplerenone ile toplayıcı kanallarda luminal Na kanallarını inhibe eden amiloride ve triamterene.

Etki mekanizması: Kortikal toplayıcı kanallardaki sodyum kanallarında inhibisyona bağlı zayıf natriüretik etki (FE_{Na} : % 1-2) ve K^+ tutulumu.

Yan etki: Hiperpotasemi, jinekomasti, erkeklerde azalmış libido, kadınlarda menstrüel bozukluk, tip 4 renal tübüler asidoz. Triamterene böbrek taşı yapabilir. Serum kreatinini 2.5 mg/dl'nin üzerinde ise bu grup ilaçlar hiperkalemi eğilimini artırabilecekleri için kontrendikedir.

β BLOKÖRLER VE α 1- β BLOKÖRLER

1. İntrinsik sempatik aktivitesi (ISA +) olanlar:

Selektif ISA +: Acebutalol, practolol, celiprolol

Selektif olmayan ISA +: Pindolol, carteolol, penbutalol, alprenolol, oxprenolol

2. İntrinsik sempatik aktivitesi olmayanlar (ISA -):

Selektif: Atenolol, esmolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, bevantolol

Selektif olmayan: Nadolol, timolol, sotalol, tertalolol, propranolol

3. α 1- β blokörler: Labetolol, bucindilol, carvedilol. Labetolol; zayıf ISA pozitifdir. Bucindilol ISA pozitif, carvedilol ISA negatiftir.

Etki mekanizması: Kalp atım hacminde azalma, plazma renin aktivitesinde azalma, sempatik sinir ucundan norepinefrin salınımını azaltma ve merkezi sinir sisteminden sempatik sinir sistemi aktivitesinin çıkmasını azaltma.

Yan etki: Bronkospazm, periferik arter yetersizliği, halsizlik, uyku, kalp yetmezliği, atrioventriküler ileti gecikmesi ve blok, bradikardi, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoproteinde azalma, egzersiz toleransında azalma, impotans, libido bozukluğu ve diyabetik hastalarda hipoglisemi semptomlarının engellenmesi.

Tablo 15. Klinik duruma göre ilaç seçimi

*ACEI: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, ** ARB: Anjiotensin 2 reseptör blokörü, ***PRA: Plazma renin aktivitesi

Klinik durum	İlaç
Stabil angina pectoris	β blokör, Ca antagonisti
Kalp yetmezliği	Diüretik, ACEI*, ARB**, aldosteron antagonistleri, β blokör
Hipertrofik kardiyomyopati	β blokör, diltiazem, verapamil
Supraventriküler taşikardi	β blokör, diltiazem, verapamil
Hiperdinamik dolaşım	β blokör, Ca antagonisti
Miyokard infarktüs sonrası	ISA negatif β blokör, ACEI (sistolik fonksiyon bozukluğu varsa)
Migren	Non selektif β blokör, verapamil, diltiazem
Artmış plazma hacmi	Diüretik
Artmış PRA***	ACEI, β blokör
Artmış aldosteron	Spironolakton
Diyabetik nefropati (Tip I)	ACEI, ARB
Diyabetik nefropati (Tip II)	ACEI, ARB, Ca antagonisti
Gebelik	Metildopa, hidralazin
Hiperlipidemi	Alfa blokör, Ca antagonisti, ACEI, ARB
Bradikardi	Indapamide, ISA pozitif β blokör
Esansiyel tremor	ACEI, ARB, dihidropiridin
Yaşlı hastalarda	β blokör
Genç hasta	Diüretik, Ca antagonisti, ACEI
Renal arter darlığı	β blokör, ACEI, Ca antagonisti
Hiperkalsiüriye bağlı böbrek taşı	Ca antagonisti, β blokör
Renal transplantasyon	Thiazidler
Artrit	Ca antagonisti
Portal hipertansiyon	Ca antagonisti, Alfa blokör
Astım	Nonselektif β blokör
İzole sistolik hipertansiyon (yaşlılarda)	Ca antagonisti, diüretik
Hipertiroidi	Diüretik, Ca antagonisti
Osteoporoz	β blokör
Preoperatif hipertansiyon	Thiazidler
Benign prostat hipertrofisi	β blokör
Böbrek yetmezliği	Alfa blokör
Tekrarlayan inme	ACEI, ARB
Komplike olmayan hipertansiyon	Diüretik, ACEI
	Diüretik, β blokör

Tablo 16. Kombine tedavide seçenekler

İlaç sınıfı	Beta blokör	Diüretik	All reseptör antagonisti	ACEİ	Kalsiyum antagonisti	Alfa blokör
Beta blokör	XXXXX	Evet	*	*	Evet	Evet
Diüretik	Evet	XXXXX	Evet	Evet	Evet	*
All reseptör antagonisti	*	Evet	XXXXX	*	Evet	*
ACEİ	*	Evet	*	XXXXX	Evet	Evet
Kalsiyum antagonisti	Evet	Evet	Evet	Evet	XXXXX	*
Alfa blokör	Evet	*	*	Evet	*	XXXXX

* Kanıt yok veya uygun değil

Tablo 17. Kan basıncı sınıflandırmasına göre tedavi planı

Kategori	Kan basıncı	İlaç dışı tedavi	İlaç tedavisi
Normal	<120 ve <80	Teşvik et	Hayır
Hipertansiyon öncesi	120-139 veya 80-89	Evet	Gerekirse*
Hipertansiyon			
• Evre 1	140-159 veya 90-99	Evet	Evet
• Evre 2	≥160 veya ≥100	Evet	Evet

* Böbrek hastalığı veya Diyabetes mellitus varsa

Özel noktalar:

1. ISA pozitif olanlar daha az metabolik etki oluşturur
2. Hafif bronkokonstrüksiyonda β_1 selektif ilaçlar kullanılabilir ancak antihipertansif dozda (yüksek dozda) bronkokonstrüksiyon yapabilirler
- 3.1. derece atrioventriküler blokta ISA pozitif ilaçlar kullanılabilir
4. Kardiyoselektif olanların metabolik yan etkisi ISA pozitif-nonselektif ilaçlar arasındadır
5. Labetololün yan etkisi α_1 - β blokajına bağlıdır

Tablo 18. Bazı antihipertansif ilaçların günlük doz miktarı ve sayısı *

İlaç	Günlük toplam doz (miligram)	Günlük doz sayısı
Chlorthiazide	125-500	2
Chlorthalidone	12.5-50	1
Hydrochlorothiazide	12.5-50	1
Indapamide	1.25-5	1
Metolazone	0.5-5	1
Bumetanide	0.5-5	2
Furosemide	40-240	2-3
Torseamide	5-100	1-2
Amiloride	5-10	1
Spirolactone	25-100	1
Eplerenone	50-100	2
Triamterene	25-100	1
Clonidine	0.2-1.2	2-3
Acebutolol	200-800	1
Atenolol	25-100	1-2
Betaxolol	5-20	1
Bisoprolol	5-10	1
Metoprolol	50-300	1-2*
Propranolol	40-480	1-2*
Pindolol	10-60	2
Timolol	20-60	2
Labetalol	200-1200	2
Carvedilol	12.5-50	2
Carteolol	0.5-10	1
Penbutolol	10-40	1
Nadolol	40-120	1
Doxazosin	1-16	1
Prazosin	2-30	2-3
Terazosin	1-20	1
Benazepril	5-40	1-2
Captopril	12.5-150	2-3
Cilazapril	2.5-5	1-2
Enalapril	2.5-40	1-2
Fosinopril	10-40	1-2
Lisinopril	5-40	1
Perindopril	1-8	1-2
Ramipril	1.25-20	1-2
Trandolapril	1-4	1
Moexipril	7.5-30	1
Quinapril	10-80	1
Diltiazem	120-360	1-2*
Verapamil	80-480	1-2*
Amlodipine	2.5-10	1
Felodipine	2.5-20	1
Isradipine	5-20	1-2

Tablo 18. Bazı antihipertansif ilaçların günlük doz miktarı ve sayısı (devam)

İlaç	Günlük toplam doz (miligram)	Günlük doz sayısı
Nicardipine	60-90	2
Nitrendipine	10-80	1-2
Nifedipine	30-120	1-3*
Nifedipine GITS	30-90	1
Nisoldipine	20-60	1
Losartan	25-100	1-2
Valsartan	80-320	1
Irbesartan	150-300	1
Candesartan	8-32	1
Eprosartan	400-800	1-2
Olmesartan	20-40	1
Telmisartan	20-80	1
Methyldopa	500-3000	2
Clonidine	0.1-0.8	2
Reserpine	0.1-0.25	1
Guanfacine	0.5-2	1
Hydralazine	50-300	2
Rilmenidin	1-2	1

* Hekimlere ilaç dozu ve yan etkileri için ilacın prospektüsünü okumaları tavsiye edilir

* Doz sıklığı ilacın bağırsaktan emilime özelliğine göre değişir

ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM (ACE) İNHİBİTÖRLERİ

Sülfüdril içeren ajanlar: Kaptopril

Nonsülfüdril içeren ajanlar: Benazeprilat, Silazaprilat, Enalaprilat, Lisinopril, Perindoprilat, Ramiprilat, Trandolaprilat, Moexipril, Alecepril, İmidipril, Spirapril, Zofenopril

Fosforil içeren ajanlar: Fosinopril

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri farmakokinetiklerine göre de üçe ayrılabilir:

- 1.Kaptoril benzeri
- 2.Öncü-ilaç (pro-drug) olanlar
- 3.Metabolize edilmeyenler

Etki mekanizması:

1. Dolaşımdaki, dokudaki ve damardaki renin-anjiyotensin II sisteminin inhibisyonu
2. Terminal nöronlardan norepinefrin salınımını azaltması
3. Endotelden endotelin oluşumunun azaltılması
4. Bradikinin ve vazodilatör prostaglandin oluşumunun artırılması
5. Tuz retansiyonunun azaltılması: Azalmış aldosteron ve artmış renal kan akımı ile ilişkili

Yan etki: Öksürük (sık), hipotansiyon, hipotansiyon ile ilişkili böbrek fonksiyonlarında bozulma, anjioödem, böbrek yetmezliği (bilateral renal arter darlığı veya tek böbrekte renal arter darlığı), hiperpotasemi, cilt reaksiyonları, tat duyusu kaybı, yüksek doz kaptopril ile ilişkili anemi, nötropeni, trombositopeni ve proteinüri

Özel noktalar:

1. Lipid metabolizmasına herhangi bir etkileri yoktur
2. Bilateral renal arter darlığı, tek böbreği olan hastada renal arter darlığı, şiddetli aort darlığı, obstrüktif kardiyomiyopati ve günümüzdeki bilgilerle gebelikte kontrendikedirler
3. Proteinüriyi azaltırlar
4. Efferent arteriyolde direnci azaltırlar, glomerül içi basıncı düşürürler
5. Kalp, böbrek ve damarda koruyucu etkiye sahiptirler
6. Sol ventrikül hipertrofisini azaltırlar

ANJİOTENSİN II RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Losartan, Eprosartan, Valsartan, İrbesartan, Tasosartan, Candesartan, Telmisartan, Olmesartan.

Anjiotensin II'nin bilinen tüm etkilerini AT₁ reseptörleri aracılığı ile spesifik olarak inhibe eder. Bu grup ilaçların ACE inhibitörlerine en büyük üstünlüğü öksürüğün çok daha az olmasıdır. ACE inhibitörlerinin korkulan diğer bir yan etkisi de anjiödemdir. Bu grup ilaçlarda ise anjiödem çok nadir rastlanır; bunun nedeni yine bradikinin metabolizmasını etkilememeleridir. Bu farklılıklar dışında etki, yan etki ve kullanım alanları ACE inhibitörlerine benzer.

KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Fenilalkilamin türevleri: Verapamil

Benzothiazepin türevleri: Diltiazem

Dihidropiridin türevleri: Nifedipine, amlodipine, isradipine, daropidine, felodipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine GITS, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, nilvadipine

Kalsiyum antagonistleri arasındaki fark sinüs ve atrioventriküler düğümdeki uyarı çıkaran hürelere etkilerine ve vazoselektiviteye bağlıdır.

Etki mekanizması: Hücre membranında yavaş Ca geçişini inhibe ederek hücre içi Ca azaltır; hücre içi Ca azalması vazokonstrüksiyonu azaltır. Zayıf natriüretik ve diüretik etkiye sahiptirler.

Yan etkileri: Hipotansiyon, bradikardi ve atrioventriküler blok (verapamil, diltiazem), paradoks angina pectoris (nifedipine), kalp fonksiyonlarında bozulma (verapamil, diltiazem), baş ağrısı, kızarma, eklemelerde şişme, bulantı, gingival hiperplazi, kabızlık (verapamil), ilaç etkileşimleri (verapamil/β blokör, verapamil/digoksin...)

Özel noktalar:

1. Antiaterojenik etkiye sahiptirler
2. Lipid metabolizmasına olumsuz etkileri yoktur
3. Kalp, böbrek ve damarda koruyucu etkiye sahiptirler

4.Sol ventrikül hipertrofini azaltırlar

α 1 RESEPTÖR BLOKÖRLER

Doxazosin, prazosin, terazosin

Etki mekanizması: Postsinaptik α 1 reseptör blokajı, vazodilatasyon

Yan etki: İlk doz fenomeni (ilk doz mutlaka gece uykudan hemen önce alınmalı), ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, çarpıntı, hafif sodyum birikimi

Olumlu etki: Yüksek dansiteli lipoproteinde artma, düşük dansiteli lipoproteinde azalma

Özel noktalar:

- 1.Hipertrofik kardiyomiyopatide kontrendikedir
- 2.Sol ventrikül hipertrofini azaltırlar

DİĞER İLAÇLAR

Yukarıda anlatılan ilaçlar dışında da çok sayıda antihipertansif ilaç vardır. Tablo 19'da bu ilaçlar gösterilmiştir. Burada bu ilaçlardan bazıları anlatılacaktır.

Tablo 19. Diğer antihipertansif ilaçlar

Direkt vazodilatörler: Hidralazin, minoksidil
Santral etkili alfa2 agonistler: Metildopa, klonidin
Santral ve periferel adrenerjik blokaj yapan ilaçlar: Reserpin
Periferel adrenerjik blokaj yapan ilaçlar: Guanethidine
İmidazolin reseptör agonistleri: Rilmenidin, moxonidine
Serotoninerjik antagonistleri: Ketanserın
Tirozin hidroksilaz inhibitörü: Metyrosine
Nonselektif alfa antagonistleri: Fenoksibenzamin, fentolamin
Renin inhibitörü
Endotelin konverting enzim inhibitörleri
Endotel reseptör antagonistleri
Neutral endopeptidase inhibitörleri
Potasyum kanal açıcıları
Vazopressin 1 reseptör antagonistleri
ANP klirens reseptörleri

İMİDAZOLİNE (I1) RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Medulla oblongatada bulunan imidazolin reseptör sisteminde agonistik etkiye sahiptirler. Rilmenidine ve moxonidine, bu gruba ait ilaçlardır. Santral etkili alfa2 agonistlere kıyasla daha az santral sistemi yan etkisine sahiptir. Böbrekte sağladığı sempatik inhibisyon nedeni ile natriüretik özelliğe de sahiptir. Yan etkileri ağız kuruluğu, asteni, sedasyon ve baş dönmesidir. Hipertansiyon tedavisinde akılda tutulması gereken iyi bir alternatiftir.

DİĞER TEDAVİLER

HOT çalışmasında düşük doz asetilsalisilik asitin (75 mg/gün) koroner arter hastalığı ve majör kardiyovasküler olay gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle kan basıncı sıkı kontrol edilen hipertansif, koroner arter gelişme riski yüksek hastalara, başta gastrointestinal sistem olmak üzere kanama riski yoksa düşük doz asetilsalisilik asit önerilebilir.

Kolesterol düşürücü ilaçların koroner arter hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Kolesterol düşürücü ilaçların etkileri hipertansif olan ve olmayan hastalarda benzerdir. Bu nedenle kolesterolü yüksek veya koroner arter hastalığı riski yüksek hipertansif hastalara kolesterol düşürücü ilaçlar verilmelidir.

TEDAVİDE BAŞARISIZLIK

Birçok hastada önerilen tedaviye rağmen kan basıncı kontrol altına alınamaz. Hipertansiyon tedavisinde değişiklik yapmadan önce tedavide başarısızlığa yol açabilecek nedenler (Tablo 20) gözden geçirilmelidir.

Tablo 20. Tedavide başarısızlığa yol açan nedenler

-
1. Tedaviye uyumsuzluk
 2. İlaçla ilişkili nedenler
 3. Hasta ile ilişkili durumlar
 4. Sekonder hipertansiyon
 5. Sıvı fazlalığı
 6. Yalancı hipertansiyon
-

1. Tedaviye uyumsuzluk: İlaç, maliyeti nedeni ile hasta tarafından satın alınmayabilir. Hastanın ekonomik durumunu gözetmeden reçete yazmak yapılabilecek büyük tıbbi hatalardan birisidir. Tedaviye uyumsuzluğun diğer bir nedeni de hastanın önerilen tedaviyi anlamamasıdır; bu nedenle hastalara tedaviyi ayrı bir kağıda yazarak anlatmak gerekebilir. İlaça ait yan etkiler ortaya

çıkabilir; örneğin beta blokör alan bir hastada impotans ortaya çıkabilir ve hasta bu durumunu hekime söylemeye çekinerek ilacı bırakabilir. Hasta unutkanlık veya bunama nedeni ile de ilacı alamayabilir; bu durumda birlikte yaşadığı bir yakınının eğitilmesi gerekebilir. Nonfarmakolojik tedavide de uyumsuzluk olabilir, hasta tuz kısıtlaması yapmayabilir. Hastaların tedaviye uyumu bazı şekillerde denetlenebilir. Beta blokör alan bir hastada bradikardi veya potasyum kaybettirici diüretik alan bir hastada hipopotasemi ve hiperürisemi beklenir. Tuz kısıtlaması yapan hastada 24 saat idrar toplanarak idrarla sodyum kaybı hesaplanabilir, hasta diüretik alıyorsa yanıltıcı olabilir.

2.İlaçla ilişkili nedenler: İlaç dozu yetersiz olabilir. Uygunsuz kombine tedavi (iki anjiotensin konverting enzim inhibitörü veya iki beta blokör) olabilir. Bazı ilaçlar (örneğin hidralazin) hızlı metabolize edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın altında olan bir hastaya tiazid grubu diüretik verilmiş olabilir, bu durumda tiazid tedavisinin bir yararı yoktur çünkü glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın altında ise tiazidler etkisizdir. Hasta aldığı antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltan başka bir ilaç alıyor olabilir.

3.Hasta ile ilişkili durumlar: Hasta bu dönemde kilo almış veya alkol tüketimini artırmış olabilir. Hastada insülin direnci, kronik ağrı veya organik beyin sendromu olabilir.

4.Sekonder hipertansiyon: İlk muayenede gözden kaçmış bir sekonder hipertansiyon nedeni tedavide başarısızlığa yol açabilir. Böbrek yetmezliği var ise kan basıncının kontrolü zorlaşabilir.

5.Sıvı fazlalığı: Yetersiz diüretik tedavisi, diyetle artmış tuz alımı, böbrek hastalığının ilerlemesi ve kan basıncının düşmesine bağlı sıvı birikimi gibi nedenlerle sıvı fazlalığı ortaya çıkabilir.

6.Yalancı hipertansiyon (Pseudohypertension): Brakiyoriyal arteriyel sistemde şiddetli arteriyoskleroz var ise brakiyal arterden sfigmomanometre ile ölçülen kan basıncı yüksek çıkabilir. Bu hastalarda sertleşmiş brakiyal arter kolaylıkla palpe edilir ve bu durum kan basıncı ölçülmeden önce farkedilir. Yalancı hipertansiyon Osler fenomeni olarak da bilinir. Çok nadir bir durumdur.

Tedavide başarısızlık sonucuna ulaşmadan önce Beyaz önlük hipertansiyonu ekarte edilmelidir.

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Tedavi öncesi kan basıncı 180/115 mmHg'dan yüksek olan bir hastada üçlü antihipertansif (biri diüretik olmak koşulu ile) tedavi ile kan basıncının 160/100 mmHg'nın altına düşürülememesidir. Eğer tedavi öncesi kan basıncı 180/115 mmHg'nın altında ise üçlü antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncının 140/90 mmHg'ya düşürülememesi halidir.

İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda dirençli hipertansiyon tanımı farklıdır. Tedavi öncesi sistolik kan basıncı 200 mmHg'dan yüksek ise üçlü antihipertansif tedaviye rağmen sistolik kan basıncının 170 mmHg'ya düşürülememesi halidir. Eğer tedavi öncesi sistolik kan basıncı 160-200 mmHg arasında ise üçlü antihipertansif tedaviye rağmen sistolik kan basıncının en az 10 mmHg düşürülememesidir.

Dirençli hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı istenilen hedeflere düşürülemezse bile antihipertansif tedavi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltılabilir.

BEYAZ ÖNLÜK HİPERTANSİYONU

Hastaların bir kısmının hastane koşullarında kan basıncının yükseldiği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu durum Beyaz Önlük Hipertansiyonu (White Coat Hypertension) kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Beyaz Önlük Hipertansiyonu hekim veya hekim dışı sağlık personelinin bulunduğu ortamda kan basıncının yükselmesi, buna karşın ev koşullarında yapılan kan basıncı ölçümlerinin normal olması şeklinde tanımlanabilir. Beyaz önlük etkisi nedeni ile hastane, sağlık ocağı veya muayenehanede ilk ve tek ölçümle kan basıncının yüksek saptandığı durumlarda hipertansiyon tanısı koymaktan kaçınılmalıdır. Beyaz önlük hipertansiyonunun nedeni kesin olarak bilinmemektedir.

Bu hastaların takibinde sol ventrikül kitlesinde önemli artışlar saptanmıştır. Üzerinde tartışılması gereken konulardan birisi de Beyaz önlük hipertansiyonunun tedavi edilip edilmemesidir. Bugünkü bilgilerle Beyaz önlük hipertansiyonunun tedavi edilme endikasyonu yoktur.

Beyaz önlük hipertansiyonunda tanıya hastanın kan basıncının hastane, sağlık ocağı veya muayenehane koşullarında ölçülmesi ile ulaşılır. Ev koşullarında kan basıncı hasta (self monitorization) veya yakınları tarafından ölçülür. Bu ölçümlerde en büyük sorun yanlış payının yüksek olmasıdır. Kan

basıncı ölçümlerinin hatalı olduğu düşünülüyorsa ölçümü yapan kişinin kan basıncını ölçüm tekniği ve kullandığı sfigmomanometre denetlenmelidir.

Ev koşullarında daha sağlıklı kan basıncı ölçümü için değişik yöntemler ve aletler geliştirilmiştir.

AYAKTAN KAN BASINCI İZLEMİ (AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING)

İlk ayakta kan basıncı izlemi intraarteriyel yöntemle İngiltere'de geliştirilmiştir. Bu yöntem invaziv bir yöntem idi. İlk kez noninvaziv ölçüm NASA uçuşları için geliştirilmiştir. Günümüzde bu amaçla oskultatuvar ve sfigmomanometrik yöntemler geliştirilmiştir. Ayaktan kan basıncı izlemi ile ölçülen kan basıncı değerleri hastane ortamındaki kan basıncından genel olarak 8-10 mmHg daha düşüktür. İnsanların kan basıncı genellikle % 10-20 düşer, bu azalma günün hangi saatinde (gündüz-gece) olduğundan ziyade uyku durumu ile ilişkilidir. Bir gece bekçisinde kan basıncı gece yükselip, gündüz uyku esnasında azalabilir. Ayaktan kan basıncı izleminde normal kan basıncı değeri 125/80 mmHg'dır.

Bu yöntemle genellikle 15-30 dakikada bir otomatik olarak kan basıncı ölçülür. Bu kan basıncı ölçümleri hastanın kan basıncının seyri ve tedavinin yararlılığı hakkında çok yararlı bilgi verir. Normal insanlarda gece uyku esnasında bir kan basıncı düşüklüğü (nocturnal dip) izlenir. Bu kan basıncı düşüklüğünün izlenmediği hastalarda (örneğin zenci erkekler, diyabetikler ve otonom sinir sistemi yetersizliği olanlar) kardiyovasküler risk artmıştır. Ayaktan kan basıncı izlemi ile 'nocturnal dip' saptanabilir. Maliyet faktörü bu yöntemin en büyük dezavantajıdır. Tablo 21'de hangi durumlarda ayakta kan basıncı izlemi yapılması gerektiği gösterilmiştir.

Tablo 21. Ayaktan kan basıncı izlemi endikasyonları

Beyaz önlük hipertansiyonu
Hedef organ hasarı olmayan sınırdaki hipertansiyon
İlaç tedavisinde başarısızlık
Ataklar yapan hipertansiyon
Aile öyküsü pozitif normotansif bireyler
Hipotansif semptomların varlığı
Gece gelen anginal ataklar ve akciğer ödemi
Otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları
Karotid sinüs senkopu ve pacemaker (kalp pili) sendromları

KENDİ KENDİNE KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ (SELF MEASUREMENT OF BLOOD PRESSURE)

Ayaktan kan basıncı izlemi ile kendi kendine kan basıncı izlemi birbirine karıştırılmamalıdır. Kendi kendine kan basıncı ölçümünün 4 avantajı vardır;

1. Beyaz önlük hipertansiyonunun saptanması
2. Antihipertansif tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
3. Hastanın tedaviye uyumunun kolaylaştırması
4. Maliyeti düşürme potansiyeli

Ev ölçümlerinde kan basıncı değerlerinin 135/85 mmHg'dan fazla olması hipertansiyon olarak kabul edilir.

BİLGİNTURAN SENDROMU

Bilginturan sendromu ilk kez 1973 yılında Prof. Dr. Nihat Bilginturan tarafından tanımlanmıştır. Hastalık ilk kez Doğu Karadeniz'de bir ailede tanımlanmıştır. Daha sonra benzer bulgulara Kanada, Amerika ve Japonya'da da başka ailelerde rastlanmıştır. Bu sendromda şiddetli hipertansiyonla birlikte brakidaktili (kısa parmak) vardır. Hastaların boyları kısadır. Otozomal dominant geçiş gösterir ve hastalıktan sorumlu gen 12. kromozomun kısa kolunda bulunur. Beta blokörler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve alfa blokörler bu hastalarda kan basıncını düşürür, diüretikler ise etkisizdir. Bu durum bu sendromun tuza duyarlı olmayan bir hipertansiyon tipi olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-183.
2. O'Brien E, O'Malley K. Kan basıncının ölçülmesi. ABC of Hypertension. Beevers DG (ed), Şentürk H (çeviri ed). Interpress Basın ve Yayıncılık A.Ş., İstanbul, 1987: 1-19.
3. Erdine S. Türkiye Hipertansiyon Atlası, 1993.
4. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. Hypertension 1993; 22:392-403.
5. Chalmers J, Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control. J Hypertens 1996; 14: 929-933.

6. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446. Not: Bu rapor <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/cardio/hbp/prof/jnc6.pdf> adresinden bulunabilir.
7. Swales JD. *Manual of Hypertension*. Blackwell Science, Oxford 1995.
8. Sobel BJ, Bakris GL. *Hypertension A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Hanley & Belfus Inc, Philadelphia 1995.
9. Izzo JL. Treatment of mild hypertension: An evolutionary process. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. Glasscock RJ (ed). Mosby-Year Book, Inc, St. Louis 1992: 357-373.
10. Houston MC, Meador BP, Schipani LM. *Handbook of antihypertensive therapy*. Hanley & Belfus Inc, Philadelphia 1997.
11. Hollenberg NK, Williams GH. The kidney in hypertension: Sodium sensitivity and renal and adrenal non-modulation. *Calcium Antagonists and the Kidney*. Epstein M, Loutzenhiser R (eds). Hanley & Belfus Inc, Philadelphia 1990: 23-31.
12. Smith HT. Hypertension and the kidney. *AJH* 1993; 6: 119S-122S.
13. Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension-how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 223-225.
14. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. *Clinical Hypertension*. Kaplan NM (ed). Williams and Wilkins, Baltimore 1994: 47-108.
15. Campese VM. Clinical aspects and management of essential hypertension. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 1186-1217.
16. Reisin E. Nonpharmacologic approaches to hypertension. *Med CI North Am* 1997; 81: 1289-1303.
17. Kobrin I, Charlon V, Bursztyn M. New developments in drug therapy of hypertension. *Med CI North Am* 1997; 81: 1359-1371.
18. Maschio G. Protecting the residual renal function: How do ACE inhibitors and calcium antagonists compare? *Nephron* 1994; 67: 257-262.
19. Freis ED. Current status of diuretics, β -blockers, α -blockers and α - β -blockers in the treatment of hypertension. *Med CI North Am* 1997; 81: 1305-1317.
20. Gifford RW. Antihypertensive therapy. *Med CI North Am* 1997; 81: 1319-1333.
21. Neutel JM. Role of whole-day ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Am J Nephrol* 1996; 16: 202-209.
22. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 9: 1-11.
23. Schuster H, Toka O, Toka HR et al. A cross-over medication trial for patients with autosomal-dominant hypertension with brachydactyly. *Kidney Int* 1998; 53: 167-72.
24. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT study. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998; 351: 1755-1762.
25. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.

- 26.Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- 27.Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: International Society of Hypertension (WHO-ISH) Mild Hypertension Committee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
Not: Bu rapor <http://www.acvc.com/who-ish.cfm> adresinden bulunabilir.
- 28.Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, Poulter NR, Russell G. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569-592.
Not: Bu rapor <http://www.hyp.ac.uk/bhs/> veya <http://www.hyp.ac.uk/bhs/managemt.html> adresinden bulunabilir.
- 29.HASTALAR İÇİN TEMEL HİPERTANSİYON BİLGİLERİ (Hipertansiyon konusundaki ilk Türkçe site)
<http://www.geocities.com/HotSprings/Resort/9484> veya hipertansiyon.web-page.net
- 30.The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.
- 31.Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens*. 1994; 12: 463-8.
- 32.Altun B, Arici M, Nergizoglu G et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-23.
- 33.Capraz M, Dilek M, Akpolat T. Garlic, hypertension and patient education. *Int J Cardiol* (baskıda).
- 34.Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004, BHS-IV. *J Hum Hypertens*. 2004; 18: 139-185.
- 35.2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21: 1011-53.
36. <http://www.usrds.org>

KONU 6B

HİPERTANSİF KRİZ

Taner ÇAMSARI, Tekin AKPOLAT

Genellikle şiddetli (diyastolik kan basıncı >120 mm Hg) ama ender olarak da orta şiddetteki kan basıncı yükseklikleri sırasında ve göreceli olarak kısa bir süre içinde gelişen, hayati organlarda kalıcı hasara veya ölüme yol açan klinik bir sendromdur. Tüm hipertansif popülasyonunun % 1'inde izlenir. İki gruba ayrılarak incelenebilir;

1.Hipertansif acil durum (emergency): Diyastolik kan basıncı genellikle 140 mm Hg ve üzerindedir; ilaveten merkezi sinir sistemi, miyokard, böbrekler veya hematolojik sistemde hızlı ve ilerleyici hasar vardır. Belli başlı acil durumlar şunlardır: hipertansif ensefalopati, malign hipertansiyon, miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu, akut sol ventrikül yetmezliği, anstabil (unstable, dengesiz) anjina (angina) gibi durumlara eşlik eden hipertansiyon, intrakraniyal kanama varlığı, aşırı katekolamin salınan durumlar (feokromositoma, semptomimetik uygulanması...), eklamsi ve hamilelikteki şiddetli hipertansiyonlar, erken postoperatif dönemdeki şiddetli hipertansiyonlar. Kan basıncı bir saat gibi kısa bir süre içinde yoğun bakım şartlarında parenteral ilaçlarla kontrol altına alınmalıdır.

2.Hipertansif acele (ivedi) durum (urgency): Diyastolik kan basıncı genellikle 130 mm Hg'nın altındadır. Kan basıncında önemli derecede artış olmasına karşın ilerleyici hedef organ hasarına ilişkin bulgu yoktur. Belli başlı acele durumlar şunlardır: antihipertansif tedavinin başarısız olduğu durumlar, akselere hipertansiyon, skleroderma krizi, perioperatif hipertansiyon, koroner arter hastalığı ile birlikte olan hipertansiyon, böbrek transplantlı hastalarda görülen hipertansiyon. Kan basıncı aşamalı olarak 24-48 saatte düşürülmelidir.

Tedavide ilk amaç, kan basıncını normal sınırlara getirmek değil hasta için emniyetli bir değere indirmektir. Ortalama arter basıncının (**diyastolik basınç + 1/3 nabız basıncı, nabız basıncı= sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı**) % 20-25 kadar düşürülmesi genellikle emniyetli bir yaklaşımdır.

Hipertansif krizlerde kullanılabilir ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 2'de ise hipertansif krizde ilaç seçiminde dikkat edilmesi gereken klinik durumlar özetlenmiştir.

Tablo 1. Hipertansif krizde seçenekler

Parenteral ilaçlar

Sodyum nitroprussit, nitroglicerine, diazoksit, hidralazin, enalaprilat, fentolamin, trimetafan, labetalol, metildopa, nicardipin, dilevalol, propranolol, metoprolol, esmolol, furosemide, magnezyum sülfat

Oral ilaçlar

Nifedipin, kaptopril, klonidin, labetalol, prazosin

Tablo 2. Hipertansif krizde ilaç seçimi

ACE: Anjiotensin konverting enzim

Eşlik eden klinik durum	İlaç
Hipertansif ensefalopati	Sodyum nitroprussit, labetalol diazoksit, nifedipin
Serebral infarkt	Sodyum nitroprussit
Kafa içi kanama	Sodyum nitroprussit, labetalol, mannitol, furosemide
Gebelik toksemisi	Magnezyum sülfat
Preeklamsi-eklamsi	Metildopa, hidralazin, labetalol
Aort diseksiyonu	Trimetafan + propranolol, Sodyum nitroprussit + propranolol
Miyokard iskemisi	Nitroglicerine (sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte inferior duvar miyokard infarktüsü hariç)
Kalp yetmezliği	Sodyum nitroprussit, furosemide, ACE inhibitörü, nifedipin, nicardipin
Feokromositoma	Fentolamin, labetalol

Sodyum nitroprussit: Hem arteriyel hem de venöz genişleme yapar. Etkisinin saniyeler içinde başlaması, yarılanma ömrünün kısa olması, ilaç kesilince etkisinin hemen ortadan kalkması ve merkezi sinir sistemi ile kalbe direkt etkisinin olmaması gibi nedenlerle hipertansif krizlerde başarı ile kullanılan bir ajandır. Başlangıç dozu 0.25-0.5 mikrogram/kg/dakika'dır. Doz her 5 dakikada bir 1-3 mikrogram/kg artırılarak 10 mikrogram/kg/dakika'ya çıkılabilir. Sodyum nitroprussit, dekstroz içinde sulandırılır. Sodyum nitroprussit solüsyonları ışıktan korunmalıdır. Sodyum nitroprussit yoğun bakım koşullarında ve infüzyon pompası ile verilmelidir. Sodyum nitroprussit tedavisi ile ilgili başlıca sorunlar hipotansiyon, tiyosiyanat (thiocyanate) toksisitesi, siyanit (cyanide) toksisitesi ve ilaca tolerans gelişmesidir.

Hipotansiyon özellikle yetersiz gözlem ve takibin yapıldığı durumlarda ortaya çıkar. Sodyum nitroprussitin 24-48 saatten uzun süreli ve yüksek dozda verilmesi tiyosiyanat ve siyanit toksisitesine yol açabilir. Tiyosiyanat ve siyanit düzeyleri arasında korelasyon olmayabilir. Böbrek yetmezliği varlığında tiyosiyanat toksisitesi ve karaciğer yetmezliği varlığında siyanit toksisitesi riski daha fazladır. Tiyosiyanat toksisitesinin belirtileri bulantı, kusma, kulak çınlaması, görmede bozukluk ve psikozdur. Siyanit toksisitesinin belirtileri ise metabolik asidoz, ilaca tolerans gelişmesi, nefes darlığı, kusma, sersemlik hissi ve ataksidir.

Nitrogliserin: Hem arteriyel hem de venöz sistemde genişleme yapar. Miyokard iskemisine (koroner cerrahi sonrası, anstabil anjina, miyokard infarktüsü) eşlik eden hipertansif krizler için en uygun ilaçtır. Ancak, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan inferior (alt) duvar infarktüsünde kullanımından kaçınılmalıdır. Etkisi 5 dakika içinde başlar, yarılanma ömrü 1-4 dakikadır. 5-10 mikrogram/dakika ile infüzyona başlanır, 5 dakikalık aralıklarla doz artırılarak 200 mikrogram/dakikaya ulaşılabilir, ancak bazı hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir. 'Polyvinyl chloride' ile bağlandığı için cam şişede infüze edilmeli ve uygun uygulama seti kullanılmalıdır.

Esmolol: Kısa etkili β_1 adrenerjik reseptör antagonistidir. Aort disseksiyonu veya perioperatif dönemdeki hipertansif krizde tercih edilir. Başlangıçta 250-500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$ yükleme dozu yapıldıktan sonra 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$ ile infüzyon yapılır. 5 dakika sonra yükleme dozu tekrarlanabilir veya infüzyon dozu 300 $\mu\text{g}/\text{dakika}$ 'ya çıkılabilir. Etkisi 1-2 dakikada başlar ve 10-30 dakika sürer. Hipotansiyon, bulantı, birinci derece A-V blok, bronkospazm, kalp yetmezliği gibi yan etkiler görülebilir.

Furosemide: Henle kulpu çıkan kolunu etkileyen güçlü bir diüretiktir. Hipertansif krizlerde birinci basamak ilaç olarak kullanılmamalıdır. Sadece kalp yetmezliği ile birlikte olan hipertansif krizlerde kullanılır. Hipertansif krizlerde hastalar genellikle volüm azlığı içindedirler bu durumda uygulanacak loop diüretigi bu hipovolemiyi agrave edebilir. Kullanılması gerektiği durumda, başlangıç dozu intravenöz 20-80 mg'dır, 1-2 saatte bir doz tekrarlanabilir. Etkisi 15-60 dakikada başlar. Günlük maksimum doz 600 mg'dır. Dakikada 20 mg'ı aşmamak gerekir. Çok hızlı verilirse sağırılık yapar. Furosemide ülkemizde acil durumların hemen hepsinde zaman zaman kullanılmaktadır. Kriz durumlarında kullanılması gereken tüm ilaçların her zaman kolaylıkla bulunamamasından kaynaklandığı sanılan bu uygulamanın **kalp yetmezliği dışında acil tedavide yeri yoktur.**

Nifedipine: Kullanımının kolay olması, yoğun bakım izlemi gerektirmemesi, etkin olması ve birçok parenteral ilacın teminindeki zorluklar nedeni ile ülkemizde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. 10-20 mg kısa etkili nifedipinin ağızda çiğnenmesi veya ezilmesi ile kan basıncı 5-20 dakikada düşmeye başlar ve etkisi 3-5 saat sürer. Ciddi kan basıncı düşüklüğü ve buna bağlı olarak retina, koroner arter ve merkezi sinir sistemine ilişkin iskemi bulgularının oluşumuna neden olabilir. Aort darlığı olan hastalarda kan basıncının ani düşürülmesi dolaşım yetmezliğine yol açabilir.

Bu yan etkileri nedeni ile hipertansif krizin olmadığı durumlarda kullanımdan kaçınılmalıdır. Ülkemizde sık olarak yapılan bazı hatalar; hastaların evde her kan basıncı yüksekliğinde dil altı nifedipine kullanması ve acil servise başvuran her hipertansif hastaya dil altı nifedipine verilmesidir (Şekil 1).



Şekil 1. Yanlış dil altı nifedipine uygulaması ülkemizde çok yaygındır.

Kaptopril: Bir anjiotensin konverting enzim inhibitörüdür. Başlangıç dozu 6.25-25 mg'dır. Etkisi 15 dakikada başlar, 2-6 saat sürer. Eğer 1. saatte kan basıncı düşmemişse 12.5 mg ek doz verilebilir. Yan etkileri için Bakınız Konu 6.

Prazosin: Alfa₁ reseptör blokörüdür. 1-2 mg dozunda verilir. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma ulaşır ve 8 saat sürer. Postüral hipotansiyona yol açabilir.

ORAL TEDAVİYE GEÇİLMESİ

Hipertansiyon kriz tedavisi planlanırken ağızdan idame doz tedavi de en kısa sürede başlanmalıdır. Bu amaçla kullanılacak ilaçlar lup diüretikleri, beta-blokörler, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum antagonistleri, postsinaptik alfa₁ reseptör blokörleri ve santral etkili alfa₂ agonistlerdir.

KAYNAKLAR

1. Handbook of antihypertensive therapy. Houston MC, Meador BP, Schipani LM (eds). Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia 1997.
2. Hypertension A clinician's guide to diagnosis and treatment. Sobel BJ, Bakris GL. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia 1995.
3. Williams GH. Hypertensive vascular disease. Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci AS ve ark (eds). Mc Graw-Hill, New York, 1998: 1380-1394.
4. Tisher CC, Wilcox CS. Treatment of Hypertensive crisis. Nephrology. Mass Publishing Co., Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 221-226.
5. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.

RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON

Melda Dilek, Tekin AKPOLAT

İlk kez 1934 yılında Goldblatt ve arkadaşları hayvan deneylerinde böbrek damarlarında daralma meydana getirerek hipertansiyon ortaya çıktığını göstermişler ve hipertansiyon patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuşlardır. Renovasküler hipertansiyon (RVH) ile renal arter darlığı birbirine karıştırılmamalıdır. RVH tanısında üç temel nokta vardır:

1. Darlığın anatomik olarak gösterilmesi

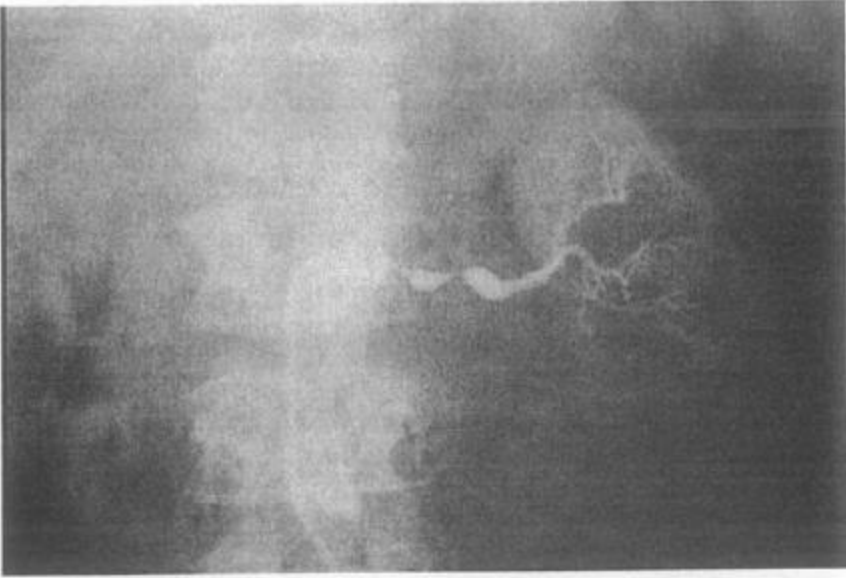
2. Darlık gösteren bölgenin fizyopatolojik öneminin gösterilmesi

3. Uygun tedavi (cerrahi, anjiyoplasti, nefrektomi...) ile kan basıncı yüksekliğinin küratif tedavisi.

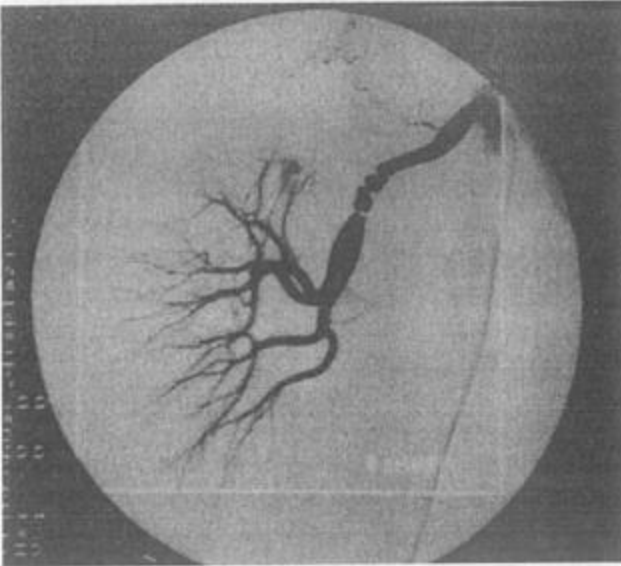
RVH'a neden olan hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir. RVH'un iki önemli nedeni vardır. Bunların ilki özellikle genç kadınlarda sık izlenen fibromusküler displazi (FMD), diğeri ise daha çok ileri yaş erkeklerde izlenen aterosklerotik renal arter darlığıdır. Diğer nedenler çok nadir olarak RVH'a yol açabilirler.

Tablo 1. Renovasküler hipertansiyon nedenleri

Ateroskleroz (Şekil 1)
Fibromusküler displazi (Şekil 2)
Abdominal aort anevrizması
Vaskülit
Renal emboli veya infarkt
Böbrek içinde arteriyovenöz fistül
Polikistik böbrek hastalığı
Aort koarktasyonu
Böbrek kanseri
Basit böbrek kisti
Renal arter travması
Subkapsüler hematom



Şekil 1. Atheroskeroza bağlı renal arter darlığı ve poststenotik dilatasyon (Renal anjiyografi)



Şekil 2. Fibromusküler displaziye bağlı renal arter darlığı, darlığın tesbih tanesi gibi olmasına dikkat ediniz (Renal anjiyografi).

FİBROMÜSKÜLER DİSPLAZİ

Genel bir arteriyel displazidir. Renal arterlere özgü değildir, tüm büyük arterleri tutabilir. Tüm renovasküler hipertansiyonlarda atherosklerozdan sonraki en sık nedendir. Çocuklarda ve 50 yaşın altında sıklığı % 10-50 arasında değişir. Tutulan damar katına göre farklı isimler ile tanımlanmakla birlikte en sık görülen formu renal anjiyografik değerlendirmede klasik tesbih tanesi görüntüsü veren medial fibromüsküler displazidir (% 70). Daha nadir görülen fibromüsküler displazi tipleri ise intimal, perimedial ve periarteriyel fibroplazidir.

ATHEROSKLEROTİK RENAL ARTER DARLIĞI

Genellikle proksimal renal arter segmentini tutar ve diğer sistemlerde de yaygın atherosklerotik tutulumla seyrederek. Ortalama yaşam süresinin uzaması atherosklerotik sorunların sıklığını arttırmıştır. Çift taraflı tutulum yaygındır. Tüm renovasküler hipertansiyonların en sık nedenidir, yaklaşık % 75'inden sorumludur. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda nedeni bilinmeyen böbrek yetmezliği atherosklerotik renal arter hastalığına bağlı olabilir.

Renovasküler hipertansiyonun tüm hafif-orta hipertansiyonu olan hastalardaki sıklığı % 1'den azdır. Yeni başlamış, şiddetli ve tedaviye dirençli hastalar arasında renovasküler hipertansiyon sıklığı çok daha yüksektir. 65 yaşın üstündeki hastalarda hastaların yaklaşık % 5-10'unda renal arter darlığı olabilir, seçilmiş yüksek riskli gruplarda bu oran % 20-30'lara kadar çıkabilir. Genel popülasyondaki yaklaşık % 1 civarındaki prevalans göz önüne alındığında hipertansif hasta izleyen hekimlerin hipertansiyon saptadıkları tüm vakaları RVH yönünden test etmeleri pratik değildir ve pahalıdır. Bu noktada hangi olguların RVH yönünden test edilmesi gerektiği cevap verilmesi gerekli kritik bir sorudur. Tablo 2'de hangi durumlarda renovasküler hipertansiyondan şüphelenilmesi gerektiği gösterilmiştir.

Renovasküler hipertansiyonun klinik özellikleri çok değişkenlik gösterebilir (Tablo 3). Renovasküler hipertansiyonlu vakaların % 40'ında karında anormal bir üfürüm vardır; bu nedenle tüm hipertansif hastalarda renal arter bölgesi mutlaka dinlenmelidir. Özellikle atherosklerotik grupta bu bölgede duyulan üfürümün aorta, mezenter arter gibi diğer arterlere ait olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 2. Renovasküler hipertansiyon düşünülmesi gereken durumlar

- 30 yaştan önce başlamış hipertansiyon, özellikle aile öyküsü yoksa
- 55 yaşından sonra aniden başlayan hipertansiyon
- Karında üfürüm duyuluyorsa, özellikle diyastole uzuyorsa ve tek taraflı ise
- Hızlanmış veya dirençli hipertansiyon
- Tekrarlayan akciğer ödemi
- Nedeni bilinmeyen böbrek yetmezliği, özellikle idrar sedimenti normal ise
- Birlikte yaygın atherosklerotik damar hastalığı varsa, özellikle hasta sigara içiyorsa
- Antihipertansif tedavi ile akut böbrek yetmezliği gelişmişse, özellikle anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile
- Hipopotasemi varsa
- Diyastolik kan basıncı 120 mmHg'dan yüksek ise
- Evre III/IV retinopati ile seyreden malign ya da akselere hipertansiyon varsa
- İki böbrek arasında 1.5 cm'den fazla büyüklük farkı olması*

*İki böbrek arasındaki büyüklük farkı hastaların % 60-70'inde izlenir.

Tablo 3. Renovasküler hipertansiyonun klinik özellikleri

Asemptomatik
 Renovasküler hipertansiyon
 İskemik nefropati
 Böbrek yetmezliği
 Hızlanmış kardiyovasküler hastalık
 Konjestif kalp yetmezliği
 Akciğer ödemi
 İnme
 Sekonder aldosteronizm

TANISAL TESTLER

RVH tanısında kullanılan testlerin bir kısmı anatomik anormalligi yani darlık varlığını belirlemeye yönelik iken (Dupleks sonografi, manyetik rezonans görüntüleme, anjiyografi), bir grup test ise fizyolojik anormalligi, yani darlığın kan basıncı yüksekliği yaratıp yaratmadığını anlamaya yöneliktir. Renovasküler hastalık düşünülen hastalarda yapılabilecek noninvaziv testler kaptoprilli renal sintigrafi, Dupleks Doppler ultrasonografi ve manyetik rezonans anjiyografidir. Diğer bir noninvaziv test olan spiral BT (bilgisayarlı tomografi) anjiyografi ile 3 boyutlu damar görüntüleri elde edilebilir. Kesin tanı renal anjiyografi ile konur. Geçmişte kullanılan dakikalık intravenöz piyelografi (İVP), plazma renin aktivitesi ve kaptopril testinin kullanımı giderek azalmıştır. Son yıllarda kullanımı giderek azalan diğer 2 test renal vende renin tayini ve intravenöz digital subtraction anjiyografidir.

Dakikalık İntravenöz Piyelografi (İVP): Kontrast madde verilmesini takiben 1, 2, 3 ve 5. dakikalarda da film çekilir. Klasik olarak İVP'de RVH lehine yorumlanabilecek değişiklikler şu şekilde özetlenebilir.

A.Major Bulgular

- 1)Darlık olan taraf böbrekte küçülme
- 2)Darlık olan tarafta geç nefrogram
- 3)Darlık olan tarafta konsantrasyon fazlalığı

B.Minör Bulgular

- 1)Artmış kollateral dolaşıma bağlı pelvik ve üreteral çentiklenme
- 2)Pelvikalisijel sistemde büyüklük farkı
- 3)Parankimal atrofi
- 4)Renal pitozis

Ancak son yıllarda diğer noninvaziv tarama testlerinin giderek gelişmesi İVP'yi sık kullanılır bir test olmaktan çıkarmıştır. Pekçok klinikte eğer renal parankimal sorun düşünülüyor ise, İVP artık kullanılmama noktasına gelmiştir. Özellikle çift taraflı darlıklarda İVP'nin darlık belirleme gücü daha da sınırlıdır.

Plazma renin aktivitesi (PRA): RVH'lu hastaların % 50-80'inde ve primer hipertansiyonlu vakaların ancak % 16'sında PRA artmıştır. Hipertansif hastayı değerlendirir iken yüksek bulunmasının değeri sınırlıdır. Ancak PRA'nın düşük bulunması RVH tanısından uzaklaştırır.

Kaptopril testi: Bu testin sağlıklı sonuç verebilmesi için şu koşulların yerine getirilmesi gereklidir.

A.Üç hafta önce tüm antihipertansifler kesilmelidir.

B.Dört gün önce diüretikler kesilmelidir.

C.Hasta normal tuzlu diyete alınarak 50 meq/günlük idrar tuz atılımı sağlanmalıdır.

Bu test uygulanır iken bazal PRA için kan örneği alındıktan sonra hastaya 25-50 mg kaptopril oral olarak uygulanır. Daha sonra birinci saatte yeniden kan örneği alınarak PRA çalışılır. Test sonucunda şu üç kriter sağlanır ise test pozitif olarak yorumlanır;

A)Birinci saatteki PRA değeri ≥ 12 ng/ml/saat

B)Mutlak PRA artımı ≥ 10 ng/ml/saat

C) Bazal PRA değeri ≤ 3 ng/ml/saat'in altında ise PRA artımı % 40 olmalıdır.

Sensitivite ve spesifite açısından çok farklı rakamların bildirildiği tarama testidir. Genel olarak sensitivitesi ortalama % 74'tür ve spesifitesi oldukça yüksektir. Genel düşünce iyi standardize edilir ve serum kreatinin değeri < 1.5 mg/dl ise yüksek spesifiteye sahip bir test olarak kullanılabilceği yönündedir ancak pratikte test için gereken koşulların sağlanmasındaki zorluklar nedeni ile bu testin günümüzde kullanımı son derece sınırlıdır.

Kaptoprilli renal sintigrafi: Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü kullanımı darlık olan tarafta anjiotensin II ile sağlanmış efferent arteriyoler direnç artışını ortadan kaldırarak intraglomerüler basıncı düşürmekte ve ciddi glomerüler filtrasyon değer düşmeleri yaratmaktadır. Glomerüler filtrasyon değerindeki bu düşme sintigrafik olarak saptanabilir. Sensitivite ve spesifitesi % 75-85 civarındadır. Furosemid kullanımının da eklenmesi ile bu testin duyarlılığı % 90'ların üzerine çıkabilmektedir. Renal sintigrafik değerlendirmede renal arter darlığı düşündürülen bulgular şu şekilde özetlenebilir;

A. Etkilenen böbreğin radyoaktif madde alımında azalma (\leq % 40) ve diğer böbreğin radyoaktif madde alımında artma (≥ 60)

B. Radyoaktif maddenin stenotik böbrekteki ekskresyonunda gecikme

C. Stenoz olan tarafta radyoaktif madde retansiyonunun % 20 daha fazla olması.

ACE inhibitörü kullanımı ile bu bulgular daha belirgin hale gelir. Eğer böbrek yetmezliği var ise bu durumda kaptoprilli renal sintigrafinin duyarlılığı azalır.

Renal vende renin tayini: Tek taraflı renal arter stenozunda iskemik tarafta renin salınımındaki artma sonucunda o taraf renal veninde renin düzeyi artmış olarak bulunur. Normalde renal ven renin düzeyi/vena kava inferior renin düzeyi oranı yaklaşık 1.2'dir. Bu değer ≥ 1.5 ise % 80 sensitivite ve % 62 spesifite ile RVH tanısı konabilir. Diüretik, nifedipine, hidralazin, kaptopril kullanımı gibi uygulamalar ile testin duyarlılığı daha da artırılabilir. Günümüzde kullanım alanı çok sınırlıdır. Nadiren böbrek kisti, piyelonefrit ve üreter tıkanması yalancı pozitifliğe neden olabilir.

İntravenöz digital subtraction anjiyografi (IV DSA): Noninvaziv bir test olarak anatomik darlığı belirlemek için yıllardır kullanılmaktadır. Son yıllarda kontrast madde kullanılması ve duyarlılık sorunları nedeniyle kullanım alanı

azalmıştır. Femoral arter veya abdominal aortada atherosklerotik hastalığı olan hastalarda selektif renal anjiyografinin riskli olması nedeni ile kullanılabilir.

Dupleks sonografi: Son yıllarda giderek güncellenen bir tanı yöntemi olma niteliğini kazanmıştır. Noninvaziv oluşu, tekrarlanabilirliği ciddi avantajlar olarak değerlendirilebilir. Renal arter trasesi üzerinde "peak sistolik velocity >180 cm/sn" ise RVH lehine yorumlanabilir. Bu parametrenin darlık olan segment/renal arterin aorta komşuluğundaki değerlerine orantısı > 5.5 ise tanı daha da güçlenir. Bu yöntemin renal arter darlığını saptamada duyarlılık ve özgüllüğü oldukça iyidir. Renal transplantasyon sonrası dönemde gelişen renal arter darlıklarını belirlemede, greftin cilde yakın yerleşimi nedeniyle çok değerli olabilirler. Bu tanı yönteminin en büyük dezavantajı incelemenin uzun sürmesi ve deneyimsiz ellerde hataya çok açık olmasıdır. Böbrek yetmezliği olan ve kontrast madde kullanımının riskli olduğu ve RVH düşünülen hastalarda yararlı olabilir.

Manyetik rezonans anjiyografi: Noninvaziv bir test olarak kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Yalancı pozitiflik önemli bir sorundur. Nefrotoksik kontrast madde kullanımı gerektirmemesi nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda rahatlıkla uygulanabilir. Kalp pili gibi metalik aletler veya kapalı yerde kalma korkusu nedeni ile bazı hastalarda yapılamaz.

BT anjiyografi: Manyetik rezonans anjiyografi gibi son yıllarda kullanımı giderek artan testlerden birisidir. Arteriyografinin hassasiyeti ile intravenöz digital subtraction anjiyografinin düşük riskini ve kolay uygulanabilirliğini birleştiren bir testtir. Renal arter darlığını saptamada duyarlılık ve özgüllüğü % 90'dan daha fazladır. Kontrast madde kullanılması nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılması sorun olabilir.

Selektif renal arteriyografi: RVH'un kesin anatomik tanımlanmasında kullanılır. Arteriyografik olarak darlığın önemli olduğunun söylenebilmesi için darlığın % 75'in üzerinde olması gereklidir. Fizyolojik olarak önemli darlıkların arteriyografik bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir. Selektif renal arteriyografide mortalite nadir olup, kanama, trombüs ve kontrast madde kullanımına bağlı sorunlar izlenebilir.

Tablo 4. Fizyolojik olarak önemli darlıkların arteriyografik bulguları

Lümen çapının \geq % 80 azalması
Darlık olan böbrekte küçülme
Poststenotik genişleme
Kollateral dolaşım varlığı

Yukarıda sözü edilen tarama testlerinden özellikle darlığın fonksiyonelliğini belirleyen testlerin gücü böbrek yetmezliği varsa, darlık çift taraflı ise azalmakta, hatta kaybolmaktadır. Renovasküler hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık % 29'unda renal arter darlığı çift taraflıdır. Günümüzde renal arter darlığı tarama/tanısında en çok kullanılan 4 test Doppler ultrasonografi, kaptoprilli renal sintigrafisi, manyetik rezonans anjiyografi ve BT anjiyografidir; hangisinin tercih edileceği merkezin deneyimine bağlıdır. Fibromusküler displazide manyetik rezonans anjiyografi ve BT anjiyografinin duyarlılık ve özgüllüğü atherosklerotik renal arter darlığına kıyasla daha azdır, bu nedenle fibromusküler displazi şüphesi fazla ise arteriyografi yapılması gerekebilir.

TEDAVİ

Tedavide amaç kan basıncı kontrolü ve renal arter darlığına bağlı iskeminin oluşturduğu sorunları önlemek/geri çevirmektir. RVH olan vakalarda 3 tedavi seçeneği söz konusudur (Tablo 5).

Tablo 5. Renovasküler hipertansiyonda tedavi seçenekleri

-
- Tıbbi tedavi
 - Renal anjiyoplasti/stent uygulaması
 - Cerrahi tedavi
-

Tıbbi Tedavi: Yapılan uzun süreli prospektif çalışmalarda RVH'lu vakaların özellikle atherosklerotik formlarında tıbbi tedavinin artmış mortalite ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir. Üstelik tıbbi tedavi ile kan basıncı düşüklüğü sağlansa bile renal iskemik atrofi sonucu darlık olan tarafta zamanla böbreklerin glomerüler filtrasyon değerinde önemli düşmeler izlenmektedir. Renal arter darlığının renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive etmesi nedeni ile anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri kan basıncının kontrol altına alınmasını kolaylaştırır ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasına bağlı kardiyovasküler sorunları azaltır ancak darlık olan böbrekte glomerüler filtrasyonda azalmaya yol açar. Bu nedenle tedavi planlanırken anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin hastaya sağlayacağı yarar ve zararlar tartışılmalıdır. Tek böbrek-tek darlık veya iki böbrek-iki darlık var ise anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı sakıncalıdır. Aşağıdaki durumların varlığında tıbbi tedaviye devam edilmeli, girişimsel işlemlerden kaçınılmalıdır (Tablo 6).

Tablo 6. Girişimsel tedavilerden kaçınılması gereken durumlar

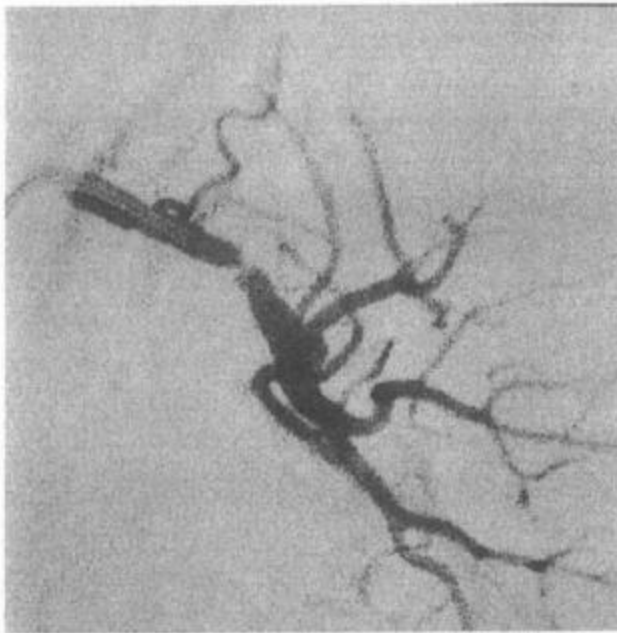
Hafif hipertansiyon
İlaç tedavisi ile başarılı hipertansiyon tedavisi
Dengede ve iyi böbrek fonksiyonları
İleri yaş
Başka ciddi bir hastalığın varlığı
Girişimsel işleme engel olabilecek anatomik sorunlar

Hipervolemi, kontrolsüz hipertansiyon, soliter böbrekte darlık, bilateral darlık, böbrek fonksiyonlarında bozulma veya eşlik eden ciddi hastalıkların varlığında renal anjiyoplasti veya diğer girişimsel tedaviler düşünülmelidir.

Renal anjiyoplasti/stent uygulaması: Girişimsel tedavilerin amacı kan basıncı kontrolü, böbrek yetmezliğinin önlenmesi/ilerlemesinin yavaşlatılması ve kardiyovasküler sorunların önlenmesidir. Anjiyoplastinin gelişmesi renovasküler hipertansiyon tedavisini çok etkilemiştir. Anjiyoplasti lokal anestezi altında arteriyel yoldan dar olan renal arter kesimine sokulan balonun şişirilerek darlığın giderilmesi esasına dayanır (Şekil 3-5). Anjiyoplasti uygulamasında en önemli sorun yeniden plak oluşmasıdır. Stent uygulaması ile yeni plak oluşumu sorununda önemli başarı sağlanmıştır. Stent uygulaması yeniden plak oluşumunda başarılı olmanın yanısıra, erken ve geç restenoz riskini de azaltır. Atheroskleroza bağlı renal arter darlığında günümüzde en çok uygulanabilir yöntem anjiyoplasti ile birlikte stent uygulamasıdır (Şekil 6). Anjiyoplasti ile birlikte stent uygulaması renovasküler hipertansiyon tedavisinde cerrahi tedavinin önüne geçmiştir.

Fibromusküler displazinin tedavisinde hem girişimsel tedaviler hem de cerrahi tedavi başarı ile uygulanabilir, hangi tedavinin daha başarılı olduğunu karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ancak girişimsel tedaviler riskinin düşük olması, daha az invaziv olması, genel anesteziye gerek olmaması, hastanede kalma süresinin daha kısa olması ve cerrahi ile başarı şansının benzer olması nedeni ile öncelikle tercih edilir. Öncelikle tercih edilen yöntemin girişimsel yöntem olmasına rağmen fibromusküler displazide damarların çok hassas olduğu unutulmamalıdır.

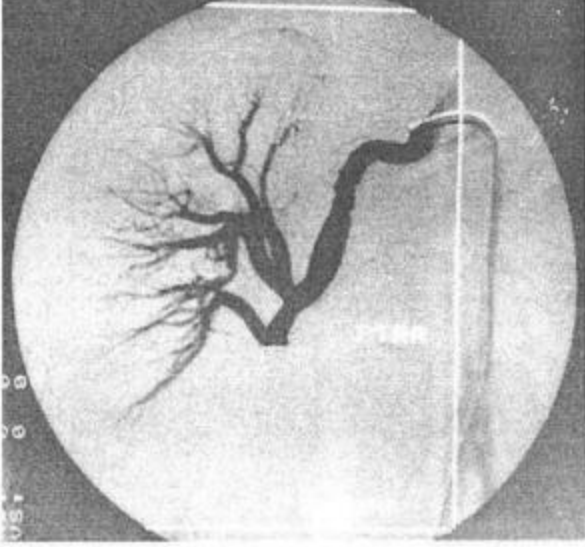
Renal anjiyoplasti ve stent uygulamasının komplikasyonları genellikle minör ve vasküler girişim yolu (çoğunlukla femoral, nadiren brakial arter) ile ilişkilidir, lokal hematoma ve kanama izlenebilir. Kontrast maddeye bağlı sorunlar da izlenebilir. Nadiren özellikle atherosklerotik darlıklarda renal arter diseksiyonu gibi ciddi komplikasyonlar da izlenebilir.



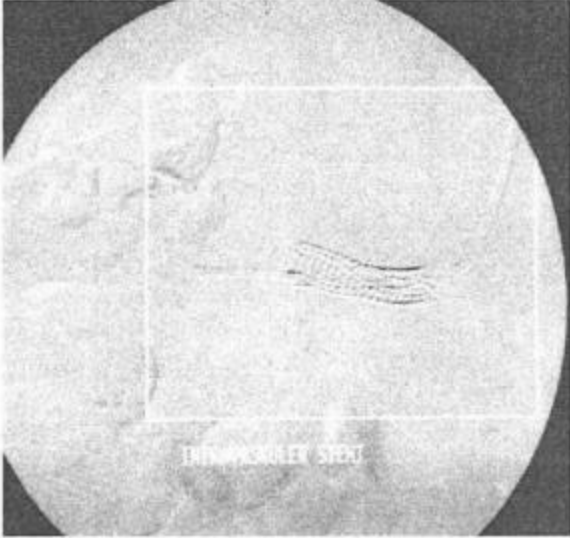
Şekil 3. Sol renal arter darlığı (Renal anjiyografi)



Şekil 4. Şekil 3'teki darlığın anjiyoplasti ile açılması (Renal anjiyografi)



Şekil 5. Fibromusküler displaziye bağlı renal arter darlığı olan hastada (Şekil 2) darlık anjiyoplasti ile genişletilmiş (Renal anjiyografi).



Şekil 6. Renal arter darlığı tedavisinde kullanılan intravasküler stent (Renal anjiyografi).

Cerrahi tedavi: Günümüzde cerrahi uygulanan hastalar genel olarak girişimsel tedavilerin uygulanmadığı veya başarısız olduğu hastalardır. Bu hastaların eşlik eden sorunları ve renal arter darlığının şiddeti 10-15 yıl öncesine göre daha fazladır. Atherosklerozun yaygın bir hastalık olduğu akıldta tutulmalıdır. Bu hastalarda renal arter cerrahisinden önce karotid ve koroner arter hastalığı araştırılmalıdır ve gereken durumlarda renal artere cerrahi uygulanmadan önce karotid endarterektomi (atherom plağının doğrudan çıkarılması) veya koroner cerrahi veya koroner anjiyoplasti yapılmalıdır.

Renovasküler hipertansiyon tedavisinde 3 temel cerrahi yöntem vardır: nefrektomi, endarterektomi ve bypass. Laparoskopik nefrektomi işlemin riskini azaltmasına rağmen günümüzde nefrektomi nadiren uygulanmaktadır. Nefrektomi, kalan böbrekte hastalık ortaya çıkar veya ilerlerse toplam böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Nefrektomi sadece ihmal edilebilir böbrek fonksiyonu olan (toplamın % 10'undan az) ve renal arter darlığının düzeltilemediği durumlarda yapılmalıdır. Endarterektomi renal arterdeki atherom plağının doğrudan çıkarılmasıdır, diğer yöntemlerden daha fazla riskli olması nedeni ile uygulandığı merkez sayısı sınırlıdır. Aorto-renal by pass işleminde safen ven, hipogastrik arter ya da sentetik greftler kullanılır, ancak atherosklerozun aortada yaygın olması sorun oluşturur. Bu nedenle hepatic arter-sağ renal arter ve splenic arter-sol renal arter anastomozları cerrahi sorunlu aortadan uzak tutabilir. Böbreğin ototransplantasyonu da yapılabilecek cerrahi tedavi yöntemlerinden birisidir.

KAYNAKLAR

- 1.Mann SJ, Pickering TG. Detecting of renovascular hypertension. *Ann Intern Med* 1992; 117:845-53.
- 2.Pickering TG. The role of laboratory testing of in the diagnosis of renovascular hypertension. *Clin Chem* 1991; 37(10b):1831-7.
- 3.Working group on renovascular hypertension. Detection, reevaluation and treatment of renovascular hypertension. Final report. *Arch Int Med* 1987; 147:820-829.
- 4.Distler A, Spies K. Diagnostic procedure in renovascular hypertension. *Clin Nephrol* 1991; 36:174-180.
- 5.Mann SJ, Pickering TG, Sos TA. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med* 1991; 90:30-40.
- 6.Foster JH, Dean RH, Penkertan JA. Ten years experience with the surgical management of renovascular hypertension. *Ann Surg* 1973; 177:755-760.
- 7.Williams GH. Hypertensive vascular disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Fauci AS ve ark (eds). Mc Graw-Hill, New York, 1998: 1380-1394.
- 8.Wilcox CS. Renovascular hypertension. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 1218-1228.
- 9.Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75: 373-383.

10. Pohl MA. Renal vascular disease. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. Glasscock RJ (ed). Mosby-Year Book, Inc, St. Louis 1992: 383-385.
11. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC ve ark. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997; 349: 1133-1136.
12. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.
13. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21: 1011-53.
14. <http://www.uptodate.com>.
15. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
16. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 3).

KONU 8

PROTEİNÜRİLER VE NEFROTİK SENDROM

Şehsuvar ERTÜRK

PROTEİNÜRİ

Makromoleküllerin Glomerüler Filtrasyonu

Glomerüllerde 20 mmHg'lık net ultrafiltrasyon basıncına karşın, yaklaşık 180 L/gün ultrafiltrasyon olmaktadır. Suya bu denli düşük dirence karşılık, albümin ve daha büyük boyutlu proteinlerin geçişine karşı etkin bir bariyer vardır. İnülin (16 Å) ve daha küçük moleküllerin plazma ve Bowman boşluğu konsantrasyonları birbirine eşittir. Oysa albüminin (36 Å) plazma konsantrasyonu 4 g/dl iken, Bowman boşluğu konsantrasyonu 1 mg/dl'den daha azdır. Bir makromolekülün Bowman boşluğu/plazma konsantrasyonu oranı eleklenme (sieving) sabitesidir ve glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliği hakkında iyi bilgi veren bir ölçüdür. Glomerüler bazal membran hakkında daha ayrıntılı bilgi için ilgili konuya bakınız (Konu 1).

Glomerüler filtrasyonda başlıca iki tip bariyer vardır:

1.Boyut (size) selektif bariyer: Boyut selektif bariyeri göstermek için dekstran molekülü iyi bir örnektir ve en küçük dekstran molekülünün (28 Å boyutlarındadır) bile eleklenme sabitesi 1'den küçüktür; diğer bir deyişle transmural pasajına bir engel vardır. Molekül boyutu büyüdükçe eleklenme sabitesi küçülür ve 60 Å'de 0 olur.

2.Elektriksel yük (charge) selektif bariyer: Glomerüler yapılarıdaki polianyonik glukozaminoglikanlar sebebi ile anyonik yapıdaki moleküllerin geçişine; aynı boyuttaki nötral, ya da katyonik moleküllere göre daha büyük bir engel vardır.

Makromoleküllerin glomerüler filtrasyonunu etkileyen diğer bir faktör de hemodinamik etkilerdir. Glomerüler filtrasyon değerinin artması veya glomerüler perfüzyon basıncının azalması (filtrasyon fraksiyonunda artış), makromoleküllerin eleklenme sabitesini artırarak proteinüride artışa yol açar.

Protein Atılımı İçin Normal Değerler

Erişkinlerde fizyolojik koşullarda 24 saatlik idrarda protein atılımı 150 mg'dan azdır (80 ± 24 mg). Çocuk ve adolesanlarda normalin üst sınırı günde 250 mg kabul edilir. Gebelikte de protein atılımında hafif bir artış olur. Bunun dışında ateş, ağır egzersiz, albümin infüzyonu gibi durumlarda protein atılımında geçici bir artış olmaktadır.

İdrar proteini plazma proteinlerinden, renal doku proteinlerinden ve üriner sistem proteinlerinden oluşur. İdrarın primer plazma proteini albümin (yaklaşık 12 mg/gün), primer non-plazma proteini ise Henle'nin çıkan kolunda sentezlenen ve idrar silendirlerinin ana yapı taşı olan Tamm Horsfall proteindir. Günlük yapımı 50-75 miligramdır. Hafif zincir, immünglobülinler, ürokinaz, müramidaz ve alkalin fosfataz idrardaki diğer protein yapılarıdır.

Proteinürinin Saptanması

Boyalı kağıt stripler (Tetrabromofenol mavisi; pH 3.0): 20 mg/dl ve daha fazla konsantrasyonlar saptanabilir. Hafif zincirler saptanamaz. Dilüe idrarda hatalı negatif; konsantre idrar, alkali idrar varlığında ise hatalı pozitif sonuçlar verir (Tablo 1).

Kantitatif testler (Türbidimetrik metodlar, Sülfosalisilik asit): 10 mg/dl üzerindeki konsantrasyonları saptayabilir. 24 saatlik idrar biriktirilmesi gerektirir. Hematüri, miyoglobüni, hemoglobüni, kontrast maddeler, tolmetin metabolitleri ile penisilin, sefalosporin tolbutamid, sulfonamid kullanımı hatalı pozitif sonuçlara yol açabilir (Tablo 1).

Spot idrar protein/kreatinin oranı: Normalde 0.1 olan oran proteinüri hakkında kabaca fikir verebilir (Oran 1 ise proteinüri 1g/gün, 2 ise 2 g/gün, 3.5'un üzerinde ise 3.5 g/günün üzerindedir).

Proteinüri Selektivitesi

IgG klirensinin transferrin klirensine oranıdır. Bu oran 0.15'den küçük ise selektif proteinüriden söz edilir. Selektif proteinüride bozulan elektriksel yük

selektif bariyerdir ve kaybedilen proteinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bu oran 0.2'den büyük ise nonselektif proteinüri mevcuttur ve kaybedilen proteinler yüksek molekül ağırlıklı proteinlerdir. Genellikle minimal değişiklik hastalığında selektif, proliferatif glomerülonefritlerde ise nonselektif proteinüri ortaya çıkar.

Tablo 1. Proteinüri saptama yöntemleri

	Dipstik yöntem	Türbidimetrik yöntem
Yalancı negatif sonuçlar		
Çok dilüe idrar	+	+
Albümin dışı protein	+	
Yalancı pozitif sonuçlar		
Konsantre idrar	+	+
Antiseptik varlığı	+	
Alkali idrar	+	
Miyoglobinüri		+
Hemoglobinüri		+
Kontrast madde varlığı		+

Proteinürinin Fiziopatolojik Tipleri

Glomerüler Proteinüri: Plazma proteinlerine glomerüler permselektivitede bozukluk sonucu ortaya çıkar. İdrarda plazma proteinleri, özellikle albümin ve globülinler bulunur. Hafif yüksek (200 mg/gün) ile ağır (>20 g/gün) arasında değişebilir.

Tübüler Proteinüri: Normalde filtre edilebilen proteinlerin yetersiz reabsorpsiyonu sonucudur. Düşük moleküler ağırlıklı proteinlerden (beta2-mikroglobülin) oluşur. Genellikle günde 0.2-2 gram arasındadır. Spot idrarda protein/kreatinin oranı 3'ün altındadır.

Overflow Proteinüri: Glomerüllerden kolayca filtre olabilen proteinlerin, artmış plazma konsantrasyonları ya da biyokimyasal yapılarının değişikliği sonucunda aşırı atılımına bağlıdır. Hemoglobinüri, miyoglobinüri ve monoklonal hafif zincirlerin idrara geçmesi bu tip proteinüriye örneklerdir. Elektroforez, immünodifüzyon veya immünpresipitasyon ile saptanabilirler. Miktarı eser ile ağır arasında değişebilir.

Doku Proteinüri: Yapısal, neoplastik veya inflamatuvar üriner sistem bozuklukları sonucu ortaya çıkar. Genellikle günde 500 mg'dan azdır.

Proteinürinin Diğer Tipleri

Geçici Proteinüri: Reversibldir (geridönüşebilir), akut bir hastalıkla birlikte görülür. Çoğunlukla alta yatan ciddi bir renal lezyon yoktur.

İntermittant (Aralıklı) Proteinüri: Seri izlemde ortaya çıkıp kaybolan proteinüridir. Özellikle anormal proteinüri atakları ağırsa önemli patolojik anlamlılığı vardır.

Persistan (Kalıcı) Proteinüri: Seri izlemde sürekli mevcut olan proteinüridir ve daha ciddi bir böbrek hastalığının göstergesidir.

Ortostatik (Postüral) Proteinüri: Ayakta durur pozisyonda, hareketli iken ortaya çıkan proteinüridir. Genellikle benigndir ve günde 1 gramın altındadır. Postüral proteinürüyi saptamak için hastadan saat 21.00- saat 8.00 arasındaki tüm idrar toplanır; bu dönemde hasta yataktan kalkmamalıdır ve bu dönem birinci idrar örneğidir. Bu dönemi izleyen 3 saatlik sürede hasta ayaktadır ve idrar toplanır (ikinci örnek). Postural proteinürüde sadece ikinci örnekte proteinüri vardır. Nadiren nefrotik boyutta protein kaybı olabilir. Fixed (sabit) ortostatik proteinüri varlığında % 8 vakada alta ciddi bir primer glomerüler hastalık yatıyor olabilir.

İzole Proteinüri: İdrarda saptanan tek bozukluğun proteinüri olduğunu tanımlar. Glomerüler, tübüler, overflow veya doku kaynaklı olabilir. İzole proteinüri postüral (ortostatik) karakter gösterebilir. Genellikle 2 gram/24 saat'in altında olup, nadiren nefrotik boyutlara ulaşabilir. Bazen alta yatan ciddi bir glomerüler hastalığın habercisi olabilir.

Asemptomatik Proteinüri: Böbrek hastalığını düşündüren öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının eşlik etmediği proteinüri şeklidir.

NEFROTİK SENDROM

Proteinüri ve lipidüri ile ortaya çıkan, artmış glomerüler geçirgenlik artışı ile karakterize bir sendromdur. Değişken derecelerde ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi vardır. Glomerüler filtrasyon değeri ve plazma albümin düzeyi normalken 3.5 g/gün/1.73 m² üzerinde proteinüri mevcuttur.

Proteinüri

Temel olay glomerül geçirgenliğinde bozukluktur. Boyut ya da elektriksel yük selektif bariyer bozukluğu sonucu gelişebilir. Proteinürinin derecesini belirleyen faktörler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Nefrotik sendromda proteinürinin derecesini belirleyen faktörler

Glomerüler filtrasyon değeri
Renin-angiotensin-aldosteron aksı
Plazma albümin konsantrasyonu
Diyette protein alımı

Protein Metabolizması ve Hipoalbüminemi

Nefrotik sendromlu hastalarda proteinüri ile hipoalbüminemi genellikle korelasyon göstermektedir. Normal fizyolojik koşullarda ve nefrotik sendromda albümin metabolizması Tablo 3’de özetlenmiştir. Nefrotik sendromda hepatik albümin sentezi artar. Normalde 145 ± 9 mg/kg/gün olan günlük hepatik albümin yapımı, nefrotik sendromlu hastalarda 213 ± 17 mg/kg/gün dolayında bulunmuştur. Sentez kapasitesi pek çok olguda üriner kayıpların üzerindedir. Buna karşın hipoalbüminemi gelişmesi, hipoalbüminemiden üriner kayıp dışında bir faktörün sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu faktörün üriner kayıplar olmayıp, albüminin artmış renal tübüler katabolizması olduğu kabul edilmektedir. Normalde 1-2 gram olan günlük renal albümin yıkımının, nefrotik sendromlu olgularda 10-25 kat arttığı gösterilmiştir. Böbrek dışı katabolizma ise serum albümin konsantrasyonunun düşüşü ile orantılı olarak azalmaktadır.

Nefrotik sendromlu hastalarda intersitisyel kompartmandaki albümin kitlesi, plazmadakine göre daha fazla azalır. Bu durum, en azından plazmanın onkotik basıncı 8 mmHg’ye düşene kadar intravasküler sıvı volümünün korunmasını sağlayan bir faktördür.

Ödem

Nefrotik sendromda öne sürülen ödem oluşturucu mekanizmalar konusundaki klasik düşünce şu şekilde özetlenebilir: Proteinüri sonucu gelişen hipoalbüminemi, intravasküler yatakta onkotik basıncı düşürür. İnvasküler onkotik basınç azalması ile, plazmadan interstisyuma su geçişi olur. İnterstisyel alanda su yeterli hacime ulaşır ise ödem gelişebilir. Azalan

intravasküler volüm renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek, böbreklerce tuz tutulumuna yol açar. Biriken su ve tuz intravasküler alanda tutulamaz ve interstisyuma geçerek ödemi artırır.

Tablo 3. Sağlıklı insanlar ve nefrotik sendromda albümin metabolizması

	Fizyolojik	Nefrotik sendrom
Intravasküler havuz	150 g	75 g
Plazma konsantrasyonu	4.0 g/dl	2.0 g/dl
Hepatik sentez	145 mg/kg/gün	213 mg/kg/gün
Ekstrarenal katabolizma	10-12 g/gün	3-6 g/gün
Glomerüler filtrasyon	1-2 g/gün	15-60 g/gün
Tübüler katabolizma	1-2 g/gün	10-50 g/gün
Üriner ekskresyon	<30 mg/gün	>3.5 g/gün

Bu klasik mekanizmanın kabulü halinde, tüm nefrotik sendromlu olgularda intravasküler volüm eksikliğinin ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivitesinin artmış olması gerekir. Oysa olguların % 70'inde plazma volümü normal ya da artmış bulunmuştur. Yine hastaların en az yarısında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktif değildir. O halde nefrotik sendromlu olgularda ödem oluşumunu açıklayacak, hipoalbüminemiden bağımsız başka bir mekanizmanın da varlığı söz konusu olmalıdır (primer renal sodyum retansiyonu). Bu mekanizmanın, primer renal sodyum ekskresyon defekti olduğu kabul edilmektedir. Bugün için, bu defektin sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte, Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) artışı ve ANP'ye direnç sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Nefrotik sendroma yol açan patolojinin minimal değişiklik tipi lezyonda olduğu gibi, "elektiriksel yük selektif bariyer" bozukluğuna sebep olduğu olgularda, hipoalbüminemi ve ona bağlı sorunların ödem yarattığı ve plazma volümünde azalmanın daha sık olduğu; buna karşın "boyut selektif bariyer" bozukluğu gelişen proliferatif glomerüler hastalıklarda, ödeme yol açan primer mekanizmanın primer sodyum ekskresyon defekti olduğu ve plazma volümünün genellikle arttığı kabul edilmektedir.

Hiperlipidemi

Genellikle total kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeylerinde artış vardır. Nefrotik sendromda izlenebilen lipid ve apoprotein anormallikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Nefrotik sendromda lipid anormallikleri

LİPİD TİPİ	ARTAN	AZALAN	DEĞİŞMEYEN
Plazma Lipidleri	Kolesterol Trigliserid Fosfolipid		Serbest Yağ Asitleri
Lipoproteinler	LDL VLDL,HDL ₃ LP _(a)	HDL ₂	
Apoproteinler	B,CII,E CIII/CII		AI,AII

En yaygın anormallik kolesterol yüksekliğidir. Ağır proteinüri varlığında trigliserid yüksekliği de olabilir. Gelişen lipid anormalliklerinin ağırlığı ile primer hastalık şiddeti arasında genellikle korelasyon vardır. Primer glomerüler hastalığın histopatolojik tipinin lipid anormalliklerini belirleyici rolü olmamakla birlikte, çok iyi açıklanamayan sebeplerle amiloidozis ve sistemik lupus eritematosus'da lipid anormallikleri, diğer primer glomerüler hastalıklardaki kadar değildir.

Nefrotik sendromda lipid anormalliklerinin patogenezinde pek çok faktör söz konusu olmakla birlikte, ağırlık taşıdığı düşünülen üç mekanizma söz konusudur:

A-Karaciğerde lipoprotein yapımında artış

B-Trigliseridden zengin lipoproteinlerin katabolizmasında azalma

C-LDL-kolesterolün reseptör aracılığı ile olan klirensinde azalma

Bu üç mekanizmanın oluşmasında rol oynayan en önemli sebepler, plazma onkotik basıncında azalma ve periferik katabolizma bozukluğudur.

Nefrotik sendromlu hastalarda kronik hiperlipidemi, kardiyovasküler risk faktörü olarak koroner kalp hastalığı riskini artırır. Ayrıca hiperlipidemi renal hastalık seyri olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Hiperlipideminin renal hastalık seyri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar genellikle hayvan deneyleri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, insanlarda yapılan sınırlı sayıda çalışmanın sonuçları, hiperlipideminin renal parankim hasarı varlığında, bu hasarın ilerlemesine yol açan bir faktör niteliği kazanabileceğini düşündürmektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ajanlar ve tedavi hedefleri, nefrotik sendrom olmayanlardakinden farksızdır.

Hemostaz Anormallikleri

Nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik komplikasyonlara eğilim artışı mevcuttur. Bu komplikasyonun sıklığı erişkin hastalarda % 25'lere kadar varabilir. Trombotik komplikasyonlar hem arteriyel hem venöz sistemde gelişebilir. En çok tutulan alan alt ekstremitte venleri olmakla birlikte; aksiller ven, eksternal juguler ven, aorta, mezenterik arter, aksiller arter ve femoral arter trombotik komplikasyonların izlenebildiği damarsal yapılardır. Renal ven trombozu (RVT) da sık izlenen, fakat genel olarak asemptomatik olan trombotik bir komplikasyondur. Rastlanma sıklığı tanıda kullanılan kriterlere göre değişmekle birlikte, eğer kompüterize tomografi ve manyetik rezonans gibi hassas tarama testleri kullanılır ise % 50'leri geçebilir. Semptomatik vakalarda makroskopik hematüri, böğür ağrısı ve ani böbrek fonksiyon bozukluğu ve idrar protein ekskresyonunda ani değişiklikler tipik özellikleridir. RVT sıklığının, özellikle membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti ve amiloidozisli hastalarda daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ancak bu görüş günümüzde değişmekte olup, her tip histopatolojik tanıda RVT komplikasyonu gelişebileceği yönündeki düşünceler ağırlık kazanmaktadır. Nefrotik sendromlu olgularda, alt ekstremitte venlerinin ve renal venin trombotik komplikasyonlarına pulmoner tromboemboli eklenebilir. Bu sebeple, ani gelişen nefes darlığı, göğüs ve yan ağrısı, hemoptizi ve ateş gibi semptomların varlığında pulmoner tromboemboli tanısı akla getirilmelidir.

Tromboembolik komplikasyonların gelişim patojenezi çok iyi bilinmemektedir. Olası faktörler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Nefrotik sendromda trombotik komplikasyonlarda rol oynayan faktörler

-
- Koagülasyon ve fibrinolitik sistemle ilgili faktörler
 - Venöz staz
 - Hiperlipidemi
 - Artmış kan viskozitesi
 - Endotelial hücre hasarı
 - Kortikosteroid tedavisi
-

Bu faktörler arasında en çok çalışılanı koagülasyon ve fibrinolitik sistem ile ilgili olanlardır (Tablo 6). Ancak bu faktörlerin trombotik komplikasyon gelişimindeki rolleri de henüz net olarak saptanabilmiş değildir.

İnfeksiyonlara Duyarlılık Artışı

Nefrotik sendromlu hastalarda bakteriyel infeksiyonlara karşı humoral cevapta bozukluk vardır. Bu durumun en önemli sebepleri hipogamaglobülinemi ve komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunda önemli rol oynayan Faktör B'nin eksikliğidir. Bu durum sonucunda kapsüllü bakterilerin opsonizasyonu yetersizdir. Bu anormallikler genel olarak hipoalbüminemi ile korelasyon gösterir.

Diğer taraftan, nefrotik sendromlu olgularda hücrel immünitede de bozukluk vardır. Pulmoner, menenjiyal ve peritoneal infeksiyonlar gelişebilir. Asitli hastalarda spontan bakteriyel peritonit gelişme riski artmıştır.

Tablo 6. Nefrotik sendromda koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri

-
- F10,F11,F12 ↓
 - F2,F5,F7,F8,F12↑
 - Fibrinojen ↑
 - Plasminojen ↓
 - Plasminojen aktivatörleri ↑
 - Antitrombin III ↓
 - Trombosit agregasyonu↑
-

Renal Tübüler Bozukluklar

Makromoleküllere glomerüler geçirgenlik artışı sonucu, ilerleyici glomerüler ve tübülointersitisyel hasar oluşabilmektedir. Özellikle tübülointersitisyel bozukluk olan fokal glomerülosklerozlu hastalarda Fanconi Sendromu gelişebilir. Az sayıda olguda "raşitizm-asidoz-osteomalazi" şeklinde ayrı bir sendrom oluşabilir. Bu bozukluklar kötü prognostik göstergelerdir.

Tiroid Metabolizma Anormallikleri

Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) plazmada belli proteinlere bağlı olarak dolaşır. T_3 daha çok tiroksin bağlayan globülin (TBG), T_4 ise TBG ve tiroksin bağlayan prealbümine (T-BPA) bağlanır. Bu bağlayıcı proteinlerin kaybı sonucu T_4 , serbest T_4 ve TSH genellikle normal iken, T_3 ve serbest T_3 azalır. Ayrıca, T_4 'den T_3 'e dönüşüm de yavaşlamaktadır. Üriner kayıplara rağmen TSH normal veya yüksek olup, olgular genellikle ötiroiddir. Muhtemelen kayıplar sentez artışı ile yerine konmaktadır. Nadiren gerçek aşikar hipotiroidi de gelişebilir.

Vitamin D Metabolizma Anormallikleri

Üriner kayıplara bağlı olarak 25 (OH) Vit D₃, 1,25 (OH) Vit D₃ ve 24,25 (OH) Vit D₃ düzeyleri azalabilir. Bu değişikliklerin sonucunda hipoalbüminemiden bağımsız olarak, gerçek hipokalsemi ve osteomalazi gelişebilir.

Eritropoetin Metabolizma Anormallikleri

Özellikle böbrek yetmezliği gelişen olgularda eritropoietin (Epo) kaybı sonucu anemi eğilimi artabilir. Transferrinüri var ise anemi ağırlaşabilir. Bazı glomerüler hastalık formlarında Epo artışı sonucu eritrositoz gelişebilmektedir. Eritrositozun havayolu ödemi veya renal mikrosirkülasyonda gelişen trombotik olaylara ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir.

Nefrotik Sendromlu Olgularda Akut Böbrek Yetersizliği

Nefrotik sendromlu hastalarda değişik nedenler akut böbrek yetersizliğine yol açabilir (Tablo 7). Bu durum genellikle uygun tedavi ile geri dönüşlü olmakla birlikte, yapısal glomerüler lezyonları olan olgularda kalıcı renal fonksiyon kaybı gelişebilir. Bu sebeple, akut böbrek yetersizliğine yol açmamak için, özellikle hipovolemiye eğilimli hastalarda diüretikler, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar çok dikkatle kullanılmalıdır.

Tablo 7. Nefrotik sendromda akut böbrek yetersizliği nedenleri

-
- Hipovolemi
 - Slit porların total obliterasyonu
 - Distal nefron segmentlerinde silendir oluşumu ve interstisiyel ödem (intranefron obstrüktif nefropati)
 - Bilateral renal ven trombozu
 - ACE inhibitörleri
 - Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar
 - Diüretiklere bağlı akut intersitisyel nefrit
-

KAYNAKLAR

- 1.Glasscock RJ. Proteinuria. In Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). 3. edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1995: 600-604.
- 2.Kon V, Ichikawa I. Glomerular filtration. In Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). 3.edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1995: 54-59.

3. Myers BD. Determinants of the glomerular filtration of macromolecules. In Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). 3.edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1995: 60-65.
4. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. In The Kidney. Brenner BM (ed). 5. edition, W.B. Saunders, Philadelphia 1996: 1392-1497.
5. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. Am J Nephrol 1993; 13: 360-364.
6. Arık N, Akpolat T. Proteinüriler ve nefrotik sendrom. Nefroloji El Kitabı. Akpolat T, Arık N (eds). 1. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996: 107-114.

PRİMER GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Gültekin SÜLEYMANLAR, Tekin AKPOLAT

Glomerüllerin yapı ve fonksiyonunu bozan hastalıklar, nefroloji pratiğinde sık rastlanan hastalıklar olup son dönem böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerin başında gelir. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği nedenleri arasında kronik glomerüler hastalıklar, diyabetik nefropati ve hipertansiyondan sonar üçüncü sırada (% 9.8) yer almaktadır (Türk Nefroloji Derneği'nin 2005 Registry raporu). Glomerüler hastalıkların isimlendirilmesi ve sınıflandırılması esas alınan kritere göre değişmektedir. Doğru tanı, rasyonel tedavi ve prognozun sağlıklı belirlenmesi için glomerüler hastalıkların etiyolojik, patogenetik, morfolojik (histopatolojik) ve klinik özelliklerinin aynı anda ele alınması ve değerlendirilmesi gerekir. Glomerüler hastalıklar (glomerülonefritler), klinikte beş major sendromla kendini belli eder. Bu klinik sendromlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Glomerüler hastalıkların neden olduğu klinik sendromlar

Akut glomerülonefrit (Akut nefritik sendrom; AGN)
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (Rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN)
Nefrotik sendrom (NS)
Kronik glomerülonefrit (Kronik nefritik sendrom; KGN)
Asemptomatik idrar analiz anormallikleri (Hematüri ve/veya proteinüri)

Akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve hızlı ilerleyen glomerülonefritin klinik belirti ve bulguları farklıdır. Akut nefritik sendromda ani başlayan hematüri (makroskopik veya mikroskopik, mikroskopik incelemede eritrosit silendirleri), hipertansiyon, oligüri, hafif-orta derecede ödem, hafif-orta derecede proteinüri ve azotemi vardır. Kan albümin düzeyi normaldir veya hafif azalmıştır. Nefrotik sendromda ise yavaş başlayan şiddetli proteinüri, yaygın ödem, hipotalbüminemi, hiperlipidemi, lipidüri ve hiperkoagülabilite izlenir. Kan basıncı genellikle normaldir. Hızlı ilerleyen glomerülonefritte hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği, hematüri (mikroskopik incelemede eritrosit silendirleri),

oligüri ve değişik derecelerde proteinüri izlenir, hipertansiyon olağan dışı bir bulgudur. Glomerüler hastalıklar arasında ayırım yapmak her zaman kolay olmayabilir, bazı hastalar birden fazla klinik sendromun özelliklerini taşır.

Hematüri ile ilişkili klinik sendromlar akut nefritik sendrom, hızlı ilerleyen glomerülo nefrit ve asemptomatik hematüridir. Mezangial proliferatif glomerülo nefrit (GN), IgA nefropatisi, fokal ve segmental GN, proliferatif GN ve kresentik GN hematüri ile ilişkili histopatolojik lezyonlardır. Minimal değişiklik hastalığı, fokal ve segmental glomerüloskleroz, membranöz GN, diyabetik nefropati, amiloidoz ve hafif zincir depolanma hastalığı nefrotik sendrom ve asemptomatik proteinüri ile ilişkili histopatolojik lezyonlardır. Bazı histopatolojik lezyonlar hem nefritik hem de nefrotik sendromla ilişkilidir; örneğin membranoproliferatif GN, fibriler GN, Alport sendromu. Klinik sendromlarla histopatolojik bulgular arasında ilişki olmakla birlikte bu durum her hastaya uygulanabilecek bir kural değildir. Bazı glomerüler hastalıklar birden fazla klinik sendroma yol açabilir. Örneğin membranoproliferatif GN asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom veya asemptomatik hematüriye neden olabilir.

Bilinen sistemik hastalık veya etken (multisistem, heredofamilyal, metabolik hastalıklar, infeksiyonlar ve ilaçlar gibi) olmaksızın, yalnız veya ağırlıklı olarak glomerüllerin tutulduğu hastalıklar, primer glomerüler hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Sistemik hastalığın veya etkenin bir organ tutulumu olarak glomerüler zedelenmenin olduğu hastalıklar ise sekonder glomerüler hastalıklar başlığında toplanmaktadır. Glomerülo nefritlerin çoğunda etioloji bilinmemekle birlikte olguların küçük bir bölümünde etiyojik tanıya ulaşılmaktadır. Histopatolojik tipi ne olursa olsun her glomerüler hastalıkta altta yatabilecek sekonder nedenler araştırılmalı ve ekarte edilmelidir. Primer glomerüler hastalıklar, renal biyopsideki özelliklerine göre spesifik morfolojik (histopatolojik) antiteler olarak ele alınacaktır. Bu konuda bahsedilecek glomerüler hastalıklar sırası ile minimal değişiklik hastalığı, mezangial proliferatif GN, fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz GN, membranoproliferatif GN, IgA nefropatisi, hızlı ilerleyen GN ile daha nadir glomerüler hastalıklar olan IgM nefropatisi, C1q nefropatisi, Fibriler GN ve immünotaktoid glomerülopatidir.

MINİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI

Geçmişte bu lezyon lipoid nefroz, nil lezyonu (hastalığı) veya *foot process* hastalığı olarak da tanımlanmıştır. İdiyopatik nefrotik sendromun bu formunda ışık mikroskopisinde glomerüllerin normal veya hafif değişiklikler göstermesi

nedeniyle hastalık **Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)** olarak tanımlanmaktadır. Glomerüllerde hafif derecede mezangial hipersellülarite görülse bile glomerüller, fokal segmental glomerülosklerozdan (FSGS) farklı olarak normal boyutlardadır. Çocuklardaki idiyopatik nefrotik sendromların en sık rastlanan formudur.

Etiyoloji ve Patogenez: MDH olguların çok büyük kısmında idiyopatiktir. Nadir olarak, spesifik nedenlere bağlıdır. MDH'nın nedenleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Minimal Değişiklik Hastalığı'nın nedenleri

İdiyopatik
Malignite, özellikle Hodgkin Hastalığı
İlaçlar
Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ)
Lityum
Altın
İnterferon
Ampisillin
Rifampisin
Allerjik durumlar (Besin, sarmaşık, polen ve arı sokması)
IgA nefropatisi

Maligniteler, özellikle de Hodgkin Hastalığı ve nadir olarak diğer lenfomalar ve solid tümörler yetişkinlerdeki MDH'nın %10'undan sorumludur. Lenfoma ve NS birlikte başlayabileceği gibi bir kaç ay arayla da başlayabilirler. Lenfoma tanısından bir yıl veya daha sonra gelişen NS sıklıkla sekonder amiloidoza bağlıdır. Lenfomaya sekonder NS'ların seyri lenfomaya paralellik gösterir. Anti-tümör tedavi ile hastalığın remisyona sokulmasından sonra proteinüri de remisyona girer. Lenfoma nüksü glomerüler lezyonun tekrarlamasına yol açabilir (Bakınız Konu 27).

NSAİ (özellikle de fenoprofen ve diğer propiyonik türevleri) aynı anda MDH ve akut interstisiyel nefrite bağlı böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Bu son durum hematüri, proteinüri ve böbrek biyopsisinde belirgin interstisiyel infiltrasyon ile karakterizedir. Benzer durum diğer ilaçlarla da ortaya çıkabilir.

MDH-atopi ilişkisi, olgunun doku grubu antijenleri arasında özellikle HLA B12 ve HLA DRW7 var ise söz konusudur. Bu hastalarda IgE düzeyleri artmış bulunabilir. MDH için artmış ailevi eğilimden söz eden raporlar da söz konusudur.

MDH'nın oluş mekanizması bilinmemektedir. T lenfositlerdeki akkiz (acquired, kazanılmış) ve reversible (geri dönüşebilir) bozukluğun toksik sitokin açığa çıkışına yol açarak glomerüler geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir. MDH'nın Hodgkin hastalığı (T hücre fonksiyon bozukluğu vardır) ve NSAİİ (interstisyel infiltrat, esas olarak T lenfositlerinden oluşur) kullanımı ile birlikteliği T hücrelerinin önemli rol oynadığını vurgulamaktadır. Bununla beraber T hücre aktivasyonuna neden olan uyarının niteliği bilinmemektedir.

İmmünolojik bozukluğun hedefinin, glomerüler epiteliyal hücreler olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler, glomerüler bazal membranın (GBM) yapısında bulunan heparan sülfat ile epiteliyal hücrelerin ayakları çıkıntılarını örten sialoproteinlerin sentezinden sorumludur. Negatif yüklü olan bu proteoglikanlar elektrostatik (şarj-selektif) bariyeri oluştururlar. Epiteliyal hücre zedelenmesi sonucu sentezi azalan bu maddeler, MDH'ndaki karakteristik bulguları, yani ayakları uzantıların kaynaşması ve anyonik şarj bariyerinin kaybına bağlı selektif proteinüriyi ortaya çıkarır. Özet olarak, MDH, T lenfositlerle ilişkili bir podosit hastalığıdır.

Patoloji: Saf MDH olgularında genellikle ışık mikroskopi (IM) düzeyinde ve immünfloresan çalışmada (IF) belirgin anormallik yoktur. Elektron mikroskopik (EM) çalışmada ise glomerüler epiteliyal hücrelerde "foot processlerde füzyon" dikkati çeker.

Klinik Özellikleri: MDH çocukluk çağındaki idiyopatik nefrotik sendromların (NS) en sık rastlanan formudur; 16 yaşından önce tanı alan olguların % 70-80'inden sorumludur. En sık görüldüğü yaş 6-8 yaşlarıdır. Bu lezyon yetişkinlerde de nadir olmayıp 16 yaşın üzerindeki idiyopatik nefrotik sendromların % 15-25'ini oluşturur. Hastalık erkeklerde biraz daha sıktır. Temel klinik özellik yaygın ödem ve seröz membranlarda sıvı birikimidir. Nefrotik sendromun olağan infeksiyöz (çocuklarda sellülit ve pnömokoksik peritonit) ve tromboembolik komplikasyonları izlenebilir. Hipertansiyon yaygın değildir (Çocuklarda % 9, yetişkinlerde % 30). Mikroskopik hematüri sık değildir (% 22-28). Eğer makroskopik hematüri var ise histopatolojik değerlendirmede mezangial hipersellülarite veya fokal segmental glomerüloskleroza rastlama olasılığı yüksektir. Yaşla beraber hematüri oranı yükselir. Böbrek fonksiyon bozukluğu çocuklarda seyrek (% 10) olmasına rağmen yetişkinlerde özellikle de 60 yaşın üzerindeki hastalarda (% 60) orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği bulunabilir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak mekanizması ne olursa olsun primer hastalığın tedavisi ile böbrek fonksiyonları düzeltilmektedir.

Laboratuvar Bulguları: Proteinüri kuraldır, masif boyutlara ulaşabilir. Proteinüri nedeni ile idrar dansitesi artmış olup, böbrek yetmezliği eklenmiş ise azalabilir. Proteinüri selektif nitelik taşır, yani idrar ile daha çok küçük molekül ağırlıklı proteinler kaybedilir. İdrar sedimenti hematüri dışında iyi huyludur (benign). Lipidüri ve idrarda oval yağ cisimcikleri izlenebilir. Hipoalbüminemi sıktır. Hipogamaglobülinemi de eklenebilir. Plazmada artmış lipid içeriği nedeni ile pseudohiponatremi (yalancı hiponatremi) ve artmış üriner 25-OH vit D kaybı nedeni ile gerçek hipokalsemi izlenebilir. Kompleman anormallığı genellikle yoktur.

Ayrııcı Tanı: Klinik ve laboratuvar bulguları, MDH'nı diğer idiyopatik NS'lardan (membranöz nefropati ve fokal glomerüloskleroz gibi) ayırt etmede yeterli değildir. Bu nedenle tanı yetişkinlerde böbrek biyopsisi ile konur. Bununla beraber, MDH'nın çocuklarda çok sık olması nedeniyle steroid tedavisine çoğunlukla biyopsi yapılmadan başlanır. Ancak, 8 haftalık steroid tedavisine rağmen proteinürisi devam eden hastalarda böbrek biyopsisi yapılır. Steroide dirençli NS'lu hastalarda bile eğer hasta 6 yaşın altında ise MDH hala %50 civarındadır. İleri yaştaki çocuklarda oran % 4'lere düşer. Geri kalan olgularda fokal glomerüloskleroz, diffüz mezangial proliferasyon ve membranoproliferatif glomerülonefrit sorumludur.

Tedavi: Tedavi edilemeyen MDH olan hastalar tipik olarak ödemlidir ve tromboembolizm, infeksiyon ve malnütrisyon gibi böbrek dışı komplikasyonların tehdidi altındadır. MDH'nın *seçkin tedavi yöntemi olan steroidler*, genellikle glomerüler lezyonu düzeltirler. Örneğin çocuklarda prednizon kullanımı, mortalite oranını % 35'ten % 2'nin altına düşürmüştür. Ancak, yetişkinlerde bu yararlı etkiden bahsetmek zordur. MDH'nda irreversible (geri dönüşümü olmayan) böbrek yetmezliğinin nadir oluşu, spontan remisyonların sık oluşu ve daha stabil seyri, immunosupressif ilaçların uzun kullanımda ciddi yan etkilerinin olması gibi gerekçeler konservatif yaklaşımı destekler nitelikte olsa bile; ağır proteinürinin ciddi glomerüler hasar oluşturabilmesi, hiperlipidemi ve hipoalbümineminin kronik bazda ciddi sorunlar yaratabilmesi nedeniyle agresif tedavi yaklaşımlarını da gündeme getirmektedir. Bu görüşlerin ışığında MDH tanısı almış yetişkin bir hastada kabul gören tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir;

A-Yetişkin hastada seçilecek ilk ilaç prednizolondur. Tedavi dozu 80 mg/gün ya da 120 mg/günaşırıdır. Tedavi süresi yetişkin hastalarda çocuklara göre daha uzun olmalıdır. Önerilen süre ilk 8 haftası başlangıç dozunda olmak üzere 16-20 hafta civarında olup eğer tedavi sonrası ilk 6 ayda relaps var ise 6 aya kadar uzatılabilir. Eğer sık relaps var ise, yani tedavi sonrası ilk 6 ayda ≥ 3 ya da 18

ayda ≥ 5 relaps söz konusu ise ya da kortikosteroide direnç söz konusu ise siklofosfamid veya siklosporin kullanılabilir.

B-Siklofosfamid tedavisini sınırlayan en önemli faktör toksisitedir. Siklofosfamid alkilleyici ajanların genel yan etki profiline sahiptir. En önemli yan etki gonadal toksisite olup, bundan kaçınmak için 225 mg/kg'lık toplam kümülatif dozun aşılmaması önerilir. Günlük dozun 2 mg/kg olduğu hatırlanır ise siklofosfamid tedavisinin 3-4 ayı geçemeyeceği ortaya çıkar. Siklofosfamid tedavisine direnç ya da tedavi sonrası relaps varlığında ise siklosporin A tedavisi gündeme gelir.

C-Primer glomerüler hastalıklar arasında siklosporin tedavisinin yerinin en iyi belirlendiği hastalık grubu MDH'dır. Tercihen kortikosteroidler ile kombine olarak 4-5 mg/kg dozunda başlanan tedavi remisyonu takiben 1-2 mg/kg dozunda sürdürülür. Başlangıç dozunda eğer 4-6 ayda remisyona ulaşamıyor ise siklosporin tedavisine devamın yararsız olduğu düşünülmelidir.

D-Diğer tedaviler: Tedaviye dirençli vakalarda azathioprine, intravenöz klorambusil, tacrolimus, mikofenolat mofetil ve levamisol de kullanılabilir ancak bu tedavilerin uzun dönemdeki sonuçları konusundaki bilgi sınırlıdır.

MDH'nda eğer uygulanan tedavilere cevapsızlık söz konusu ise bu durumda altta fokal segmental glomerüloskleroz tipi bir histopatolojik lezyonun olmadığı ekarte edilmelidir.

MEZANGİAL PROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT

İdiyopatik NS'un yetişkinlerde % 5-10'undan, çocuklarda ise % 10-20'sinden sorumlu olan bir glomerülo nefrittir. Mezangial proliferatif glomerülo nefrit heterojen bir glomerüler hastalık grubudur. Bu morfolojik lezyon, iyileşmekte olan postinfeksiyöz glomerülo nefritin, herediter nefritin veya sistemik lupus eritematozus (SLE), Henoch Schönlein Purpurası, romatoid artrit, vaskülitler gibi pek çok multisistem hastalığın renal görüntüsü olabilir. Mezangiumda granüler IgA birikimlerinin hakim olduğu olgular, IgA nefropatisi (Berger Hastalığı) kategorisine girer. Bu grup glomerülo nefritler, ayrı bir başlık altında ayrıca tartışılmıştır.

Etiyoloji ve Patogenez: Heterojen bir glomerülo nefrit grubudur. Sıklıkla başka bir hastalığa sekonderdir. Nedenler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Bu lezyonun patogenezi bilinmemektedir. Değişken immünfloresans bulguları lezyonun temelinde yatan çeşitli mekanizmaların bir sonucu olabilir. Mezangiumda granüler IgM ve C3 birikiminin olması ve dolaşan immün kompleksler, bazı olgularda immün kompleks hastalığını düşündürmektedir.

Patoloji: Işık mikroskopik düzeyde temel anormallik mezangiumda değişik derecelerde izlenen proliferasyondur. İdiyopatik mezangial GN'te immünglobülin ve kompleman depolanması izlenmez. Mezangial proliferasyonu olan böbrek biyopsilerinde immünfloresan boyanma paterni ile ilişkili hastalıklar vardır; predominant IgA birikimi (\pm IgM, C3) IgA nefropatisi, predominant IgM birikimi (\pm C3) IgM nefropatisi, predominant C1q birikimi (\pm IgG, IgM, C3) C1q nefropatisi ve predominant IgG birikimi (\pm IgM, C3) lupus nefriti ile ilişkilidir.

Klinik Özellikler: Hastalık herhangi bir yaşta görülebilirse de sıklıkla büyük çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülür. Erkeklerde biraz daha fazladır. Spesifik klinik görüntüsü yoktur. Sinsi başlangıçlı ağır proteinüriyi NS'un diğer özellikleri izler. Hematüri siktir, bazen makroskopik ve rekürren (tekrarlayıcı) özellik gösterir. Glomerüler filtrasyon değeri normal veya azalmış olabilir. Hafif hipertansiyon olguların % 30'unda görülür.

Tablo 3. Sekonder mezangial proliferatif glomerülo nefrit nedenleri

İyileşen postinfeksiyöz GN
SLE
Henoch-Schönlein purpurası
Diğer vaskülitler
Romatoid artrit
Alport sendromu
GoodPasture sendromu
Kimura hastalığı
D-penisillamin

Laboratuvar Bulguları: Nefrotik sendroma özgü bulgular söz konusudur. Proteinüri non-selektif nitelik taşır. Hematüri sık rastlanan bir bulgudur. IgG düzeyi hafif düşüktür. C3 düzeyi genellikle normaldir. Olguların % 25'inde böbrek fonksiyonları bozuktur. Genellikle HLA ile bilinen bir ilişkisi yoktur.

Tedavi: Genel olarak glomerüler hastalıklarda kontrollü çalışma sayısının sınırlı olması nedeni ile tedavi seçeneklerinin kanıta dayandığını söylemek güçtür. Mezangial proliferatif GN'te hastaların % 50'sinde kortikosteroidlere cevap olabilir. Hematüri ve fokal segmental lezyon varlığında genellikle kortikosteroidlere cevap azalmıştır. Sitostatik ajanların tedavideki yerleri de

henüz çok iyi belirlenebilmiş değildir. Kortikosteroidlere cevap veren olguların sitostatik ajanlara da iyi cevap verdikleri düşünülmektedir. Spontan remisyon ve multipl relapslar da rapor edilmiştir. Tedaviye dirençli hastalarda yıllar içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir.

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ (FSGS)

Fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz glomerülopati ve minimal değişiklik hastalığından sonra idiyopatik nefrotik sendromun üçüncü sıklıkla görülen morfolojik formudur. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerdeki NS'ların % 10-20'sinden sorumludur. FSGS'da karakteristik sklerotik lezyonlar glomerüllerin ancak bir kısmında (fokal özellik), tutulan glomerüllerinde ancak belli segmentinde (segmental özellik) görülür. Plazma proteinleri, geçirgenlik artışı nedeniyle subendotelial bölgelerde eozinofilik, hiyalin madde şeklinde birikir. Bu birikintiler, komşu kapiller yumakların kollapsına (büzüşme) yol açarlar. Hastalık ilk önce derin kortikal veya jukstaglomerüler nefronlara ait glomerüllerde ortaya çıkar. Sklerotik lezyonlar zamanla, diğer glomerüllere de yayılır.

Etiyoloji ve Patogenez: FSGS'lu olguların çoğu idiyopattir, bazen belirli bir nedene bağlı olabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Fokal segmental glomerülosklerozun nedenleri

İdiyopatik
MDH'dan progresyon (ilerleme) dahil
Sekonder
HIV enfeksiyonu ve AIDS
Heroin alışkanlığı
Vezikoüreteral reflü
Malignite
Masif obesite
Soliter böbrek
Kronik transplant rejeksiyon

FSGS'un patogenezini bilinmemektedir. Ancak immünolojik, toksik, biyokimyasal ve hemodinamik bozuklukların işe karıştığı ileri sürülmektedir. Transplantasyonda sonra % 30-40 oranında nüks etmesi sistemik bir olayı düşündürmektedir. İdiyopatik FSGS'daki primer olayın glomerüler epitelyal hücre harabiyeti olduğu düşünülmektedir. MDH'nda olduğu gibi toksik bir madde (lenfokin gibi) açığa çıkışı ile ilgili olabilir. FSGS ve MDH'nda birçok benzerlik vardır:

1. Histolojik değişiklikler, FSGS'daki dağınık sklerotik lezyonlar dışında aynıdır (*foot process* füzyonu). Her iki hastalıktaki proteinüri por büyüklüğündeki artıştan çok elektrostatik bariyer kaybına bağlıdır.

2. Deney hayvanlarına epitelial hücre toksini olan puromisin verilmesi doza bağlı glomerüler zedelenme ile sonuçlanır: ufak dozda MDH, yüksek dozda FSGS ortaya çıkar.

3. Biyopsi ile MDH tanısı alan bazı hastalar, özellikle sık nüks gösterenler, FSGS'a progresyon gösterirler.

Özet olarak, hiç olmazsa bazı FSGS'lu hastalar ya MDH'nın ağır formu ya da tekrarlayan MDH'nda rekürren proteinürinin bir sonucu (mezangial aşırı yüklenmeye bağlı) olarak ortaya çıkabilir. Bununla beraber, genellikle FSGS, MDH'ndan farklı bir gidiş gösterir: kortikosteroid tedaviye başlangıçtan beri direnç olması ve kısa zamanda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi önemli iki özelliğidir. Önemli derecede nefron kaybından sonra kalan glomerüllerde fokal segmental sklerozun gelişimi glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyonun patagonezde önemli rol oynadığını akla getirmektedir. Hiperkolesterolemi temelde yatan lezyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Patoloji: Patolojik değişikliklerin ilk başladığı yer jukstamedüller glomerüllerdir. O nedenle renal biyopsi örneği eğer sadece kortikal yüzeysel glomerülleri içeriyor ise FSGS tanısı gözden kaçabilir ve biyopsi örneği MDH olarak rapor edilebilir. Işık mikroskopik düzeyde glomerüler hilustan başlayan segmental skleroz ile birlikte mezangial hipersellülarite vardır. İmmünfloresan çalışmada granüler IgM ve C3 deposisyonu söz konusu olup, elektron mikroskopide podositlerde "*foot process* füzyonu" dikkati çeker. FSGS'lu olgularda son dönem böbrek yetmezliğine ulaşıldığında böbrek biyopsisinde spesifik olmayan sklerozan glomerülonefrit tablosu ortaya çıkar ve primer hastalığı tanımlamak mümkün olmaz. Histolojik olarak 5 gruba ayrılabilir:

- 1.Klasik
- 2.Collapsing
- 3.Uç (Tip)
- 4.Perihiler
- 5.Sellüler

Klinik Özellikler: İdiyopatik NS'un çocuklarda % 7-10, yetişkinlerde % 10-20'sinden FSGS sorumludur. Klinik prezentasyon, % 75 olguda NS, % 20 olguda non-nefrotik sınırlarda persistan proteinüri, % 5 olguda ise hematüri ve proteinüri şeklindedir. Yetişkinlerde ortalama başlangıç yaşı 20-30 arasındadır. Her yaşta gelişebilir. Hastalık erkeklerde daha sıktır. Hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve tübüler fonksiyon anormallikleri sıktır. Böbrek

yetmezliği gelişme riski MDH'na göre belirgin olarak yüksek, spontan remisyon şansı ise MDH'na göre belirgin olarak azdır. Ağır proteinürili (>15-20 g/gün) ve derin hipoproteinemili fokal sklerozlu hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş hızlıdır.

Laboratuvar Bulguları: Genel nefrotik sendrom karakteristikleri taşır. Proteinüri hemen daima non-selektiftir. İlginç olarak steril piyüri, glukozüri ve aminoasidüri gibi tübüler anormalliklerin en sık izlendiği primer glomerüler hastalık formudur. İdrarda fibrin yıkım ürünleri ve C3 bulunabilir. Serum C3 düzeyi normaldir, IgG düzeyi azalmıştır. % 10-30 olguda dolaşan immün kompleksler saptanabilir. Major histokompatibilite kompleks antijenleri ile ilişki belirgin değildir.

Ayırıcı Tanı: İdiyopatik FSGS'lu hastaların bir çoğunda masif proteinürinin klinik ve biyokimyasal laboratuvar bulguları vardır (Bakınız Konu 8). Proteinüri genellikle non-selektiftir. Olguların % 30-50'sinde başlangıçtan itibaren hipertansiyon, hematüri ve azotemi vardır. MDH'nda steroid direncinin gelişmesi, olayın FSGS'a ilerlediğini gösterir. FSGS tanısı, böbrek biyopsisi ile konur. Çocuklarda, 8 haftalık steroid tedavisine cevap alınmadığı zaman biyopsi yapılmalıdır.

Tedavi: FSGS, çoğunlukla immunosupresyona cevap vermemesi ve 1-20 yıl gibi değişken bir süre içinde böbrek yetmezliği ile sonuçlanması nedeniyle kötü prognozlu bir glomerüler hastalıktır. Tanı alan hastaların % 50'sinde 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Ciddi NS (günde 10-15 gramı aşan proteinüri), hipertansiyon ve AIDS varlığında böbrek hastalığının progresyonu çok daha hızlıdır. Buna karşılık, non-nefrotik proteinürili FSGS'lu hastalarda gidiş daha yavaş ve sessizdir. Prognozu daha iyidir. Nefrotik sendromun eşlik ettiği FSGS'da tedavi girişimleri genel önlemler ve spesifik tedaviler olarak iki grupta toplanır. Genel önlemler içinde sodyum kısıtlaması, diüretik kullanımı, hipertansiyon kontrolü (hedef kan basıncı 13/8 cm Hg, tercih edilecek ilaç grupları anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör blokörleri), hiperlipidemi tedavisi, antiplatelet ajan kullanımı ve infeksiyon kontrolü sayılabilir.

Tedavide ilk seçilecek immünsupresif ilaç steroidlerdir. Steroide yanıt alınmayan hastalarda siklosporin iyi bir seçenektir. Diğer tedavi alternatifleri siklofosfamid, mikofenolat mofetil, azathioprin, klorambusildir.

Son dönem böbrek yetmezliğine ulaşan hastalar genellikle genç olup renal transplantasyonu açısından iyi adaylardır. Bununla beraber, transplantasyon yapılan hastaların % 30-40'ında ilk aylarda nüks ve proteinüri gelişir. Bu

bulgular, glomerüllere yönelik dolaşan humoral bir faktörün varlığını akla getirir. Rekürren FSGS, olguların % 30-50'sinde üç yıl içinde böbrek yetmezliğine ve greft kaybına neden olur.

MEMBRANÖZ GLOMERÜLOPATİ (MGP)

Membranöz glomerülopati (MGP), yetişkinlerdeki idiyopatik NS'un en sık rastlanan (% 30-40) nedenidir, çocuklarda ise seyrek (%5). Membranöz glomerülonefrit, epimembranöz glomerülonefrit, perimembranöz ve ekstramembranöz glomerülonefrit olarak da tanımlanabilir. Karakteristik lezyon, glomerüller bazal membran (GBM) kalınlaşması olduğu için hastalık membranöz glomerülopati olarak bilinir. Hücresel proliferasyon ve/veya infiltrasyon yoktur. İmmünfloresan mikroskopide glomerüller kapiller duvarda granüler tarzda IgG ± C3 depolanması izlenebilir.

Etiyoloji ve Patogenez: MGP'li olguların çoğu idiyopatikdir. Olguların ancak üçte birinde temelde yatan başka bir hastalık vardır. Yaş ilerledikçe sekonder hastalık oranı artar (% 40). En sık rastlanan nedenler arasında tümörler, SLE, HBV enfeksiyonu ve ilaçlar (altın ve D-penisillamin gibi) sayılabilir (Tablo 5).

İç Hastalıkları pratiğinde yaygın olarak MGP yaptığı bilinen ilaçlar arasında D-Penisillamin, altın, kaptopril, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar sayılabilir. Altın tedavisi sırasında proteinüri gelişme sıklığı % 1-3, nefrotik sendrom (NS) gelişme oranı ise yaklaşık % 1 civarındadır. Kesin patogenez bilinmemekle birlikte glomerüller ve tübüler hücrelerde altın partikülleri gösterilmiştir. D-Penisillamin tedavisi sırasında proteinüri ve NS gelişme riski sırası ile % 15-20 ve % 5 civarındadır. D-Penisillamin tedavisi sırasında MGP dışı glomerüler patolojilerin de gelişebileceği unutulmamalıdır. Kaptopril uygulanması sırasında % 1-5 olguda MGP gelişebilir. Genellikle reversible (geri dönüşümlü) nitelik taşır. Diğer anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri ile de gelişebilmesi kaptoprildeki sülfidril grubunun tek patogenetik faktör olmadığını düşündürmektedir.

Yetişkinlerdeki NS'ların yaklaşık % 10'u malignite ile birlikte dir. MGP'lerin çoğundan solid tümörler sorumludur. Tümör antijenlerinin patogenetik rolü üzerinde durulmaktadır. Tümörün uzaklaştırılması ile genellikle glomerüller lezyonun gerilemesi bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Nefrotik sendrom malign hastalıktan sonra ortaya çıkarsa da bazı olgularda kanser NS kliniği geliştikten sonra farkedilir. Nefrotik sendromlu hastalarda malign hastalık araştırmasında, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) tanısal değeri azdır.

Çünkü nedeni ne olursa olsun NS'ların çoğunda ESH 60 mm/saat'in, % 20'sinde ise 100 mm/saat' in üzerindedir. Kilo kaybı, izah edilemeyen anemi, gaitada gizli kan gibi maligniteyi düşündüren belirtiler yoksa ayrıntılı tümör araştırması gereksizdir.

Tablo 5. Membranöz glomerülopatinin nedenleri (* sık görülenler)

İdiyopatik
Sekonder
İlaçlar
Altın*
D-Penisillamin*
Kaptopril*
Civa
NSAİl
Probenecid
Neoplaziler
Karsinomlar (Akciğer, kolon, mide ve meme)*
Lenfomalar
Lösemiler
Multisistem hastalıklar
Sistemik lupus eritematozus *
Romatoid artrit
Orak hücre hastalığı
Sarkoidoz
Guillain-Barre sendromu
İnfeksiyonlar
Hepatit B virus enfeksiyonu*
Sifiliz
Malarya
Epstein-Barr virus
Şistozomiazis
Filiariasis
Diğer
Kronik rejeksiyon
Tiroidit

Sistemik lupus eritematozus ile birlikte seyreden MGP formu, 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Cemiyeti/Renal Patoloji Cemiyeti (ISN/RPS) tarafından önerilen sınıflandırmaya göre Evre 5 lupus nefritidir. İlginç olarak, bu grup olgular bazen SLE'ta izole olarak izlenir ve bu olgularda Amerikan Romatizma Birliğinin önerdiği SLE tanı kriterlerine göre hastaya SLE tanısı koymak mümkün olmayabilir. SLE dışında romatoid artrit, mikst kollagen doku hastalığı, primer biliyer siroz sırasında da MGP görülebilir.

B Hepatiti en sık MGP oluşturan enfeksiyon hastalığı olup, bu grup hastalarda MGP için uygulanacak olan immunosupresif tedavi B virus

replikasyonuna neden olabilir. HBs antijenemisine eşlik eden MGP olgularında çocukluk döneminde spontan remisyon sık iken, yetişkin hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ulaşılabilir. HBs antijenemisi dışında lepra, sifiliz, tüberküloz ve infektif endokardit seyrinde de MGP izlenebilir

MGP de immün birikimin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bütünlüğü bozulmamış büyük komplekslerin GBM'ı aşip subepitelial boşluğa ulaşmaları oldukça zordur. Bu nedenle, MGP yi klasik dolaşan immün kompleks hastalığı ile izah etmek pek kolay değildir. Yeterli düzeye çıkan immün birikintiler kompleman aktivasyonuna yol açarak GBM harabiyetine ve proteinüriye neden olurlar. Bilinmeyen bir podosit proteinine karşı oluşmuş antikora bağlı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Patoloji: Temel lezyon glomerül bazal membranında kalınlaşma olup endotelial, mezangial ve epitelial hücre proliferasyonu belirgin değildir (Şekil 1). MGP patolojisi 4 evrede incelenebilir.

A-Evre I: Işık mikroskopik bulguların normal olduğu dönemdir. İmmünfloresan çalışmada IgG ve C3'ün granüler depozisyonu söz konusu olup, elektron mikroskopide küçük subepitelial depozitler ve "foot process füzyonu" dikkat çeker.

B-Evre II: Kapiller duvar kalınlaşmıştır. Büyüyen subepitelial depozitler bazal membranın epitelial yüzünü düzensiz hale getirir.

C-Evre III: Kapiller duvarda düzensiz kalınlaşma artar.

D-Evre IV: Bazal membranda kalınlaşma artar ve kapiller kollaps yerleşir. Tüm evrelerde glomerüller yumak, tipik olarak normosellüler olup proliferasyon veya infiltrasyon yoktur.

Klinik Özellikler: Hastaların % 80'inde NS aşıkardır. Başlangıç genellikle sinsidir. Zamanla NS'un genel klinik özellikleri yerleşir. Olguların % 20'sinde ise non-nefrotik sınırlarda kalıcı proteinüri vardır. Hastalık erkeklerde daha siktir. Hastalığın erken döneminde kan basıncı, glomerüller filtrasyon değeri (GFD) ve idrar sedimenti normaldir. Hipertansiyon ve azotemi geç dönem bulgularıdır. MGP'nin seyri sırasında ani böbrek fonksiyon bozukluğu izlenir ise; akut renal ven trombozu, yoğun diüretik kullanımına bağlı hipovolemi, ilaç kullanımına bağlı tübülointerstisiyel nefrit veya tabloya sonradan eklenmiş kresentik glomerülonefrit düşünülmelidir. NS'un trombotik ve infeksiyöz komplikasyonları MGP'li hastalarda daha siktir. Renal ven trombozunu (RVT)

göstermek için manyetik rezonans anjiyografi veya CT anjiyografi kullanılabilir. Proteinüride ani artış, hematürinin ortaya çıkması ve böbrek fonksiyonun bozulması bu komplikasyonu akla getirir. Ancak, pek çoğu belirgin klinik sorun yaratmaksızın asemptomatik seyredir. Ciddi NS'lu hastalarda periferik arter ve ven trombozları da sıktır. Pnömoni ve ödemli bacaklarda oluşan sellülit en sık rastlanan infeksiyonlardır.

Laboratuvar Bulguları: Asemptomatik proteinüri veya NS kuraldır. Proteinüri genellikle non-selektif niteliktedir. Mikroskopik hematüri izlenebilir, ancak makroskopik hematüri nadirdir. Primer formlarda kompleman anormalliği izlenmez. Hipokomplementemi var ise sekonder neden düşünülmelidir. Major histokompatibilite antijenleri ile ilgili olarak coğrafi dağılımlara göre farklılık göstermek üzere artmış HLA DR2, HLA DRW3, HLA B8 ve HLA B18 sıklığından söz edilmektedir.

Prognoz ve Tedavi: Yüzde 25-40 olguda spontan, % 20-25 olguda ise parsiyel (kısmi) remisyon bildirilmiştir. Yüzde 10-15 olguda MDH benzeri steroide duyarlı remisyon ve relapslar birbirini izleyebilir. Yetişkin hastalardaki prognoz ile ilgili çalışmalarda varılan sonuçlar üniform değildir. Ancak, 10 yıllık izlemde böbrek yetmezliği gelişme oranı % 10-20 civarında bildirilmiş olup, 15 yıllık izlemde bu oran % 50'lere ulaşabilir. Böbrek yetmezliklerinin % 60'ı ilk 2.5 yıl içerisinde gelişmektedir. Kötü prognoz kriterleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. MGP'de kötü prognoz kriterleri

İleri yaş
Erkek cinsiyet
Masif proteinüri
Kontrolsüz hipertansiyon
Ciddi hiperkolesterolemi
Glomerüler filtrasyon değerinde azalma
Tübüler atrofi ve fibrozis

Primer MGP tanısı alan hastaların tedavisinde konservatif yaklaşımı destekleyen gerekçeler,

- A) Yüksek spontan remisyon oranları
- B) Alkilleyci ajanların uzun kullanım gerekliliğinin toksisite sorununu gündeme getirmesi

C) Altta yatan neoplazm gibi sekonder sorunların geç tanımlanabilme olasılığıdır.

Buna karşın tedavide agresif olmayı gerektiren gerekçeler ise;

A) 10 yılda olguların % 20-30'unda böbrek yetmezliği gelişimi

B) Tedavisiz olgularda kronik nefrotik ortamda kalışa bağlı komplikasyonların gelişmesi

C) Potansiyel etkili tedavilerin geç uygulanmasının irreversible (geri dönüşümsüz) değişikliklere neden olabilme ihtimalidir.

Bu gerekçelerin ışığında MGP doku tanılı hastalarda 6 aylık izlemde gelişen klinik ve laboratuvar bulguların ışığında, olguları şu dört gruptan biri içerisinde değerlendirmek mümkün olabilir.

Grup A: Bu grupta;

a)2-16 yaş arası çocuklar

b)Glomerüler filtrasyon değeri normal olan hastalar

c)Günlük protein kaybı < 2 gram olan erkek hastalar

d) Günlük protein kaybı < 5 gram olan kadın hastalar yer alır.

Genel olarak tüm olguların % 40-60'ı bu grupta yer alır. Bu grupta böbrek yetmezliği gelişme riski azdır. Gözlem ve konservatif tedavi genellikle yeterlidir.

Grup B: Bu grupta;

a)Günlük protein kaybı >10 gram olan hastalar

b)Ciddi NS ile birlikte hipoalbuminemi olan hastalar yer alır.

Bu grup böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olan ve nefrotik sendromun komplikasyonlarına açık olan gruptur. Bu grup için erken kombine tedavi önerilmektedir.

Grup C: Günlük üriner protein kaybı 3.5-10 gram arası olan ve glomerüler filtrasyon değeri normal olan gruptur. Bu gruba giren hastalarda böbrek biyopsi örneğinde erken histolojik bulgular vardır, tübülointerstisiyel değişiklikler yoktur. Bu hastalarda konservatif izlem ve parametreler değişir ise tedavi başlanması planlanmalıdır.

Grup D: Tedavinin yararlı olmadığı hatta kontrendike olduğu gruptur. Serum kreatinin düzeyi 4 mg/dl'nin üzerindedir. Sekonder MGP formları da genellikle bu grup içerisinde değerlendirilir.

Öncelikle varsa membranöz glomerülonefrite yol açan hastalık tedavi edilir. Hipertansiyon tedavisinde hedef 13/8 cm Hg'nın altıdır. Öncelikle tercih edilebilecek antihipertansif ilaç grupları anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleridir. Lipid düşürücü tedavi kullanılabilir.

Düşük doz steroidle birlikte sitotoksik ilaçlar kullanılabilir. Oral siklofosfamide (genellikle 1.5-2 mg/kg/gün) en popüler sitotoksik ilaçtır. Klorambusil, azathioprin veya mikofenolat mofetil kullanılabilir. Membranöz glomerülonefrit tedavisinde kullanılmış diğer bir immünosupresif ilaç siklosporin A'dır.

MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT (MPGN)

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), çocuklarda ve yetişkinlerdeki NS'un % 10-15'inden sorumludur (Şekil 2). Mezangiokapiller, hipokomplementenik persistan (kalıcı) veya lobüler glomerülonefrit olarak da bilinir. Hastalığın ismi, ışık mikroskopisinde görülen karakteristik değişikliklerden (immüno kompleks birikimi ve mezangial hücre sitoplazmasının bazal membran ile endotel hücresi arasına interpoze olması nedeniyle bazal membran kalınlaşması) türetilmiştir. Mezangial hücreler ve dolaşımdaki monositler sellülaritede artışa neden olur. Hipersellülarite glomerüller yumağın lobüler görünümüne yol açar. Bu değişiklikler, mezangial ve endotelial hücreler arasında bazal membran benzeri yeni madde birikimi nedeniyle glomerüller kapiller duvarda çift kontur görünümüne neden olur. İdiyopatik MPGN'in, elektron mikroskopik değişikliklere göre 3 tipi tanımlanmıştır, en sık olan Tip I'dir. Tip I'de mezangium ve subendotelial bölgede ayrı ayrı, Tip II de (Dense deposit hastalığında) ise glomerüller, tübüler ve Bowman kapsülünün bazal membranlarında kesintisiz, yoğun bant şeklinde birikinti vardır. Tip II MPGN de IF incelemede C3 pozitif, Ig boyanması negatiftir. Tip III, Tip I'e benzer, subepitelial depolanma daha belirgindir.

Her üç tipte de persistan hipokomplementemi vardır. Tip I'de kompleman sistemi klasik yol ile aktive olurken, Tip II de alternatif yol aktivasyonu söz konusudur. Hipokomplementemi komplemanın glomerüllerde birikiminden çok periferik katabolizmasının artışından kaynaklanır. C3 nefritik faktör(C3NeF)

olarak bilinen bir IgG'nin bu olayda önemli rolü vardır. Bu immünglobulin C3bBb'ye (C3 konvertaz) karşı oluşmuş ve onu bağlayan bir otoantikordur. C3NeF, C3bBb'yi enzimatik inaktivasyondan koruduğu için C3 yıkımını sürekli kılar. C3NeF' in orijini ve klinik önemi belli değildir. Bazı Tip II vakaları faktör H ile ilişkilidir. Hastalık aktivitesi ile kompleman düzeyi ve C3NeF arasında korelasyon yoktur.

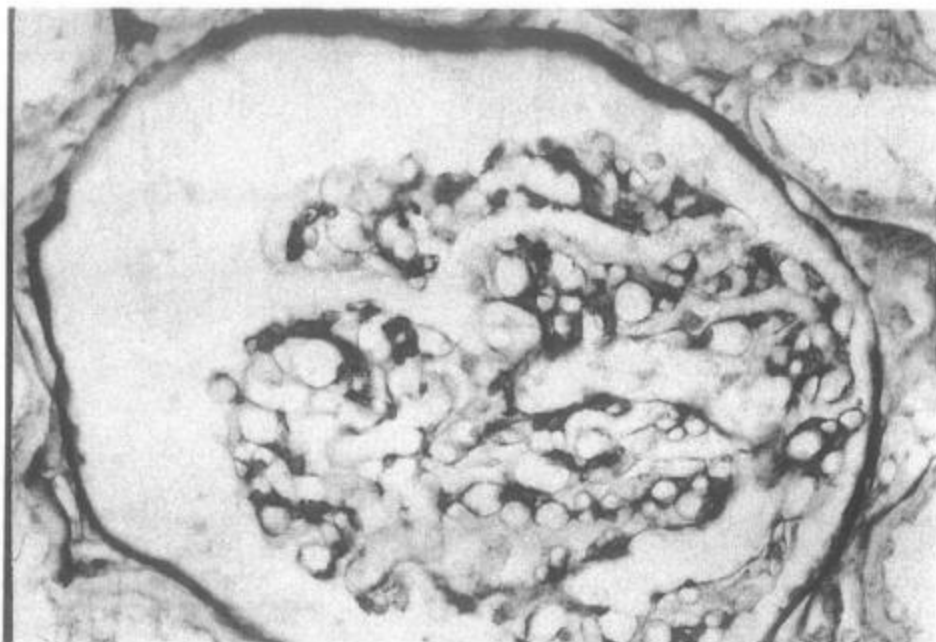
Etiyoloji ve Patogenez: MPGN, genellikle idiyopatik olmasına rağmen, bazen diğer hastalıkların seyri sırasında (sekonder form) da görülebilir (Tablo 7).

Tip I MPGN etiyojisinde immün kompleks (İK) oluşumuna yol açan hastalıklar rol oynayabilir (bakteriyel endokardit, infekte şant, kronik hepatit B infeksiyonu ve visseral apse gibi). Ancak idiyopatik MPGN'in etiyojisi belirsizdir. Ancak glomerüllerde toplanan IgG'nin büyük çoğunlukla IgG3 tipinde olması olası, viral etiyojiiyi düşündürmektedir. Çünkü, IgG3 primer antiviral bir IgG'dir.

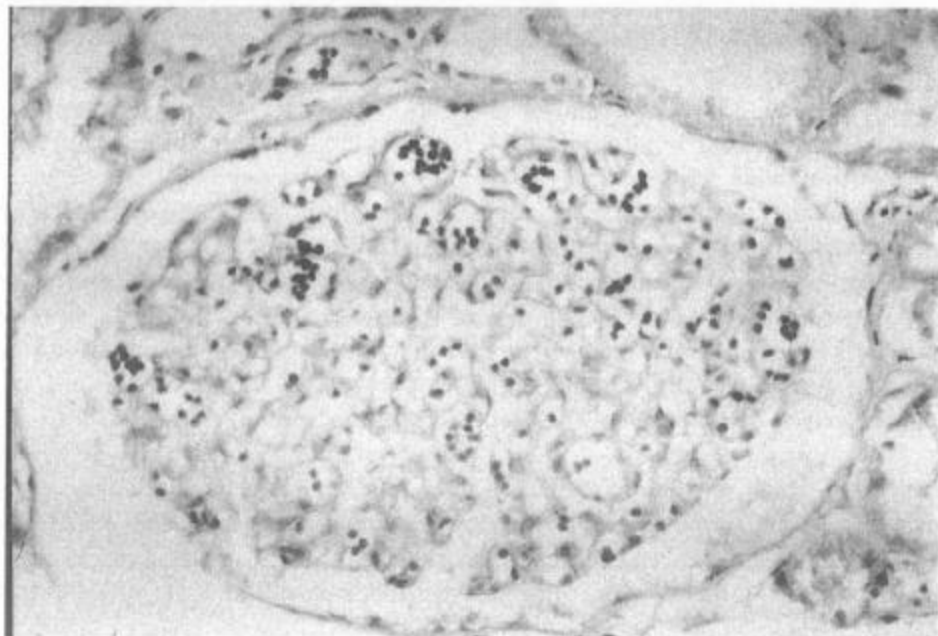
Tip II MPGN'de *ribbon like* şeklindeki birikintinin nedeni belli değildir. İmmünesan mikroskopide genellikle immünglobülin bulunmaması, EM'de immün kompleks aracılı bulguların yokluğu immün kompleks mekanizmanın bu hastalıkta önemli olmadığını düşündürmektedir. Tip II MPGN'in renal transplant yapılan hastaların hemen hepsinde hızla nüks etmesi, renal bazal membrana doğrudan hasar veren dolaşan bir faktörün varlığını akla getirmektedir.

Tip III'ün patogenezi Tip I'e benzer, nefritik faktör hipokomplementemiden sorumlu olabilir.

Patoloji: Tip I formunda temel özellik; mezangial genişleme ve proliferasyon, kapiller proliferasyon ve membranöz kalınlaşmadır. IF çalışmada mezangial ve subendotelial IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q depozisyonu izlenir. Tip II formu IM düzeyde Tip I'e benzer ancak IF çalışmada karakteristik olarak Ig birikimi yoktur, yerine kompleman depozisyonu hakimdir. Tip III formunda Tip I'den farklı olarak MGP'ye benzer biçimde subepitelial depozitler söz konusudur.



Şekil 1. Membranöz glomerülo nefrit (PASx400)



Şekil 2. Membranoproliferatif glomerülo nefrit (H&Ex400)

Tablo 7. Membranoproliferatif glomerülo nefritlerin nedenleri

İdiyopatik
Tip I (Subendotelial birikintiler)
Tip II (<i>Dense deposit</i> hastalığı)
Tip III
Sekonder
Sistemik lupus eritematozus
Mikst esansiyel kriyoglobülinemi
Kronik aktif hepatit (HBV ve HCV)
Hafif veya ağır zincir nefropatisi
Orak hücre hastalığı
İnfektif endokardit ve infekte ventriküloatrial şant
Visseral apse
Mikoplazma infeksiyonu
Quartan malarya
Kompleman eksikliği durumları
Parsiyel lipodistrofi (Tip II)
Kronik lenfositik lösemi ve lenfomalar
Heroin veya Pentazosin alışkanlığı
Malign melanoma
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Klorpropamid
Kronik transplant rejeksiyon
Diğerleri

Klinik Özellikler: Genellikle genç yaş hastalığı olup, klinik özellikleri patolojik tiplere göre farklılık gösterebilir. Ortalama başlangıç yaşı Tip I'de 25, Tip II'de 15'tir. Klinik prezentasyon olguların % 50'sinde nefrotik sendrom, % 25'inde akut nefritik sendrom (AGN), % 25'inde ise asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri şeklindedir. NS şeklindeki prezentasyon yetişkinlerde daha sık olup hematüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu siktir. Kalıcı ağır proteinüri olgularda prognoz açıktır. Akut nefritik sendrom şeklindeki başlangıç özellikle çocuklarda siktir. Bazı olgularda, üst solunum yolu infeksiyonu olayı presipite edebilmektedir. Bazı olgularda kresentik GN ile ortaya çıkabilir. Kronik proteinüri ve/veya hematüriye sıklıkla hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik etmektedir. Asemptomatik idrar anormallikleri, NS veya AGN periyodları arasına girebilir. Tip II MPGN'li küçük bir hasta grubunda, yüzde bölgesel yağ kaybı ile giden parsiyel lipodistrofi karakteristiktir. Spontan ve tedavi ile remisyonlar mümkün olmakla birlikte 10 yıllık renal survival (yaşam) % 50-60 civarındadır. Tip II MPGN'te akut nefritik sendrom şeklinde seyir ve makroskopik hematüri atakları daha siktir. Klinik seyir daha agresif olup, remisyon şansı düşüktür.

Laboratuvar Bulguları: Akut nefritik sendrom, NS veya anormal üriner sediment özelliklerini gösterebilir. Proteinüri hemen daima vardır Olguların %

50'sinde 3.5 g/gün'den fazladır. Hematüri sıktır. İdrarda eritrosit sayısının azlığı iyi prognoz işaretidir. Karakteristik olanı kompleman anormallikleridir. Serum C3 düşüklüğü Tip I'de % 36, Tip II'de % 60-100'dür. Serum C4 düşüklüğü ise Tip I'de % 9, Tip II'de % 15'tir. Bu bulgular komplemanın alternatif yoldan aktive olduğunu göstermektedir. C3 Nefritik faktör ise Tip I'de % 27 iken Tip II'de daha yüksek (% 60) oranlarda bulunmaktadır.

Tedavi: Öncelikle varsa alta yatan hastalık tedavi edilir. İmmünsupresif tedavi hepatit ile ilişkili MPGN'te viral replikasyonu arttırabilir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri antiproteinürik özellikleri nedeni ile kullanılabilir. Üzerinde uzlaşma sağlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Tablo 8'de tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Tablo 8. Membranoproliferatif glomerülo nefritte tedavi seçenekleri

-
- Siklofosamid+dipiridamol+warfarin
 - Dipiridamol+Warfarin
 - Dipiridamol+Aspirin
 - Uzun süreli kortikosteroid uygulaması
 - Prednizolon+Aspirin+Dipiridamol
 - Diğer: siklosporin A, mikofenolat mofetil, intravenöz immünglobülin
-

Bu yöntemlerden ikisinin (uzun süreli gün aşırı kortikosteroid kullanımı ve antiplatelet ajanlar), en azından bazı hastalarda etkili olduğu görülmüştür. Steroid kullanımı esas olarak çocuklarda denenmiştir. Kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda, uzun süreli gün aşırı tedavi (3-10 yıla kadar) ile ilerleyici böbrek yetmezliği insidensinin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (% 43-50'ye karşı % 5-10 hastada böbrek yetmezliği).

Bazı kontrollü çalışmalarda, antiplatelet tedavinin, MPGN'in ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Örneğin bir çalışmada günde 975 mg aspirin ile 225 mg dipiridamolün birlikte kullanımının platelet tüketim hızındaki artışı azalttığı, GFD'indeki azalmayı yavaşlattığı ve sonuçta böbrek yetmezliği insidensini düşürdüğü (3-5 yılda % 47'ye karşı % 14) saptanmıştır.

Özet olarak, MPGN tedavisi günümüzde belirsizdir. İlerleyici böbrek hastalığı riski düşük olan hastalarda (serum kreatinin düzeyi ve kan basıncı normal olan, proteinürisi non-nefrotik aralıkta olan ve biyopside fokal glomerüller değişiklikler bulunanlarda) tedavi verilmeyebilir. Buna karşılık, ilerleyici nitelikte MPGN'i olan hastalarda tedavi düşünülmelidir. Çocuklarda,

özellikle de Tip I hastalığı bulunanlarda gün aşırı prednizon tedavisi düşünülebilir. Steroid tedavisi sıklıkla belirgin hipertansiyona neden olduğu için hastaların kan basıncı takibi iyi yapılmalıdır. Steroide yanıt vermeyen çocuklarda ve yetişkinlerde antiplatelet tedavi (aspirin+dipridamol) kullanılabilir. Proteinüri ve idrar sedimenti aktivitesindeki azalma tedaviye olan yanıtın göstergeleridir.

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda diyaliz ve/veya transplantasyona başvurulur. Transplantasyondan sonra hastalığın nüksü Tip I'de % 20-30, Tip II ve III'te % 80-90 civarındadır. Nüks olasılığının yüksekliğine rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir ve olguların ancak % 10'nda greft kaybı oluşmaktadır. Böbrek yetmezliği gelişen MPGN'li olgularda hastalık aktivitesinin azalmasına olanak tanımak amacıyla 1 yıl süreyle transplantasyonun geciktirilmesi yararlı olabilir.

IgA NEFROPATİSİ (BERGER HASTALIĞI)

IgA nefropatisi, glomerülo nefritlerin en sık rastlanan nedenidir. Sıklıkla, asemptomatik mikroskopik hematüri veya rekürren makroskopik hematüri atakları ile kendini belli eder. Bu hastalık histolojik olarak, mezangiumda IgA birikimi ile karakterizedir. Dolayısıyla tanı için immüno floresan çalışmaya gerek vardır. Böbrek biyopsi örneklerinde saptanma sıklığı merkezin hematüri hastaya yaklaşım politikasına göre değişir. Hematüriyi agresif araştıran merkezlerde sıklık % 50'leri aşabilir.

Etiyoloji ve Patogenez: IgA nefropatisi sıklıkla idiyopatiktir. Bazen diğer çeşitli hastalıkların seyri sırasında da görülebilir (Tablo 9). Bu ilişkiler hastalığın oluş mekanizmasına ışık tutabilecek niteliktedir. Örneğin intestinal ve pulmoner hastalıklarda mukozal IgA yapımı artarken karaciğer sirozunda da IgA içeren immün komplekslerin Kupffer hücreleri tarafından eliminasyonu bozulmuştur. Bu durum ilerlemiş karaciğer hastalığında klinik olarak sessiz de olsa glomerüler IgA birikiminin oldukça sık olarak ortaya çıkmasını izah edebilir.

IgA nefropatili hastaların çoğunda IgA regülasyonunda spesifik anormallikler görülmüştür. Plazma IgA düzeyinde yükselme (hastaların yaklaşık yarısında bulunur), normal derinin dermal kapillerlerinde IgA birikimi, IgA içeren immün kompleksler (hastalığın aktivitesine paralel olarak artan), üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra IgA spesifik B ve T lenfositlerin sayısında artışlar IgA disregülasyonunu düşündüren önemli kanıtlardır. İnfeksiyöz bir etkene karşı abartılmış mukozal IgA yanıtı klinik olarak belirgin

hastalık tablosunu ortaya çıkarabilir. IgA nefropatili hastaların tonsiller lenfositlerinin normalden çok daha fazla polimerik IgA yaptıkları gözlenmiştir. Ancak, bunun nasıl olduğu bilinmemektedir. Primer B hücre aktivasyonu veya IgA spesifik süpresor T lenfositlerinin önemli rol oynaması olasıdır.

İntestinal IgA yapımını aktive eden oral antijenler, bazı hastalarda önemli olabilir. Aşık gluten enteropatisine bazen IgA nefropatisi eşlik etmektedir. Gastrointestinal belirtileri olmayan bazı hastalarda dolaşan IgA-antigliadin antikoları ve barsak biyopsilerinde mukozal atrofi saptanmıştır. Böyle durumlarda glutensiz diyet, dolaşan antikoların kaybolmasına ve idrardaki anormalliklerin kaybına yol açmaktadır.

IgA regülasyonundaki anormallikler bazı asemptomatik ebeveynlerde ve kardeşlerde de gösterilmiştir. Bu gözlem hastalığa karşı duyarlılığı belirlemede genetik veya ortak çevresel faktörün önemini vurgulamaktadır.

IgA içeren immünkomplekslerin glomerüllerde birikmeye yatkınlığı vardır. Bu durum, belki de söz konusu İK'lerin dolaşımdan ve/veya yerleştiği dokudan uzaklaştırılmasındaki zorlukla ilgili olabilir. Çoğu İK'ler, klasik kompleman yolunu aktive ederler ve sonuçta oluşan C3b eritrositler üzerindeki C3b reseptörlerine bağlanarak İK'in uzaklaştırılması ve retikuloendotelial sisteme taşınmasını kolaylaştırır. Ancak, IgA içeren İK'ler klasik yolu değil alternatif kompleman yolunu aktive ederler. Bu nedenle eritrositler tarafından bağlanarak uzaklaştırılmazlar.

IgA böbrekte yerleştikten sonra *membran atak kompleksi* (MAK) olarak bilinen terminal kompleman komponentleri (C5b-C9) aralığı ile glomerüler harabiyete neden olur. Aynı zamanda, biriken IgG ve IgM'nin yine kompleman yolu üzerinden glomerüler hasara katkısı vardır. Berger hastalığında mezangial bölgede biriken IgA tipi polimerik IgA1'dir. IgA glikolizasyonu bozulmuştur. IgA nefropatisinde dolaşımdaki IgA1'lerin galaktozilasyon (galactosylation) ve sialilasyonu (sialylation) azalmıştır.

Patoloji: Işık mikroskopide spesifik bir görüntü örneği yoktur. En önemli bulgu mezangial proliferasyondur. Ancak, MGP dışında tüm histopatolojik görüntüleri taklit edebilir. Tanı için mutlaka IF çalışma yapılmalıdır. IF çalışmada mezangial IgA ve daha az ağırlıkta olmak üzere IgG ve IgM depolanması karakteristiktir. Daha nadiren kapiller duvarda immünglobülin birikimi olabilir. Bu prognozu kötüleştiren bir faktör olarak tanımlanır. Eğer böbrek biyopsisinden kaçınılıyorsa ise serum IgA yüksekliği ile birlikte cilt biyopsisinde dermal kapiller IgA birikiminin varlığı Berger Hastalığını düşündürülebilir. Ancak, bu tanı yönteminin duyarlılık ve spesifite sorunları

henüz tam çözümlenmiş değildir. Patolojik anlamda kötü prognostik kriterler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Klinik Özellikleri: Hastalık karakteristik olarak ikinci ve üçüncü dekatlarda görülür. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sıktır. Temel semptom tekrarlayan makroskopik hematüridir. Hematüri çoğunlukla bir üst solunum yolu infeksiyonunu takiben 12-24 saat içinde ortaya çıkar. Tabloya sıklıkla yaygın kas ağrısı, lomber ağrı, ateş, ve hatta letarji eşlik edebilir. Bu durum akut poststreptokoksik glomerülonefrit ile karışabilirse de latent dönemin kısalığı tipiktir. Bazen mukozal yüzeyleri tutan (bronşial, gastrointestinal, mesane, genital yollar ve meme gibi) infeksiyonlar da hematüriyi tetikleyebilir. IgA nefropatisinde gross hematüri, 1-5 gün devam eder. Bu ataklar sırasında kan basıncı normal olup periorbital ve ayak bileği ödemi yoktur. Ancak, böbrek fonksiyonlarında geçici azalmalar ve hatta diyaliz gerektirecek düzeyde akut böbrek yetmezliği oluşabilir. IgA nefropatisi tekrarlayan makroskopik hematüri atakları dışında mikroskopik hematüri ve/veya proteinüri ve % 10-30 olguda da NS şeklinde seyredebilir. Bazen dizürininin ağırlıkta olduğu sistit benzeri klinik tablo hakim olabilir, bu durumda üriner infeksiyonla karışabilir. Hipertansiyon, akut nefritik sendrom, hızlı ilerleyen GN ve kronik böbrek yetmezliği şeklinde de ortaya çıkabilir. MDH benzeri steroide duyarlı NS atakları da olabilir.

Tablo 9. Belirgin mezangial IgA birikimine yol açan hastalıklar

Primer
İzole idiyopatik hastalık (Berger hastalığı)
Henoch-Schönlein purpurası
Sekonder
Kronik karaciğer hastalığı-Siroz
Gastrointestinal hastalıklar
Çöliak hastalığı
Crohn hastalığı
Respiratuvar hastalıklar
Kronik obstrüktif bronşiolit
İdiyopatik interstisyel pnömoni
Adenokarsinomlar
Deri hastalıkları
Dermatitis herpatiformis
Lepra
Osteoartiküler hastalıklar
Ankilozan Spondilit
Tekrarlayan polikondrit
Diğerleri
HIV infeksiyonu
MDH
Wegener granüloatozisi

Tablo 10. Berger hastalığında patolojik kötü prognoz kriterleri

-
- Diffüz (yaygın) proliferasyon
 - Kresent formasyonu
 - İnterstitiyel fibrozis
 - FSGS
 - Arteriyoler skleroz
 - Kapiller IgA/C3 birikimi
-

Laboratuvar Bulguları: Değişen derecelerde hematüri, proteinüri ve glomerüler filtrasyon değerinde azalma izlenebilir. İdrar sedimentinde çok sayıda dismorfik eritrositler, eritrosit veya granüler silindirleri bulunur. Serumda IgA düzeyi (% 50) ve IgA içeren immün kompleksler artmış olarak izlenebilir. Kompleman anormalliği yoktur. IgA nefropatisi tanısı için serolojik marker yoktur. Kesin tanı ancak böbrek biyopsisi ile konulur; mezangiumda IF mikroskopisinde belirgin IgA ve C3 birikimi tanı koydurucudur.

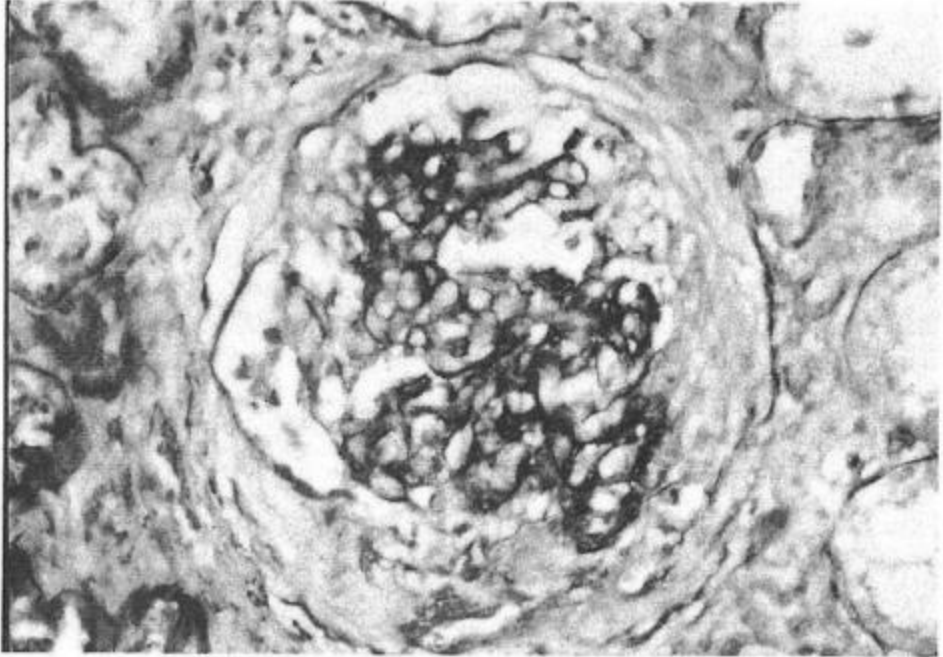
Tedavi: Sanıldığı gibi aksine benign bir glomerüler hastalık formu değildir. 20 yıllık böbrek yaşam oranı % 50-70'dir. Spontan remisyon oranı düşüktür. Prognozu kötüleştirilen klinik özellikler Tablo 11'de özetlenmiştir. Tatmin edici, görüş birliği sağlanmış bir tedavi yöntemi yoktur, merkezlere göre farklılık izlenebilir. Etkin kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Aksine bir durum yoksa anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör blokörleri tercih edilir. İmmüsupresif tedavi klinik özelliklere göre planlanır. MDH benzeri seyir gösteren bazı olgularda kortikosteroidlere dramatik cevap olabilir. Yine NS şeklinde seyreden olgularda kortikosteroidler ile renal survival (yaşam) etkilenmeksizin proteinüri azaltılabilir. Hızlı ilerleyen GN var ise steroid + siklofosfamid önerilir. Kullanılmış/üzerinde çalışılan olan diğer tedavi yöntemleri dipiridamol, warfarin, siklosporin, mikofenolat mofetil, azathioprin, fenitoin ve balık yağıdır. Bu tedavi yöntemleri tek başına veya kombine edilerek kullanılabilir.

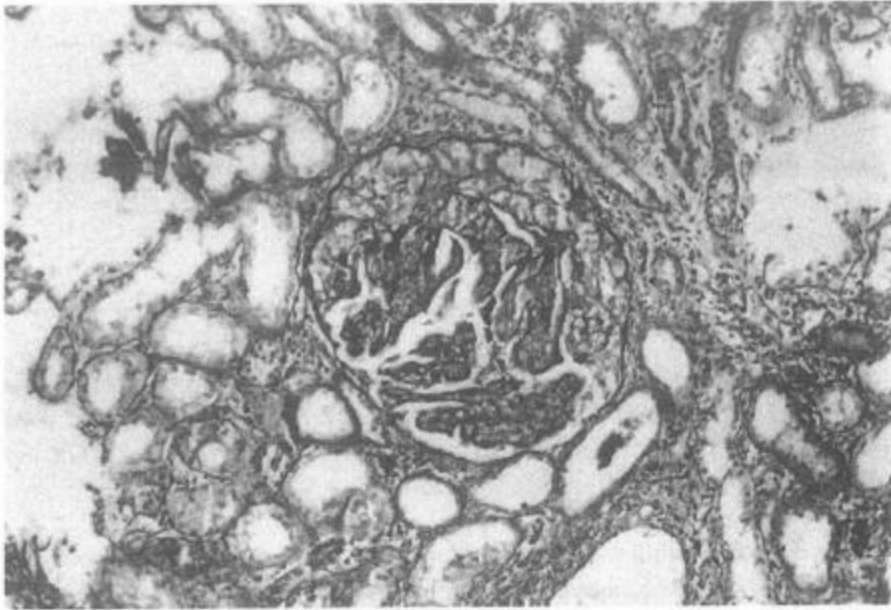
Tablo 11. Berger hastalığında klinik kötü prognoz kriterleri

- Erkek cinsiyet
- İleri yaş
- Nefrotik sendrom varlığı
- Hipertansiyon
- Direnen mikroskopik hematüri

HIZLI İLERLEYEN GLOMERÜLONEFRİT (RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS, RPGN)

RPGN, haftalar ya da aylar içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine götürebilen ve histopatolojik olarak glomerüllerde yaygın (genellikle % 50'nin üzerinde) kresent oluşumu ile karakterize olan bir sendromdur (Şekil 3-4). Primer olarak oluşabileceği gibi, bazı klinik durumlarda sekonder olarak da izlenebilir (Tablo 12).

**Şekil 3.** Kresentik glomerülonefrit (PASx400)



Şekil 4. Kresentik glomerülonefrit (PASx200)

RPGN tipi klinik özellikler ile birlikte böbrekte kresent formasyonu ile seyreden primer glomerüler hastalıkların sınıflaması Tablo 13'te gösterilmiştir.

Primer (idiyopatik) kresentik glomerülonefrit: Glomerüllerin % 50'sinden daha fazlasında kresent formasyonu söz konusudur. Hipersellülarite olmayabilir. Günler, haftalar ya da aylar (3 ay) içerisinde ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir. Tedavisiz olgularda 6 ay içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski % 80'dir. Altta yatan glomerüler hastalık, sistemik hastalık veya ilaç alımı söz konusu değildir.

Tablo 12. Hızlı ilerleyen glomerülonefritin sekonder nedenleri

İnfeksiyon hastalıkları

Poststreptokokal glomerülonefrit, İnfektif endokardit, Viseral sepsis, B Hepatit, Lejyoner hastalığı

Multisistem Hastalıklar

SLE, GoodPasture sendromu, Henoch-Schönlein purpurası, Sistemik nekrotizan vaskülit ve mikroskopik PAN, Esansiyel mikst kriyoglobülinemi, Neoplazmlar, Tekrarlayan polikondrit, Romatoid artrit

İlaçlar

D-Penisillamin, rifampisin, allopurinol, hidralazin,

Tablo 13. Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit oluşturan primer glomerüler hastalıklar
ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor

- Primer (idiyopatik) diffüz kresentik glomerülo nefrit
 - Tip I: Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
 - Tip II: İmmün kompleks hastalığı
 - Tip III: "Pauci immün "(ANCA ile birlikte olan form)
- Primer glomerüler hastalık zemininde kresentik glomerülo nefrit
 - +Mezangiokapiller glomerülo nefrit
 - +Membranöz glomerülo patisi
 - +Berger hastalığı

A-Tip I primer kresentik glomerülo nefrit: Antiglomerüler bazal membran antikor (Anti-GBM) hastalığı olarak da tanımlanır. Ancak, akciğerde kanama yoktur. Anti-GBM antikorları dolaşımında ya da glomerüllerde gösterilebilir. Tipik olarak lineer IgG, nadiren IgA birikimi söz konusudur.

Patoloji: Glomerüllerin % 50'sinden daha fazlasında kresent formasyonu söz konusudur. Kresent yapısında eğer Bowman kapsülü intakt (bozulmamış) ise epiteliyal hücreler hakimdir. Kapsül intakt değil ise bu takdirde hakim hücre tipi monosit ve makrofajlardır. Glomerül ve Bowman kapsülü bazal membranı sağlamdır.

Klinik Özellikleri: Akut nefritik seyir gösterir. Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Birlikte artralji, ateş, miyalji ve karın ağrısı gibi sistemik semptomlar klinik tabloya hakim olabilir. Bazen GoodPasture sendromunda pulmoner hemoraji hafif olabilir ve olgu idiyopatik kresentik glomerülo nefrit olarak yorumlanabilir.

Laboratuvar Bulguları: Hematüri ve eritrosit silindirleri yaygın anormalliktir. Değişen derecelerde proteinüri ve nefrotik sendrom söz konusudur. Eğer böbrek yetmezliği var ise hipokomplementemi olabilir. % 95 olguda dolaşımında anti-GBM antikorları saptanabilir. Anti-GBM antikorları GBM üzerinde bulunan Tip IV kollajene spesifite gösterir. Olguların % 85'inde HLA DR2 söz konusudur. % 30 olguda ANCA (Antinötrofilik sitoplazmik antikor) pozitifdir.

Tedavi: Hastalığın nadir olması ve kontrollü çalışma yapmaktaki güçlükler nedeni ile standart bir tedaviden bahsetmek mümkün değildir. İntravenöz pulse steroid (500-1000 mg/gün, 3 gün) ve siklofosfamid (oral veya intravenöz) kombinasyonu en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. Seçilmiş vakalarda plazmaferez uygulanabilir. Kısa vadede prognoz kriterleri Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Primer kresentik glomerülonefritte kötü prognoz kriterleri

-
- Yaygın glomerüler kresent varlığı
 - Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis
 - Glomerüler fibrozis
 - Oligoanüri varlığı
 - HLA B7 veya HLA DR2 varlığı
-

Genel eğilim tedavi seçeneklerinin, özellikle diyalize bağımlı olmayan ve biyopsi örneğinde irreversible değişiklikler göstermeyen hasta gruplarında daha yararlı olacağı şeklindedir. Diyalize bağımlı grupta ve böbrek biyopsisinde irreversible değişiklikler izlenen grupta ise yoğun immunosupresif tedavide, tedavi ile ilgili komplikasyonlar görülebilir.

B-Tip II idiyopatik kresentik glomerülonefrit: Kresent formasyonu ile birlikte granüler immünglobülin depozisyonu izlenen gruptur.

Patoloji: Tip I gibidir. Endokapiller proliferasyon daha sıktır. İmmünfloresan çalışmada granüler IgG ve IgM depozisyonu söz konusudur. Eğer IgA depozisyonu var ise IgA nefropatisi olarak yorumlanır.

Klinik Özellikleri Tip I kresentik glomerülonefrite benzer; genellikle orta, ileri yaş sorunudur.

Laboratuvar Bulguları: Tip I'e benzer. Kriyoglobülinler artmış olabilir. HLA DR2 ve dolaşan immün kompleksler saptanabilir.

Tedavi: Spontan remisyon Tip I'e göre daha sıktır. Tedavi prensipleri Tip I'e benzer. Kalıcı böbrek yetmezliği gelişmiş ise, greftte rekürrensi önlemek amacı ile renal transplantasyon öncesi 6 ay beklenmelidir.

C-Tip III idiyopatik kresentik glomerülonefrit (ANCA ile ilgili form): ANCA pozitifliği ile seyreder. Sistemik vaskülitlerin böbreğe sınırlı şekli olarak değerlendirilir. Genellikle genç ya da orta yaş grubunda izlenir. Klasik kresentik glomerülonefrit görünümü ile birlikte ANCA pozitifliği vardır. Kompleman anormalligi yoktur. Tedavide siklofosamid ile kombine kortikosteroidler denenebilir.

NADİR GLOMERÜLER HASTALIKLAR

IgM nefropatisinde genellikle nefrotik sendrom vardır. Işık mikroskopide minör değişiklikler izlenir, bu nedenle minimal değişiklik hastalığına benzer. Mezangial proliferatif GN'i olan hastaların bir kısmında da mezangiumda belirgin IgM ve kompleman depolanması vardır. Steroid tedavisine yanıt alınabilir ancak yanıt minimal değişiklik hastalığına kıyasla daha azdır.

C1q nefropatisinde, IgM nefropatisi gibi genellikle nefrotik sendrom vardır, hematüri ve böbrek yetmezliği izlenebilir. Mezangial proliferasyonla ilişkili mezangial depozitler (elektron mikroskopide izlenir) vardır. İmmünfloresan incelemede belirgin C1q boyanması izlenir. Hafif IgG, IgA ve IgM depolanması izlenebilir. C1q nefropatisi fokal segmental glomerülosklerozla ilişkili olabilir. Prognoz ve tedavi konusundaki bilgi sınırlıdır.

Fibriler (fibrillary) GN (FGN) ve immünotaktoid (immunotactoid) glomerülopati (ITGP) son yıllarda tanımlanmış glomerüler hastalıklardır. Işık mikroskopisi bulguları diğer glomerüler hastalıklardaki gibidir. Mezangial alanda amorf madde birikimine bağlı genişleme nedeni ile amiloidozla karışabilir ama Kongo kırmızısı ile boyanmazlar. İmmünfloresan incelemede granüler IgG boyanması izlenir. Tanı elektron mikroskopide fibrillerin gösterilmesi ile konur. Nedeni bilinmemektedir. İlişkili oldukları hastalıklar kronik lenfositik lösemi, B hücreli lenfoma, hepatitis C, kriyoglobülinemi ve sistemik lupus eritematozudur. Ortalama başlangıç yaşı 45 yıl civarındadır. Klinik bulgular nefrotik sınırdadır proteinüri, hematüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğidir; böbrek yetmezliği hızlı ilerleyebilir. FGN ve ITGP'ye özgü bir laboratuvar bozukluğu yoktur. Her iki glomerüler hastalığın da kanıta dayalı bir tedavi yoktur, ilişkili oldukları hastalıkların tedavisinden hastalar yarar görebilir.

KAYNAKLAR

1. Treatment of primary glomerulonephritis. Ponticelli C, Glassock RJ (eds). 1. edition, Oxford University Press, New York 1997.
2. Glassock RJ. The Glomerulopathies. Renal and Electrolyte Disorders. RW Schrier (ed). 5. Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 685-746.
3. Turner N, Lockwood CM, Rees AJ. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated nephritis. Diseases of the Kidney. Schrier RW, Gottschalk CW (eds). Little, Brown and Company, Boston 1993: 1865-1894.
4. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM, Odum AT. Therapy in IgA nephropathy. Contrib Nephrol 1993; 104: 189-197.

5. Meyrier A, Simon P. Treatment of corticoreistant idiopathic nephrotic syndrome in the adult. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Advances in Nephrology* 1988; 17: 127-150.
6. Cameron TS. Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (Suppl 1): 72-79.
7. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (Suppl 1): 64-71.
8. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group: methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *New Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
9. Melocotow T, Kamel A, Cohen A, Fine L. Long-term cyclosporin A in the treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 583-588.
10. <http://www.uptodate.com>
11. Adler SG, Salant DJ. An outline of essential topics in glomerular pathophysiology, diagnosis, and treatment for nephrology trainees. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 395-418.
12. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (eds). Elsevier Limited, Spain 2003.

SEKONDER GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Oktay OYMAK

Sekonder glomerüler hastalıklar iki grupta değerlendirilebilir;

A.Postinfeksiyöz glomerüler hastalıklar

B.Noninfeksiyöz glomerüler hastalıklar

Postinfeksiyöz glomerülo nefritler sanıldığı gibi aksine sadece streptokokal infeksiyonları takiben gelişmezler. Birçok bakteriyel, viral ve paraziter infeksiyonu takiben gelişebilirler (Tablo 1).

Tablo 1. Postinfeksiyöz glomerülo nefrit gelişebilen infeksiyon hastalıkları

-
- Bakteriyel infeksiyonlar:** Pnömonokokal pnömoni, gram negatif sepsis, gonokok infeksiyonları, sekonder sifiliz infeksiyonları, brusellozis, endokardit, şant (şant) infeksiyonu
 - Viral infeksiyonlar:** Kabakulak, hepatit B infeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz, koksaki virus infeksiyonları
 - Paraziter infeksiyonlar:** Sıtma, toksoplazmozis, histoplazmozis, trişinozis
-

Noninfeksiyöz hastalıkların bir kısmı akut glomerülo nefrit şeklinde başlayabilir. Akut glomerülo nefrit oluşturabilen noninfeksiyöz hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir. Glomerüler hastalık oluşturan diğer noninfeksiyöz hastalıklar için ilgili konulara bakınız (Konu 11, 17, 18, 19, 20, 25, 26 ve 27).

Tablo 2. Akut glomerülonefrit oluşturan noninfeksiyöz hastalıklar

• Multisistem Hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, Henoch Schönlein purpurası, vaskülitler, infektif endokardit, GoodPasture sendromu, Alport sendromu
• Primer Glomerüler Hastalıklar: MPGN, Mezangial proliferatif glomerülonefrit, Berger Hastalığı
• Nonglomerüler Hastalıklar: Tübülointerstisiyel nefrit, malign hipertansiyon, atheroembolik böbrek hastalığı, trombotik trombositopenik purpura

AKUT POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT (APSGN)

APSGN streptokokal boğaz veya cilt infeksiyonlarını takiben gelişir. Boğaz infeksiyonlarında Tip 12, cilt infeksiyonlarında Tip 49 hakimdir, ancak diğer tiplerle de (1, 2, 4, 18, 25, 55, 57, 60) AGN gelişebilir. Grup A dışı streptokoklar da neden olabilir. Streptokokal infeksiyonların subklinik seyretme yatkınlığı nedeniyle (subklinik seyir/klinik seyir oranı 4:1 civarındadır), nefritojenik olduğu bilinen suşlarla gelişen salgınlarda nefrit gelişme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu suşlarla gelişen streptokokal infeksiyonları takiben vakaların % 10-12'sinde klinik olarak nefrit bulgularının geliştiği düşünülmektedir.

Patogenez: Daha çok immün komplekslere dayalı patogenetik modeller öne sürülmektedir. Nefritojenik suşlarda sorumlu tutulan antijenler; endostreptosin (ESS), 'nephritis-strain-associated protein (NSAP)' ve 'cationic nephritogenic antijen'dir. Ancak antijen-antikor komplekslerinin tam tanımlanması mümkün olamamıştır. Streptokokal antijenlerin glomerüllerde gösterilmesi de pek mümkün olmamıştır. Ancak dolaşan immün komplekslerde streptokokal antijenler gösterilmiştir. Belki de streptokok antijenleri glomerül bazal membranında yerleşmekte ve 'planted antijen' gibi davranarak antikör bağlamaktadır. Hücrel immünitenin patogenezdeki rolü tam belirlenmiş değildir. Ancak mezangiumdaki monositer infiltrasyon, değişmiş GBM antijenlerine karşı verilen immünolojik cevabı düşündürmektedir.

Klinik özellikler. Genellikle genç yaş erkek hastalığıdır. 2 yaş altı ve 50 yaş üzerinde nadirdir. Klinik spektrum oldukça geniştir. Asemptomatik seyredebileceği gibi nadiren oligürik akut böbrek yetmezliği şeklinde de seyredebilir. Yaygın klinik bulgular; hematüri, hipertansiyon, ödem, oligüri ve hipervolemidir. Ancak atipik klinik seyirlerin varlığı nedeniyle yeni başlamış ve açıklanamayan hematüri, ödem, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve sistemik konjesyon halinde alta APSGN olmadığı gösterilmelidir. Latent periyod

genellikle 10 gündür (boğaz infeksiyonlarında 6-21 gün, cilt infeksiyonlarında 3-6 hafta). Ancak altta yatan bir böbrek hastalığı var ise bu durumda latent periyod kısalabilir. 'Synpharingitic nephritis' özelliği gösteren yani solunum yolu infeksiyonlarını takiben alevlenen diğer primer glomerüler hastalık formlarından ayırıldmalıdır. Ateş, gastrointestinal irritasyon ve böğür ağrısı olabilir. Bazen bu semptomlar çok şiddetli olabilir ve sistemik vaskülitler veya sistemik lupus eritematozus ile karışabilir. Akut romatizmal ateş ile birlikte olabilir. Bu durumda infektif endokarditin ekarte edilmesi gereklidir. APSGN olgularında başlangıç ve iyileşme döneminde tanı ve ayırıcı tanıdaki böbrek biyopsi endikasyonları Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir. APSGN sonrasında mikroskopik hematüri birkaç yıl direnebilir. Erişkinlerin tam açıklanamayan hematürileri geçirilmiş APSGN ile ilgili olabilir.

Tablo 3. APSGN'de tanı anında böbrek biyopsi endikasyonları

-
- Kompleman normalliği
 - Nefrotik sendrom
 - Anüri
 - Böbrek hastalığı öyküsü
 - Ailede böbrek hastalığı öyküsü
-

Tablo 4. APSGN'de iyileşme döneminde böbrek biyopsi endikasyonları

-
- Üç haftadan uzun süren oligo-anüri
 - Sekiz haftadan daha uzun süren hipokomplementemi
 - Üç haftadan daha uzun süren makroskopik hematüri
 - Dirençli hipertansiyon
-

Laboratuvar Bulguları: Hematüri kuraldır. Mikroskopik veya makroskopik olabilir. Nadiren hematüri olmayabilir. Yani APSGN benzeri klinik tablo varlığında idrar sediment normalliği tanıyı ekarte ettirmez. İdrarda piyüri, renal tübüler epitel hücreleri, lökosit silendirleri, hiyalen silendirler, granüler silendirler olabilir. Proteinüri genellikle hafif olmakla birlikte % 20 vakada nefrotik boyutlara ulaşabilir. Proteinüri tipik olarak nonselektif karakter taşır. Akut vakalarda glomerüler filtrasyon değeri (GFD) azalmıştır. Fraksiyone sodyum ekskresyonu azalmıştır. Tübüler tutulum sonucu hiperkalemi izlenebilir. Boğaz veya ciltte streptokokal infeksiyon gösterilebilir. Bazen de etkilenen hastanın aile fertlerinde boğaz infeksiyonu gösterilebilir. Kanda geçirilmiş streptokok infeksiyonu işareti olan antikorlar gösterilebilir (Tablo 5).

Tablo 5. Streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorlar

-
- Antistreptolizin O antikorları (ASO)
 - Antistreptokinaz antikorları (ASKase)
 - AntiDNAase B
 - Antinikotyladenindinükleotidaz (ANADase)
 - Antihiyalüranidaze (AHase)
-

Aslında bu parametrelerin bir kez ölçümlerinin fazlaca değeri yoktur. Tek ölçümde sağlanan değerler hastanın yaş ve toplumun sosyoekonomik yapısına göre de farklılıklar gösterebilir. O nedenle bu antikorların seri halde ölçümü ile titre artışlarının gösterilmesi tanıda daha değerlidir. Streptokokal antijenlerin yanı sıra bazal membranın kollagen ve laminin komponentlerine karşı da antikorlar gelişebilir.

Kompleman anormallikleri izlenebilir. C_3 , CH_{50} (hemolitik kompleman aktivitesi) azalması erken dönemde kuraldır. Faktör B, C_{1q} , C_2 , C_4 ise daha az oranda düşer. Eğer hipokomplementemi 8 haftanın üzerinde düşük kalıyor ise;

- a)Membranoproliferatif glomerülonefrit
- b)Kriyoglobülinemi
- c)SLE
- d)Viseral sepsis
- e)İnfektif endokardit ekarte edilmelidir.

Patolojik özellikler: Işık mikroskopik düzeyde temel lezyon diffüz (yaygın) endokapiller proliferatif glomerülonefrittir; kan hücrelerinden yoksun, hipersellüler ve genişlemiş glomerüller Bowman kapsülünü doldurur. Mezangium ve kapiller lümende polimorfonükleer hücre ve eozinofilik infiltrasyon vardır. Özellikle akut böbrek yetmezliği şeklinde seyreden olgularda kresent formasyonu olabilir. Bazen başlangıçta endokapiller proliferatif özellikler taşıyan form, sonra kresentik karakter kazanabilir.

İmmünfloresan çalışmada immün depozitlerin toplandığı alana göre farklı görünüm tipleri tanımlanmış olmakla birlikte (starry-sky, mezangial, garland pattern) genel olarak kapiller duvar veya mezangiumun birinde ya da her ikisinde $IgG > IgM > IgA$ ve $C_3 > C_4 > C_1$ depozisyonu vardır.

Elektron mikroskopik çalışmada tipik bulgu subepitelial elektrodens depozitlerin (deve hörgücü) varlığıdır. Nadiren mezangial ve intramembranöz depozitler izlenebilir.

Tedavi prensipleri: Hastalarda streptokokkal infeksiyon mutlaka yeterli bir şekilde tedavi edilmelidir. Aile fertlerinin boğaz kültürleri yapılmalı ve infekte olanlar tedavi edilmelidir.

APSGN'de tedavi genel olarak komplikasyon tedavisi şeklinde sürdürülür. Akut dönemde hastalığın şiddetine göre destekleyici tedavi verilir. Amaç hipervolemi gelişmesinin önlenmesi ve hipertansiyonun kontrolü ve tedavisidir. Bu amaca yönelik olarak sodyum ve sıvı alımı kısıtlanır. Loop (Henle kulpu) diüretikleri hem hipervoleminin hem de kan basıncının kontrolü için kullanılabilir. Hipertansiyon tedavisi için vazodilatör ilaçlar da kullanılabilir. Üremik tablo, kontrol edilemeyen hipervolemi ve hipertansiyon durumlarında diyaliz tedavisi gerekebilir. Hastalığın erken döneminde istirahat yararlıdır. Hastalık sıklıkla 1 hafta içinde düzelir ve spontan diürez başlar. Pek çok vaka hastaneye yatırılmadan izlenebilir; Tablo 6'da belirtilen koşulların varlığında yatırılarak tedavi gereklidir.

Tablo 6. APSGN'de hastaneye yatış endikasyonları

-
- BUN > 50 mg/dl
 - Kreatinin klirensi < 60 ml/dak
 - Hipertansif ensefalopati
 - Ciddi sistemik konjesyon
-

Biyopside % 30'dan fazla kresent oluşumu varsa pulse metilprednizolon tedavisi (500-1000 mg/gün intravenöz infüzyonla, 3-5 gün) denenebilir. Diğer vakalarda steroid ve immunosupressif tedavi gerekli değildir.

Çocuklarda genellikle tam iyileşir. Erişkin hastalarda ise uzun dönem takiplerdeki renal fonksiyonların tam düzeliş düzelmediği konusunda kuşku vardır. Küçük vaka grupları halindeki raporlarda proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon değeri ve hatta son dönem böbrek yetmezliği bile rapor edilmiştir. Ancak bu görüşler yaygın kabul görmüş değildir. Kabul edilen kötü prognostik kriterler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. APSGN'de Kötü Prognoz Kriterleri

- Nefrotik sendrom
- Işık mikroskopide kresent varlığı
- Elektron mikroskopide atipik depozitler
- İmmünfloresan çalışmada "garland" tipi lezyon
- İleri yaş

NON-STREPTOKOKKAL POSTİNFEKSİYÖZ GLOMERÜLONEFRİTLER

Grup A streptokoklar dışında diğer bakteriyel, viral ve paraziter infeksiyonların seyrinde de glomerülonefrit görülebilir.

ENDOKARDİTLER

Antibiyotik öncesi dönemde subakut bakteriyel endokarditli hastaların % 65-70'inde glomerülonefrit görülürdü ve hastaların morbidite ve mortalitesini artıran önemli bir komplikasyondur. Etkin antibiyotik tedavisinin kullanılmasına karşın halen postmortem çalışmalarda % 20-25 oranında glomerülonefrit saptanmaktadır.

Akut bakteriyel endokarditte hastalar sıklıkla intravenöz ilaç ya da uyuşturucu alışkanlığı olan kişilerdir ve etken sıklıkla stafilokoklardır (staph. aureus). Bu hastalarda böbrek lezyonları histolojik olarak APSGN'tekine benzerlik gösterir.

Kronik-subakut bakteriyel endokardit genellikle romatizmal kapak hastalığı olanlarda görülür. En sık neden olan etken Streptokok viridans olup, enterokok ve koagülaz (-) stafilokoklar da etken olabilir. Bu hastalarda böbrek bulgusu olarak diffüz proliferatif, membranoproliferatif ve fokal proliferatif glomerülonefrit bildirilmiştir. Kresent oluşumu görülebilir. İmmünfloresan mikroskopide granüler Ig depolanması saptanır.

Hastalarda genellikle nefritten önce endokardite ilişkin semptom ve bulgular görülür. Glomerülonefrit tablosu renal fonksiyonlarda açıklanamayan bir bozulma ile kendini gösterebilir. Hematüri ve proteinüri tabloya eşlik eder. Dolaşan immün kompleksler saptanabilir ve C₃ düzeyi düşüktür. İnfeksiyonun tedavisi ile renal fonksiyonlarda düzelme ve glomerülonefritte gerileme görülür. Renal fonksiyonların normale dönmesi birkaç haftayı bulabilir, ancak renal

fonksiyonlarda kayıp fazla ise endokarditin tedavisine karşın normale dönmeyebilir.

ŞANT NEFRİTİ

Kalıcı internal şantların infeksiyonu seyrinde görülür. Hidrosefalik çocuklarda yapılan serebral ventrikülleri ve venöz sistemi birbirine bağlayan şant kateterlerinin infeksiyonu sonucu görülen glomerülonefrit bu duruma iyi bir örnektir. En sık infeksiyon etkeni kaogülaz (-) stafilokoklardır (Staph. epidermidis). Renal patoloji membranoproliferatif glomerülonefrite benzer, glomerül kapiller duvarında IgG, IgM ve C₃ granüller bir tarzda depolanır.

Hastalar genellikle çocuktur ve mikroskopik veya makroskopik hematüri, eritrosit silendirleri ve proteinüri görülür. %5 vakada proteinüri nefrotik sendrom ölçüsündedir. Bu bulguların yanısıra infeksiyona bağlı subfebril ateş, deri döküntüsü, hepatosplenomegali, anemi vardır. Hipertansiyon görülebilir. Serum kompleman düzeyleri düşüktür.

Tanı klinik bulgular, renal biyopsi bulguları ve pozitif kan, beyin-omurilik sıvısı ve şant kültürleri ile konur. Tedavide infeksiyon odağı olan şant çıkarılır ve uygun antibiyotik verilir.

DİĞER İNFEKSİYONLAR

Akciğer apsesi, subfrenik apse, osteomyelit gibi kronik süpüratif infeksiyonların seyri sırasında, membranoproliferatif, mezangioproliferatif ve fokal proliferatif glomerülonefritler görülebilir. Bu infeksiyonların en sık rastlanan etkeni Stafilokokus aures olup, E. Coli, Klebsiella ve Pseudomonaslar etken olabilen diğer mikroorganizmalardır. Hastalarda infeksiyon yeri ile ilgili klinik bulgu ve semptomlarının yanısıra ateş ve kilo kaybı görülür. Böbrek bulguları kendini sıklıkla akut nefritik sendrom şeklinde gösterir. Hematüri ve proteinüri ile birlikte akut böbrek yetmezliği de gelişebilir. Apseye bağlı infeksiyonlarda apsenin drenajı ve başarılı antibiyotik tedavi ile renal lezyonlar düzelir. Tedavinin başarısız olması durumunda ise renal lezyon son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Nefrotik sendromla seyreden konjenital ve sekonder sifilizde renal lezyon membranöz glomerülonefrit şeklindedir ve renal lezyon genellikle penisilin tedavisi ile iyileşir.

Tüberküloz, aspergillozis, lepra ve diğer kronik granülamatöz bakteriyel ve fungal infeksiyonların seyri sırasında da nefrotik sendrom bildirilmiştir. Ancak

bu kronik infeksiyonların seyrinde gelişebilen amiloidozun da nefrotik sendromun bir nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

PROTOZOAL VE PARAZİTİK İNFEKSİYONLAR

Plasmodium malaryaya bağlı sıtma, bu infeksiyonun endemik olduğu bölgelerde (Uganda...), özellikle çocuklarda nefrotik sendromun sık bir nedenidir. Histolojik olarak diffüz proliferatif, fokal proliferatif ve membranöz tipte glomerülonefritler görülebilir. Patogeneizde immün komplekslerin rol oynadığı düşünülmektedir. Sıtmanın tedavisine karşın renal lezyonlar ilerleyici olabilir.

Toksoplazmozis, schistosomiazis ve filariyazis infeksiyonları seyrinde de nefrotik sendrom gelişebilir.

VİRAL İNFEKSİYONLAR

HIV ve hepatit virusları için ilgili konulara bakınız (Konu 11A ve 26).

Herpes zoster, enfeksiyöz mononükleoz ve sitomegalovirüs gibi viral infeksiyonlar seyrinde de nefrotik sendrom görüldüğü bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG ve ark. Secondary glomerular disease. The Kidney. Brenner BM, Rector FC (eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991: 1280-368.
2. Rodriguez-Itrube B. Epidemic post-streptococcal glomerulonephritis. Kidney Int 1984; 25:129.
3. Morel-Maroger L, Sraer JD, Herreman G, Godeau P. Kidney in subacute endocarditis: Pathological and immunofluorescent findings. Arch Pathol 1972; 94:205.
4. Boulton-Jones JM, Sissons JG, Evans DJ, Peters DK. Renal lesions of subacute infective endocarditis. Br Med J 1974; 2:11.
5. Arze R, Rashid H, Morley R ve ark. Shunt nephritis: Report of two cases and review of the literature. Clin Nephrol 1983; 19:48.
6. Honba V. Immunopathology of nephropathies associated with malaria. Kidney Int 1979; 16:3.

SİSTEMİK HASTALIKLARDA BÖBREK TUTULUMU

GOODPASTURE SENDROMU, MULTİPL MYELOMA, AMİLOİDOZ, SARKOİDOZ, GUT, BÖBREK TÜBERKÜLOZU, AIDS

Cengiz UTAŞ, Tekin AKPOLAT

GOODPASTURE SENDROMU

Glomerüler bazal membrana karşı antikorlar (anti-GBM) aracılığı ile oluşan nekrotizan glomerülo nefrit ve pulmoner hemoraji sendromudur. Pulmoner hemoraji ve glomerülo nefritlerin birlikte izlendiği klinik hallerde, hastaların yarısına yakınından anti-GBM, diğerlerinden ise antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili sistemik vaskülitler, sistemik lupus eritematozus ve nadiren kriyoglobülinemi sorumludur. Anti-GBM hastalığı her yaşta ve her iki cinsten görülebilir. Yaşamın üçüncü dekadında genç erişkin erkeklerde daha sık görülmekle birlikte 60 yaş üzerinde bir pik (peak, tepe) daha yapar. Hastalığın oluşumunda genetik eğilim üzerinde durulmuş, HLA-DR2 ve HLA-DR4 sıklığında artış ve immünglobülin allotipleri ile ilişki belirlenmiştir. Bununla birlikte anti-GBM sentezini başlatan neden açık değildir. Hidrokarbon dumanına maruz kalma, spesifik viral enfeksiyonlar ve hatta Hodgkin hastalığı ile ilişki bildirilmekle birlikte bunların rolü kesin olarak ortaya konamamıştır.

Klinik bulgular

Anti-GBM antikorlu hastalar çoğunlukla glomerülo nefrit tablosu ile karşımıza çıkar ve bunların yarısı veya üçte ikisine hemoptizi eşlik eder. Glomerülo nefrit tipik olarak ciddi seyrederek ve tedavi uygulanmayan vakalarda haftalar veya aylar içinde böbrek yetmezliğine ilerler. Cilt döküntüsü, eklem

ağrısı, adale ağrıları gibi sistemik semptomlar daha çok diğer hızlı ilerleyen glomerülonefritlere özgü semptomlardır. Bazı vakalarda hastalık hafif seyredilebilirle birlikte infeksiyon eşlik eden vakalarda renal fonksiyonlar saatler veya günler içerisinde hızla bozulabilir. Bununla birlikte renal fonksiyonların hangi vakada daha hızlı bozulma gösterebileceğini önceden belirlemek mümkün değildir. Hızlı ilerleyen glomerülonefritlerin diğer formlarında tekrarlayan hastalık aktivitesi sonucu böbrek biyopsilerinde hücresel düzeyden fibrozise kadar değişebilen kresent oluşumlarını izlemek mümkündür; GoodPasture sendromunda ise kresent oluşumları aynı yaştadır.

Hemoptizi hastaların % 50-70'inde ve sıklıkla nefrit bulgularından önce görülür. Hemoptizi tekrarlayıcı ve hafif olabileceği gibi, solunum yetmezliği oluşturabilecek kadar ciddi olabilir. Sigara, eşlik eden infeksiyon, sıvı yüklenmesi, yüksek oksijen konsantrasyonu, kokain inhalasyonu akut pulmoner hemorajiyi presipite eden faktörler olarak suçlanmaktadır. Bu faktörlerin ortadan kaldırılması anti-GBM antikoru ile meydana gelen renal hasarın tedavisinde antikor seviyelerinin kontrolü kadar önemlidir. Pulmoner hemoraji olmasa dahi glomerülonefrit ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın yanısıra vaskülit ve sistemik hastalığı düşündüren bulguların olmaması anti-GBM hastalığını akla getirmelidir. Böbrek biyopsisi glomerülonefriti doğrular; akciğer grafisinde alveoler gölgeler, karbonmonoksit için artmış difüzyon kapasitesi ve anemi, pulmoner hemorajinin göstergeleridir.

Tanı

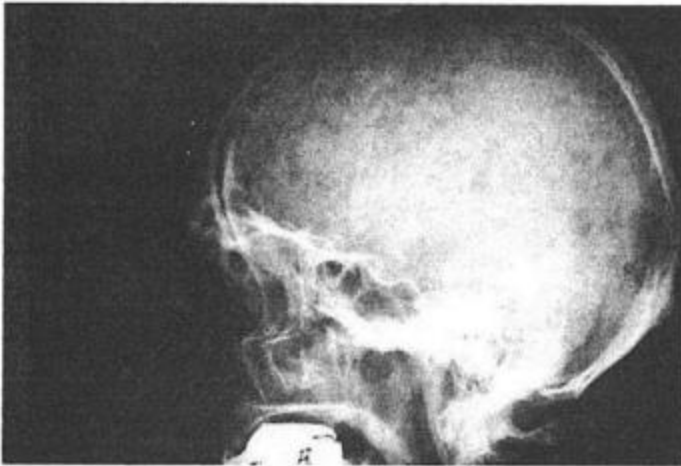
Anti-GBM antikollarının serumda solid faz immünoassay (alternatif indirekt immünfloresan yöntemler yeterince hassas değildir) veya böbrek dokusunda GBM boyunca lineer immünglobülin depolanması şeklinde immünhistokimyasal yöntemler ile gösterilmesi tanı koydurur. Biyopside alveol bazal membranda depolanma görülmemesi tanıyı reddettirmez. Serum veya dokuda anti-GBM antikollarının gösterilmesi tanı açısından aynı değerde olmakla birlikte serum antikor seviyeleri hastalığın tedaviye yanıtının belirlenebilmesi açısından ayrıca önem taşır. Renal transplantasyon kararından önce anti-GBM antikollarının tespit edilemeyecek düzeyde olduğundan emin olunmalıdır. Ayırıcı tanıda hızlı ilerleyen glomerülonefritlerin diğer formları, özellikle vaskülitler, akut tübüler nekroz ile komplike olmuş pnömoniler, paraquat gibi hem akciğer hem de böbrek hasarına yol açan toksinler ve akciğer ödemi gelişen böbrek yetmezliği gözönüne alınmalıdır. Aktif sistemik vaskülitler ve idiyopatik hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde ANCA tespiti ayırıcı tanıda önemli olmakla birlikte % 5'e varan oranlarda anti-GBM antikolları ile birlikte ANCA pozitifliği bildirilmiştir.

Tedavi

Anti-GBM hastalığı çoğu zaman ciddi ve hayatı tehdit eden renal fonksiyonlarda bozulma ve akciğer kanamasına yol açabilmesi nedeniyle acil tedavi yaklaşımı gerektirir. Tedavinin başarısı hastalığın hızlı seyretmesi nedeniyle tanının en kısa sürede konulması ile doğrudan ilişkilidir. Tedavi uygulananlarda 8 haftalık mortalite % 15 olarak bildirilmiştir. Pulmoner hemoraji ve glomerüler inflamasyonu en kısa sürede kontrol altına alabilmek tedavinin temel hedefidir. Bu esnada var ise infeksiyon uygun bir şekilde tedavi edilmeli ve gereğinde renal ve pulmoner fonksiyonlar desteklenmelidir. Daha sonraki hedef anti-GBM antikor sentezinin kalıcı olarak baskılanmasına yöneliktir. Bu amaçla plazmaferez (3-4 L/gün, 2 hafta), sitotoksik ilaçlar (siklofosfamide 2-3 mg/kg/gün) ve prednizolon (1 mg/kg/gün) 6-8 hafta önerilmektedir. Hastalık aktivitesinin devamında veya anti-GBM antikor seviyesinin tekrar hızla yükselmesi halinde tedavi tekrarlanır.

MULTİPL MYELOMA

Multipl myeloma ve ilişkili plazma hücre diskrazilerine böbrek yapı ve fonksiyon bozukluğu sıklıkla eşlik eder. Bu bozuklukların ortaya çıkışını birçok faktör etkileyebilmekle birlikte monoklonal hafif zincirler olayın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Myelomalı hastalarda böbreklerde hafif zincir birikimi ile karakterize Myelom böbreği (Bence Jones nefropatisi) ve hafif zincir nefropatisi oluşabilir. Multipl myelomada hastada, kafa grafisinde litik lezyonlar saptanması tanıda yardımcıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Kafada çok sayıda litik lezyon, multipl myeloma (Yan kafa grafisi)

Myelomalı hastalarda en sık rastlanan histolojik lezyon myelom böbreğidir. Ancak diğer plazma hücre diskrazilerinde de bazen benzer bulgular görülebilir. Lezyonun en önemli özelliği kırımlar gösterebilen büyük tübüler silendirlerdir. Bu silendirlerin etrafında sıklıkla granülositler, mononükleer hücreler ve multinükleer dev hücreleri içeren yoğun iltihabi reaksiyon vardır. Tübül hücre atrofisi ve nekrozu, tübüler bazal membranda bozulma, interstisiyel ödem, inflamasyon ve fibrozis sıklıkla tespit edilen diğer bulgulardır. Glomerüller genellikle korunmuştur.

Klinik olarak myelom böbreği olan hastalarda orta-ağır derecede proteinüri ve akut veya kronik böbrek yetmezliği görülebilir. Günde bir ile birkaç gram bazen daha da yüksek miktardaki proteinürinin en büyük kısmını monoklonal hafif zincirler oluşturur. Tübüler proteinler olarak adlandırılan, idrarda tespit edildiğinde proksimal tübül hasarının göstergesi sayılan düşük molekül ağırlıklı proteinler daha az miktarlarda idrarda bulunur. İdrarda immünglobülinler ve albümin bulunabilir ve nispeten düşük oranlardadır. Nefrotik düzeyde albüminüri nadir olup renal amiloidoz veya glomerül seçici geçirgenliğinin çeşitli nedenlerle bozulmasının göstergesi olabilir. Asidifikasyon ve konsantrasyon defektleri ile Fanconi sendromu gibi tübüler fonksiyon bozukluğu nadirdir. Myelomalı hastalarda dehidratasyon, hiperkalsemi, nefrotoksinler (özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kontrast ajanlar) ve infeksiyon gibi faktörler böbrek yetmezliği gelişiminde önemli rol oynar. Buna ilaveten hiperürisemi, hiperviskozite, amiloidoz, üriner sistem obstrüksiyonu, nefrokalsinozis veya interstisiyumda yaygın hücrel infiltrasyon daha az sıklıkta böbrek yetmezliğine yol açabilen diğer nedenlerdir. Böbrek yetmezliği olan myelomalı hastalarda böbrek biyopsisi myelom böbreğinin karakteristik silendirlerinin ve diğer tübülointerstisiyel değişikliklerinin gösterilmesi açısından yararlı olabilir. Ancak, dehidratasyon, hiperkalsemi ve asidürinin silendir oluşumunu hızlandırdığı ve myelom böbreğinin oluşumunda birer kofaktör rolü oynadığı hatırlanmalıdır.

Myeloma ile ilişkili nefropatilerde silendirlerin esas içeriği monoklonal hafif zincirlerdir, bu nedenle myelom böbreği yerine Bence Jones silendir nefropatisi olarak adlandırmak daha uygun olabilir. Deneysel çalışmalarda belirli otolog veya heterolog hafif zincirlerin verilmesi ile hayvan modellerinde silendir nefropatisi oluşturulmuştur. Hafif zincir nefropatisinin tübül içi basıncında ani olarak artışa neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalar myelom böbreğinin patogenezinde hafif zincir depolanması ve tübüler obstrüksiyonun en önemli rolü oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle hafif zincirlerin böbreğe dağılımını engellemek tedavinin esas hedefi olmalıdır.

Hafif Zincir Nefropatisi

Monoklonal hafif zincirlerin böbreğin ekstrasellüler parankiminde depolanmasıdır. Bu depolanma kalp, karaciğer gibi diğer organlarda da olabilir. Hafif zincir nefropatisi glomerüller ve interstisiyel lezyondur. Myeloma böbreğine göre daha az sıklıkta olmakla birlikte, 1970'li yılların ortasından itibaren artan oranda tanınmaya başlamıştır. Glomerüller, tübüller ve peritübüler kapillerlerin bazal membranlarında veya çevresinde hafif zincirlerin lineer depolanması hafif zincir nefropatisinin tanı koydurucu bulgusudur. Bu nedenle bazal membranlar genişlemiş görülür. Hafif zincirler glomerül mezangium ve interstisiyumda da sıklıkla depolanabilir. Glomerüllerde amiloidozun veya diyabetes mellitusun glomerüller nodüllerini anımsatan ancak beraberinde amiloid fibrillerin veya tipik diyabetik değişikliklerin olmadığı, büyük, hücreden fakir, eozinofilik mezangial nodüller görülebilir. Daha nadir olarak proliferatif, membranoproliferatif veya kresentik glomerüller değişiklikler bulunabilir.

Hafif zincir nefropatisinin klinik bulguları günde 2 gram veya üzerinde proteinüri, mikroskopik hematüri ve böbrek yetmezliğidir. Hastaların yarısında hipertansiyon, % 25'inde nefrotik sendrom gelişir. Hafif zincir nefropatisi çoğunlukla myelomanın tipik belirtilerini gösteren hastalarda görülmekle birlikte nonsekretuar myeloma ve belki de kısmen plazma hücre diskrazisi olarak tanımlanan hastalarda da görülebilmektedir.

Tedavi

Multipl myelomalı hastalarda böbrek yetmezliği sık ve önemli bir problem olmakla birlikte kalıcı böbrek yetmezliği gelişen olgularda bile yaşam süresinin temel belirleyicisi neoplazinin kontrolüdür. Myelomalı hastalarda böbrek hastalığı açısından yaklaşım böbrek yetmezliğinin önlenmesi, presipite eden faktörlerin ortadan kaldırılması, kemoterapi, plazmaferez, diyaliz ve transplantasyonu içerir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, aminoglikozidler ve radyografik kontrast ajanlar gibi nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak, dehidratasyon, hiperkalsemi ve hiperürisemi, infeksiyon ve üriner obstrüksiyon gelişimini engellemek ve varsa tedavi etmek, böbrek yetmezliğinin önlenmesi açısından önemlidir. Tanı anındaki böbrek yetmezliklerinin % 50'si ilk 1-2 ayda geri döner; o nedenle renal replasman tedavisinden kaçınmamak gerekir ve multipl myelomaya yönelik onkolojik yaklaşımlar hiçbir gerekçe ile ertelenmemelidir.

Plazmaferez uygulanan hastalarda başlangıçta yanıt alınmaz ise tekrarı önerilmemektedir. Paraproteinler periton diyalizi ile organizmadan uzaklaştırılabilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan myelomalı hastalarda hemodiyalize tercih edilmesi önerilmiştir. Bununla birlikte endikasyon konulan vakalarda bireysel özellikler de gözönüne alınarak periton diyalizi veya hemodiyaliz seçeneklerinden biri tercih edilebilir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş, kemoterapiye yanıtı iyi olan seçilmiş vakalarda böbrek nakli uygulanabilir. Kemoterapi, böbrek yetmezliği olan myelomalı hastalarda yaşam süresinde uzama ve böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlar. Kemoterapiye ilaveten plazmaferez tedavisi myelomaya özgül böbrek lezyonları olan bazı hastalarda böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlar ve diyaliz ihtiyacını azaltabilir. Plazmaferez; yaygın interstisiyel fibrozis, amiloidoz, şiddetli silendir nefropatisi, tübül atrofisi olan ve kemoterapiye yanıt vermeyen vakalarda ise etkisizdir. Plazmaferez pahalı ve potansiyel yan etkileri olan bir tedavi yöntemi olduğundan bu tedavinin hangi hastalarda yararlı olabileceğini önceden belirlemek yararlıdır. Böbrek biyopsisi tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilir.

AMILOİDOZ

Protein yapıda, fibriller içeren çözünmeyen bir maddenin hücre dışı dokuda birikimi ile kendini gösteren hastalıklara verilen genel isimdir. Bu madde ışık mikroskopunda homojen ve amorf görülür, hematoksilen-eozin ile pembe, metil ve kristal violet ile metakromatik boyanır (Şekil 2). Kongo kırmızısı ile boyanan amiloid maddesi polarize ışıkta yeşil röfle verir. En özgül tanı elektron mikroskop ile konur. Sert, lineer, dallanmayan, fibril kümeleri 7.5-10 nm genişlikte ve değişik uzunluktadır. Genel olarak proteolitik sindirime dirençli, çözünmeyen bu fibriller normal dokulara ilerleyen ve tahrip eden amiloid birikimlerini oluştururlar. Amiloidozu oluşturan her amiloid proteininin bir prekürsörü (öncü madde) vardır. Tablo 1'de amiloidozun sınıflandırılması gösterilmiştir.

Amiloidozun klinik sınıflaması

1. Primer amiloidoz ve multipl myeloma ile ilişkili amiloidoz (AL): AL amiloidozu kemik iliğindeki plazma hücrelerinin görünümü ve sayısına, serum ve idrarda M-protein (monoklonal protein) miktarına, iskelet lezyonlarının varlığına göre multipl myeloma olan ve olmayan olgular olarak iki kategoride değerlendirilebilir. Bununla birlikte bu kriterler ile AL formlarının ayırımı çoğu zaman güçtür. Dahası, amiloid fibrilleri plazma hücre klonal çoğalmasının sentetik ürünü olan monoklonal hafif zincirlerin N-terminal kalıntılarını içerir.

Buna ilaveten multipl myeloma varlığı yaşam süresini etkilememekte ve her iki formun birlikte AL amiloidozu olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 1. Amiloidozun sınıflandırması

FAP: Familial amiloid polinöropati, AAA: Ailevi Akdeniz ateşi

FAC: Familial amiloid kardiyomyopati

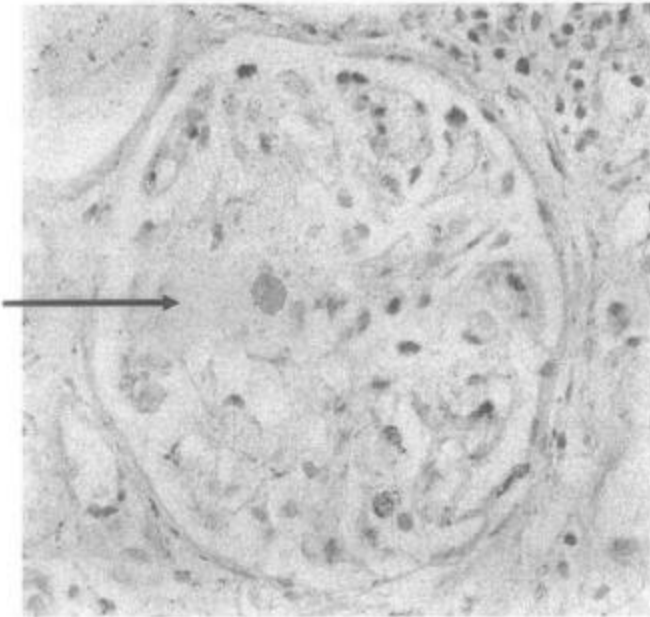
Amiloid Protein	Prekürsör Protein	Klinik Özellikler
AA	apo SAA	Reaktif (sekonder), AAA, Muckle-Wells sendromu
AL	kappa, lambda	İdiyopatik (primer), myeloma ve makroglobülinemi ile ilgili
AH	Ig G 1 (γ 1)	Primer, myeloma ile ilgili, Familial
ATTR	Transthyretin	FAP (Portekiz), FAC (Danimarka) Sistemik senil amiloidoz
AApo A-I	apoA-1	FAP (Iowa)
AApo A-II	apoA-II	Familial
AGel	Gelsolin	Familial amiloidoz (Finlandiya)
ALys	Lizozim	Familial
AFib	Fibrinojen A α -zincir	Familial
ACys	Cystatin C	Amiloidoz ve herediter serebral hemoraji (İzlanda)
ABri	ABriPP	Familial demans
ADan	ADanPP	Familial demans
APrP	Prion protein	Spongiform ensefalopatiler
A β	A β prot. prekürs.	Alzheimer hastalığı, herediter serebral anjiyopati (Hollanda)
A β 2-M	β 2-mikroglobülin	Diyalize bağlı
AScr	Scrapie protein 33-35kD	Creutzfeldt-Jakob, Gertsman-Straussler-Scheinker sendromu
ACal	(Pro) kalsitonin	Tiroid medüller karsinom
AANF	Atrial natriüretik faktör	İzole atrial amiloid
AIAPP	İslet amiloid	Langerhans adacıklarında, tip-2 diyabet, insülinoma
APro	Prolactin	Hipofizer yaşlanma, Prolactinoma
Aİns	İnsülin	İyatrojenik
AMed	Lactadherin	Senil aort, media
AKer	Kerato-epithelin	Kornea, familial
A(tbn)	-	Pindborg tümörleri
ALac	Laktoferrin	Kornea, familial

2.Sekonder Amiloidoz (AA): AA amiloid fibrillerini oluşturan serum AA (SAA) proteini karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanıdır. SAA yapımı inflamasyon veya malignite gösteren olgularda artar. Kronik infeksiyonlar (tüberküloz, lepramatöz lepra, bronşektazi, osteomyelit), kronik inflamatuvar

hastalıklar (romatoid artrit ve varyantları, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Reiter sendromu), neoplastik hastalıklar (Hodgkin hastalığı, makroglobülinemi, lenfoma, renal hücreli karsinom, ağır zincir hastalığı, Castleman hastalığı), daha nadir olarak Crohn, Behçet, Gaucher hastalığı ve sistemik lupus eritematozus sekonder amiloidoz nedeni olabilir (Şekil 3-4). Ülkemizde en sık karşılaşılan amiloid tipi AA tipi amiloidozdur. 2002 yılında yayınlanmış olan çok merkezli çalışmada ülkemizde AA tipi amiloidoza en fazla neden olan hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Ülkemizde AA tipi amiloidoz (n=287) nedenleri

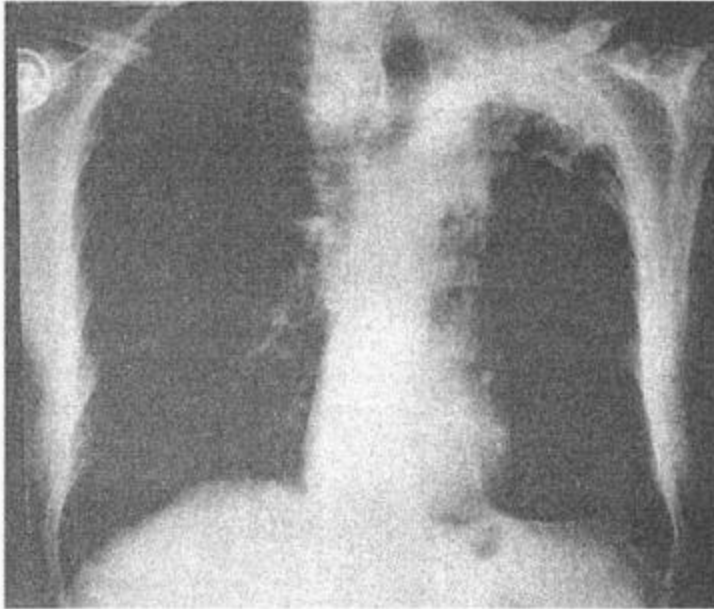
Hastalık	Sıklık (%)
Ailevi Akdeniz Ateşi	64
Tüberküloz	10
Bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6
Romatoid artrit	4
Ankilozan spondilit	3
Kronik osteomyelit	2
Castleman hastalığı	1
Behçet Hastalığı	1
Diğer	2
Bilinmiyor	7



Şekil 2. Amiloidoz (H&E, 400x)



Şekil 3. Sola doğru rotasyon ve üst vertebralarda füzyon (Bambu kamışı görünümü). Ankilozan spondilite bağlı amiloidoz gelişmiş bir hastamız (Lomber grafisi).



Şekil 4. Sol apekte havalanma kaybı, nonhomojen opasite (tüberküloz sekeli) ve amfizem (Arka-ön akciğer grafisi). Trakea sola kaymış. Bu hastamızda da amiloidoz gelişmişti.

3.Heredofamilyal Amiloidoz: Bazı coğrafi bölgelerde karakteristik organ tutulumu ve klinik bulguları olan herediter amiloidoz sendromları tanımlanmıştır. AA dışındakilerin otozomal dominant geçiş gösterdiği tanımlandığı halde AA amiloidozu görülen Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, familial Mediterranean fever) Sefardik Yahudileri, Türkler, Ermeniler ve Araplarda sıktır ve otozomal resesif geçiş gösterir. Bu hastaların yarısından fazlasında böbrek yetmezliği en önemli ölüm nedenidir. Muckle-Wells sendromu, böbrekleri tutan familyal AA amiloidozu olup hipertansiyon, böbrek yetmezliği, işitme kaybı, ateş, titreme ve ürtiker atakları ile karakterizedir. Ayrıca çeşitli familyal amiloidoz sendromları da tanımlanmış olup hemen her yıl yenileri eklenmektedir.

4.Lokalize Amiloidoz: Vücudun herhangi bir yerinde (akciğer, cilt, larinks, göz, renal pelvis, prostatik üretra, mesane) bazen tümörü andıran küçük amiloid depolanması görülebilir. Sistemik hastalık belirtisi nadirdir. Bazen endokrin organlarda da gelişebilir.

5.Senil Amiloidoz: Yaşlılarda kalp, beyin, pankreas ve dalakta klinik belirti vermeyen küçük miktarda depolanma söz konusudur.

6.Diyalize bağlı Amiloidoz: Uzun süreli diyaliz tedavisindeki hastalarda β 2-mikroglobülin ile ilişkili amiloidoz kendini karpal tünel sendromu, osteoartropati, spondilartropati, litik kemik lezyonları ve sinovyal tutulumla gösterir. Bunların yanında sistemik tutulumla bağlı iç organlar ve dilde de amiloidoz gelişebilir.

Klinik Bulgular: Halsizlik, iştahsızlık, periferik ödem, purpurik cilt lezyonu gibi nonspesifik bulguların yanısıra AA amiloidozu % 75, AL amiloidozu % 25 oranında nefrotik sendrom tablosu ile başvurur. Vakaların yarısında tanı konulduğunda böbrek yetmezliği vardır. Periferik nöropati familyal amiloidoz olgularının tamamında, AL amiloidoz vakalarının % 30'unda, AA amiloidozunda nadiren görülür. İleri yaş, makroglossi (büyük dil), idrar veya serumda M-protein, konjestif kalp yetmezliği, sensörimotor periferik nöropati, karpal tünel sendromu veya idiyopatik malabsorbsiyon AL amiloidozunu telkin eder. Amiloidoz tanısı doku biyopsilerinin histopatolojik incelemesi ile konur. Abdominal cilt altı yağ aspirasyonu, kemik iliği, rektum, böbrek veya şüphelenilen doku biyopsilerinde Kongo kırmızısı ile boyanan amiloid maddesi polarize ışıkta yeşil röfle verir. Spesifik olmamakla birlikte potasyum permanganat ile temastan sonra AA ve β 2-mikroglobülin amiloidoz Kongo kırmızısına affinitesini kaybeder. Amiloidoz tipinin belirlenmesinde gereğinde immünohistokimyasal yöntemlerden de yararlanılabilir.

Tedavi

Amiloidozun ideal bir tedavisi yoktur. Primer amiloidoz (AL) tedavisinde Melphalan 0.15-0.25 mg/kg/gün ve prednizolon 1.5-2 mg/kg/gün 4 gün verilerek bir yıl süre ile 6 haftada bir kez tekrarlanır. Kolşisin 0.6 mg günde iki kez tek başına veya alkilleyici tedavi ile birlikte kullanılabilir. AA amiloidozunda altta yatan inflamasyonun baskılanması ve infeksiyonun eliminasyonu yanısıra kolşisin (1-1.5 mg/gün) yararlıdır. Amiloidozun ilerlemesini yavaşlatabilmesi yanısıra, ülkemizde amiloidozun en sık nedeni olan AAA ataklarının önlenmesinde de etkilidir. Böbrek yetmezliği gelişen amiloidoz vakalarında renal replasman tedavileri uygulanır. Kadavradan böbrek nakli tercih edilmektedir ancak canlı vericiden nakil yapan merkezler de vardır. Transplante böbrekte yıllar içerisinde amiloidoz geliştiği bildirilmiştir. Ancak yaşam süresini sınırlayan böbrek dışı amiloid tutulumu olup, transplantasyon öncesi kalp başta olmak üzere diğer organ tutulumlarının değerlendirilmesi gerekir.

SARKOİDOZ

Sarkoidozda; 1) Hiperkalsemik veya normokalsemik hastada böbrek parankiminin doğrudan granülatöz tutulumu, 2) Hiperkalsemi ve/veya hiperkalsüri ile birlikte nefrokalsinozis ve böbrek taşı oluşumu ve 3) Glomerülonefrit (GN) şeklinde böbrek hastalığı görülebilir. Klinik belirtiler proteinüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, renal tübüler asidoz ve renal koliktir.

1.Granülatöz böbrek tutulumu: Granülatöz lezyonlar interstisiyumda eozinofilik epitelioid hücrelerin oluşturduğu ayrı bir nodül yapısındadır. Çevresinde plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan küçük bir alan vardır. Yabancı cisim dev hücreleri ve Langhans dev hücreleri olabilir ancak kazeifikasyon nekrozu yoktur. Sarkoidoz için patognomonik olmayan ve diğer granülatöz hastalıklarda da görülebilen Asteroid ve Schaumann cisimleri de görülebilir. Değişik derecelerde tübüler atrofi, glomerüloskleroz, interstisiyel fibrozis ve vasküler lezyonlara rastlanabilir. Renal sarkoidozun bu formu 1 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisinden genellikle yarar görmektedir. Beklenen yanıt elde edildikten sonra doz azaltılarak idame (0.1-0.3 mg/kg/günaşırı) tedavi uygulanmalıdır.

2.Kalsiyum metabolizma bozukluğuna sekonder böbrek tutulumu: Sarkoidozda en sık rastlanan böbrek bozukluğu genellikle hiperkalsiürinin eşlik ettiği inatçı hiperkalsemiye bağlıdır. Sarkoidozda granülomların aşırı 1,25-dihidroksivitamin D sentez edebilme yeteneği vardır. Nefrokalsinozis ve

nefrolitiazis gelişebilir ve piyelonefrit, kronik piyelit, hidronefroz ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile komplike olabilir. Tedavi ve önlemede hiperkalsemi ile mücadele edilmelidir.

3.Glomerülonefrit: Sarkoidozda endokapiller proliferatif GN, kresentik proliferatif GN, membranöz GN veya kronik glomerülonefrit bildirilmiştir. Nefrotik sendrom görülebilir.

GUT

Serum ürik asit konsantrasyonunun kronik yüksekliği ilerleyici interstisiyel böbrek hastalığına (gut nefropatisine) yol açar. Nefropati gelişen hastalarda gut artriti hikayesi uzundur. Hipertansiyon ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık da klinik tabloya eşlik edebilir. Histopatolojik olarak medüller interstisyumda monosodyum urat kristalleri depolanır. Bu mikrotofuslarla birlikte gelişen iltihabi reaksiyonlar böbrekte kronik nedbeleşmeye yol açar. Gutta görülen diğer bir böbrek tutulumu da ürik asit taşlarıdır (Bakınız Konu 18 ve 22).

Böbrek yetmezliği ve hiperüriseminin birlikte olduğu bazı hastalarda ürik asit yüksekliği böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni değil, sonucudur. Kronik kurşun nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, renal amiloidoz, medüller kistik böbrek, analjezik nefropati ve obstrüktif nefropati gibi tübülointerstisiyel hastalıklarda gut gelişimi sık bildirilmiştir.

Tedavi: Olguların çoğunda eşlik eden hipertansiyon, vasküler hastalık veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kronik kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Bu nedenle tedavide düşük ürik asit düzeylerinin hedeflenmesinin yanısıra hipertansiyon gibi eşlik eden durumların tedavisi de gereklidir. Guta bağlı böbrek taşlarının tedavisi için ilgili konuya bakınız (Konu 22).

BÖBREK TÜBERKÜLOZU

Tüberküloz infeksiyonu olan hastaların % 73'ünde böbrek korteksinde semptomatik olmayan odak vardır. Hematojen yayılım ile oluşan bu odak iyileşmez ise, latent dönemi (10-40 yıl) takiben reaktive olur ve nekrozlu lezyon tübüllere ilerler. Nekrozlu papillit parankim kavitasyonu, kalsiyum birikimi ve infeksiyonun böbrek pelvisine yayılmasına neden olur. İnflamatuvar değişiklikler yanısıra fibrozis, pelvikalisijel sistemde tıkanma ve hidronefroza yol açar. Parankimal fibrozisin ilerlemesi böbreğin harabiyetine yol açar. Genç ve orta

yaşlılarda daha sık görülür. Erkeklerde 1.5 kat fazladır. Hastaların % 30'unda tutulum çift taraflıdır. Hastaların % 52-76'sında aktif veya geçirilmiş tüberküloz vardır. Dizüri, pollaküri ve noktüri gibi lokal semptomlar (% 30-68) mesane tutulumunda sıktır. Halsizlik, ateş, kilo kaybı gibi genel semptomlar % 14-60, böğür ağrısı % 10-57, makroskopik hematüri % 18-36 oranlarında bildirilmiştir. Tüberkülin deri testi sıklıkla pozitifdir. İdrar incelemesinde hastaların % 84'ünde steril piyüri, hematüri, proteinüri saptanmıştır. İdrarda basil miktarının az sayıda olması ve saprofit mikobakterilerin yol açabileceği yanlış pozitiflik nedeniyle direkt mikroskopik inceleme güvenilir değildir. Tanı için üç gün üst üste alınan idrar M. tüberkülozis için uygun kültür vasatına ekilmelidir. İdrarda polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction) ile basil aranması da tanıya yardımcıdır. Radyoloji ve ürolojik endoskopi tanıda yararlıdır. İntravenöz piyelografi başlangıçta normal olabilmekle birlikte erken dönemde kaliks, pelvis dilatasyonu, daha geç dönemde papiller nekroz, üreteral striktür, hidronefroz, parankimal kavitasyon, fokal kalsifikasyon, multipl apseler, otonefrektomi gibi bulgular gösterebilir. İdrar kültüründe üreme olmayan hastalarda böbrek ince iğne biyopsi materyalinin sitolojik inceleme ve kültürü yararlı olabilir. Belirgin doku hasarı olmadıkça böbrek fonksiyonları ciddi olarak etkilenmez. Ayırıcı tanıda kronik nonspesifik sistit, piyelonefrit, interstisyel nefrit, nekrotizan papillit, şistozoma infeksiyonları düşünülmelidir. Aktif ekstrarenal tüberküloz nadir de olsa böbreklerde interstisyel granülomlar ve böbrek yetmezliği ile karakterize interstisyel nefrite yol açabilir.

Tedavi akciğer tüberkülozunda olduğu gibidir. Direnç problemi nedeniyle INH ve rifampisin içeren dörtlü kombinasyon kullanılmalı ve antibiyogram gözönüne alınmalıdır. Fonksiyon olmayan böbrekte nadiren apse, fistül, sepsis, hipertansiyon, kanama, ağrı, obstrüksiyon gibi nedenlerle nefrektomi gerekebilir. Nefrektomiden en az üç hafta, mümkünse 3 ay önce antitüberküloz tedavi başlanması önerilmektedir.

AIDS

Human immunodeficiency virus (HIV) ile infekte hastalarda böbrek hastalığı insidansı % 2 ile 10 arasında bildirilmiştir. AIDS'li hastalarda böbrek hastalığına yol açan nedenler Tablo 3'te verilmiştir.

Akut tübüler nekroz (ATN) AIDS'li hastalarda klinikte en sık rastlanan düzelebilir akut böbrek yetmezliği nedenidir. Pentamidin, aminoglikozidler ve radyokontrast maddeler gibi nefrotoksik ajanların sık kullanım gerekliliği ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda multipl organ yetersizliği, sepsis, asidoz ve hipovolemi gibi nedenlerle hemodinamik durumun ileri derecede bozulması ATN gelişimine yol açabilir. Bunun yanı sıra AIDS'li

hastalarda ilaca (örneğin trimetoprim ve sulfametoksazol) bağlı allerjik interstisiyel nefrit, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların yol açabileceği akut böbrek yetmezliği görülebilir. Sülfadiazin ve asiklovir kullanımı sonucu tübüllerde kristal presipitasyonuna bağlı oluşabilecek böbrek yetmezliği yeterli hidrasyon ile önlenir. Trombotik trombositopenik purpura, AIDS'li hastalarda böbrek yetmezliği nedeni olarak giderek artan oranlarda bildirilmektedir. HIV ile ilişkili nefropati en sık fokal ve segmental glomerüloskleroz (zenci/beyaz oranı = 8/1), immüno kompleks tip glomerülo nefrit ve interstisiyel nefrit formlarını içerir. Minimal değişiklik hastalığı, mezangial proliferatif GN, membranöz GN ve membranoproliferatif glomerülo nefrit AIDS'li hastalarda izlenebilen diğer nadir glomerülopatilerdir. Fokal ve segmental glomerüloskleroz eroin nefropatisi ile karışabilir. İmmüno kompleks tip glomerülo nefrit olgularının önemli bir kısmında lupus benzeri glomerüler lezyonlara rastlanır. HIV ile ilişkili nefropatisi olan hastalarda hipergamaglobülineminin sık görülmesi, poliklonal B hücre aktivasyonunun patogenetik rolü olabileceğini düşündürmektedir. HIV ile infekte hastalarda böbrek hastalığı oluşumu immunosupresyonun derecesinden bağımsız iken etnik köken (zenci), B hücre aktivasyon şiddeti, viral veya bakteriyel infeksiyon varlığı ile ilişkilidir.

Tablo 3. HIV infeksiyonu olan hastalarda böbrek bozuklukları

HIV infeksiyonu ve rastlantısal böbrek hastalıkları
Düzelebilir akut böbrek yetmezliğinin değişik formları
Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları
Böbrek infeksiyonları (bakteri, mantar, virus)
Böbreğin infiltratif hastalıkları (lenfoma, Kaposi sarkomu, amiloidoz, kalsifikasyonlar)
Spesifik böbrek hastalıkları ve HIV ile ilişkili nefropati
Fokal ve segmental glomerüloskleroz
Glomerülopatinin diğer formları
HIV infeksiyonu ile ilişkisiz seropozitiflerde böbrek hastalığı
Eroin nefropatisi
Diyabetik nefropati, polikistik hastalık ve diğerleri
Obstrüktif nefropati

HIV seroprevalansı diyaliz ünitelerinde genellikle düşük (% 0-3) olmakla birlikte nadiren bazı bölgelerde % 40'a ulaşabilen seropozitiflik görülebilir. Türkiye'de hemodiyaliz ünitelerinin HIV sorunu yeni başlamıştır. Böbrek nakli ile HIV geçişi bildirilmiş ve bu vakaların bazılarında AIDS gelişmiş, diğerlerinde ise immunosupresif tedaviye rağmen asemptomatik kalmıştır. Böbrek nakli öncesi donörlerde rutin serolojik inceleme yapılmalıdır.

Asemptomatik HIV taşıyıcılarında böbrek nakli ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Ancak sık ve ciddi infeksiyonlar nedeniyle mortalite yüksektir.

Tedavi: HIV enfeksiyonu olan hastalarda akut böbrek yetmezliği geliştiğinde bilinen destekleyici tedavi ve diyaliz yöntemlerine başvurulur. Bazı ülkelerde sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tercih edilen diyaliz yöntemidir. Zidovudine (AZT) HIV ile ilişkili nefropati ve böbrek yetmezliğinin progresyonunun önlenmesinde en etkili tedavi gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Cohen AS. Amyloidosis. Arthritis and allied conditions. McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Lea and Febiger, Philadelphia 1993: 1427-1447.
- 2.Emmerson BT. Gout and renal disease. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989: 756-760.
- 3.Garcia Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Munoz Bellido JL ve ark. Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases. Clin Infect Dis 1994; 18:557-561.
- 4.Johnson WJ, Kyle RA, Pineda A ve ark. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. Arch Int Med 1990; 150:863-869.
- 5.Kyle RA, Gertz MA. Renal complications of amyloidosis. Current Therapy in Nephrology and Hypertension. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 188-195.
- 6.WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee. Nomenclature of amyloid and amyloidosis. Bulletin of the World Health Organization 1993; 71: 105-108.
- 7.Nochy D, Glotz D, Dosquet P ve ark. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. Nephrol Dial Transplant 1993; 8:11-19.
- 8.Rao TKS, Freidman EA. AIDS (HIV)-associated nephropathy: does it exist? An in-depth review. Am J Nephrol 1989; 9: 441-453.
- 9.Savage CO, Busey CD, Bowman C, Rees DJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement antibody disease in the British Isles. Br J Med 1986; 291: 302-304.
- 10.Tisher CC. Renal complications of sarcoidosis. Current Therapy in Nephrology and Hypertension. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 181-183.
- 11.Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349: 583-96.
- 12.Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. Biochim Biophys Acta 2005; 1753: 11-22.
- 13.Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S ve ark. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 2003-5.

KONU 11B

**SİSTEMİK HASTALIKLARDA BÖBREK
TUTULUMU**

**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI,
ROMATOİD ARTRİT, POLİMİYOZİT,
DERMATOMİYOZİT, SJÖGREN
SENDROMU, ESANSİYEL MİKST
KRİYOglobÜLİNEMİ, SKLERODERMA,
MİKST BAĞ DOKUSU HASTALIĞI**

Yaşar KARAASLAN, Tekin AKPOLAT

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) deri, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbreklerin küçük damarlarını tutan bir vaskülitir. Temel klinik bulguları özellikle alt ekstremitelerde yerleşen purpurik döküntüler, kramp tarzı karın ağrısı, melena, artralji (en sık diz ve ayak bilekleri), artrit ve nefritir. Hastalık çocukluk çağıında daha sık görülür; olguların 3/4'ü 7 yaşın altındadır. HSP kış aylarında daha sık görülür. HSP olguların yaklaşık olarak 2/3'ünde farenjit veya üst solunum yolu infeksiyonu sonrası (özellikle beta hemolitik streptokok infeksiyonu sonrası) gelişir. Hastalık genellikle kırgınlık ve grip benzeri semptomlarla başlar, takiben 1-2 gün içinde özellikle ayak bilekleri ve ayaklar üzerindeki cilt bölgesinde purpurik lezyonlar gelişir. Deri lezyonlarının büyüklükleri peteşiden 1-2 cm çapında purpurik lezyonlara kadar değişebilir. Lezyonlar ağrılı değildir ve ülserleşmezler; 1-2 hafta içinde kahverengi pigmentli alanlar bırakarak iyileşirler. Lezyonların histolojik incelenmesinde küçük damar vaskülit ve IgA depolanması saptanır.

Olguların yarısından fazlasında böbrek tutulumu görülür. Mikroskopik hematüri ve hafif proteinüri en sık görülen bulgulardır. Nadiren makroskopik hematüri, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Tekrarlayan atakları olan hastalarda böbrek tutulumu ve hasar riski artar. Aktif HSP olan hastalarda böbrek biyopsisi yapılırsa hafif mezangiyal proliferasyon, diffüz mezangiyal proliferasyon, glomerüllerin % 75'ten fazlasını etkileyen kresentik/segmental tutulum gibi hafif-ciddi tutulum saptanır. İmmünfloresan çalışmada mezangiyal IgA birikimi saptanır. HSP'nda görülen böbrek lezyonları histolojik olarak IgA nefropatisinde görülen lezyonlardan ayrılamaz. Bu nedenle HSP ile IgA nefropatisinin aynı patolojinin değişik görünümleri olduğu ileri sürülmektedir.

HSP olguların çok büyük bir kısmında kendiliğinden düzelir. Bu nedenle olguların çoğunda yakın izlem ve destekleyici tedavi genellikle yeterlidir. Minimal idrar anormalliklerinde tedavi semptomatiktir. Hipertansiyon gelişen olgularda kan basıncı kontrol edilmelidir. Böbrek dışı semptomların tedavisinde steroid 1-2 mg/kg dozunda verilebilir. Bağırsaklarda masif kanama, intussusepsiyon veya perforasyon gelişen olgularda cerrahi girişim gerekebilir. Şiddetli böbrek tutulumu olan hastalarda tedavi ile ilgili bilgi sınırlıdır. Bu hastaların kresentik GN gibi prednisolon + sitostatik ilaç + plazmaferez ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

Erişkinlerde prognozun çocuklardan daha kötü olduğunu ve böbrek yetmezliği riskinin daha yüksek olduğu genellikle kabul edilir. Erişkinlerde 5-15 yıllık takipte hastaların yaklaşık % 15'inde son dönem böbrek yetmezliği ve 1/3'ünde kalıcı hafif idrar anormallikleri görülür.

HSP tekrarlama riski olan bir hastalıktır ve hastaların bu açıdan izlenmeleri ve bilgilendirilmeleri gerekir.

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) nedeni bilinmeyen, kronik ve birden çok sistemi tutan bir hastalıktır. RA'in karakteristik klinik özelliği kalıcı inflamatuvar sinovittir. RA seyrinde primer hastalık ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak birçok renal anormallik görülebilir (Tablo 1).

Primer olarak romatoid artrite bağlı membranöz GN genellikle HLA DR4 pozitif hastalarda görülürken altın veya penisillamin tedavisine bağlı membranöz GN genellikle HLA DR2 ve DR3 pozitif hastalarda görülür. Uzun süreli romatoid artritli olan hastaların yaklaşık % 20'sinde amiloidoz gelişir.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların önemli renal yan etkileri olması nedeni ile bu hastaların renal toksisite yönünden yakından izlenmesi gerekir. Tedavi böbrekteki lezyona göre değişir.

POLİMİYOZİT-DERMATOMİYOZİT

Polimiyozit iskelet kasının otoimmün inflamatuvar bir hastalığıdır. En tipik bulguları kas ağrısı ve proksimal kas güçsüzlüğüdür. Polimiyozit ile birlikte deri tutulumu da varsa hastalık dermatomiyozit olarak isimlendirilir. Polimiyozit-dermatomiyozitte böbrek tutulumu nadir görülür. Şiddetli miyoziti olan hastalarda rabdomiyolizise ve myoglobinüriye bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Polimiyozitli hastalarda ayrıca mezangiyal proliferatif GN de tanımlanmıştır.

Tablo 1. Romatoid artritli hastalarda görülebilen renal anormallikler

I. Primer hastalık ile ilişkili

- Membranöz GN
- Mezangiyal proliferatif GN
- Diffüz proliferatif GN
- Nekrotizan ve kresentik GN
- Nekrotizan vaskülit
- Amiloidoz (AA tipi, kronik inflamasyona bağlı)

II. İlaçlara bağlı

- Altın
 - Membranöz GN
 - Akut tübüler nekroz
- Penisillamin
 - Membranöz GN
 - Kresentik GN
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
 - Akut tübüler nekroz
 - Akut interstisiyel nefrit
 - Nefrotik sendrom
 - Ayrıntılı bilgi için bakınız Konu 20
- Analjezik ilaçlar
 - Papiller nekroz
 - Kronik böbrek yetmezliği

SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu başta göz yaşı ve tükürük bezleri olmak üzere ekzokrin bezlerde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalarda göz ve ağız kuruluğu (sikka kompleksi)

yanında diğer ekzokrin bezlerine bağlı bulgular (cilt kuruluğu, saç kuruluğu, disparoniya, gastrit, kabızlık, malabsorpsiyon...) ve akciğer-böbrek gibi organ tutulumları da görülebilir. Sjögren sendromu primer olabileceği gibi başta romatoid artrit olmak üzere diğer bağ dokusu hastalıklarına da eşlik edebilir (sekonder Sjögren sendromu). Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık olarak yarısında romatoid artrit, romatoid artritli hastaların ise yaklaşık % 20'sinde Sjögren sendromu görülür. Sjögren sendromu kadınlarda erkeklerden 10 kat daha sık görülür. Primer Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık % 65'inde anti-R_o ve % 50'sinde anti-L_a antikorları bulunur.

Sjögren sendromundaki önemli böbrek tutulumları aşağıda özetlenmiştir;

1.İnterstisiyel nefrite bağlı olarak tübüler fonksiyon bozukluğu; diyabetes insipidus, distal tip renal tübüler asidoz

2.Glomerüler lezyonlar: Membranöz GN, Membranoproliferatif GN, Nekrotizan vaskülit; % 85 dolaşımda immünkompleks pozitifdir

3.Diğer: Nefrokalsinozis, amiloidoz

İnterstisiyel nefrite tedavi destekleyici niteliktedir. Glomerüler hastalıkların tedavisinde 0.5-1 mg/kg prednisolon verilir. Nekrotizan vaskülit var ise prednisolon + siklofosfamide (1-2 mg/kg) verilebilir.

ESANSİYEL MİKST KRİYOGLOBÜLİNEMİ

Soğukta geri dönüşümlü (reversible) olarak çöken ve ısıtınca tekrar çözünen Ig komplekslerine kriyoglobülin adı verilir. Bu kompleksler 3 tiptir.

Tip 1: Tek bir paraproteinden oluşuyorsa (monoklonal IgA-IgG veya IgG)

Tip 2: Monoklonal anti-IgG romatoid faktörü bağlayan poliklonal IgG'lerden oluşuyorsa (mikst)

Tip 3: Poliklonal anti-IgG romatoid faktörü bağlayan poliklonal IgG'lerden oluşuyorsa (mikst)

İnfeksiyöz hastalıklar (enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirus, hepatit B, hepatit C, lepra, toksoplazmozis...), otoimmün hastalıklar (SLE, periarteritis nodosa, romatoid artrit, Sjögren sendromu...) ve lenfoproliferatif hastalıkların seyirinde mikst (karişik) karakterde kriyoglobülinler görülebilir.

Esansiyel mikst kriyoglobülinemi; mikst tipte kriyoglobülinlerin varlığı, Raynaud fenomeni, rekürren (tekrarlayan) palpabl purpura, poliartralji, zayıflık, hepatosplenomegali, lenfadenopati, polinöropati, digital ülserasyon, infarktüs ve GN gibi bulgularla karakterize seyrek görülen sistemik bir hastalıktır. Hastalıkta böbrek tutulumu kötü prognoz taşımaması nedeniyle önemli bir bulgudur.

Kriyoglobülinemi seyrinde görülen glomerüler lezyonlar;

1. Diffüz proliferatif ve eksüdatif GN
2. Membranoproliferatif GN
3. Fokal ve segmental GN'tir.

Klinikte hematüri, ağır proteinüri, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği görülebilir. Hastalık spontan remisyon ve alevlenmeler şeklinde seyrederek ilerleyici böbrek tutulumu olan hastalar genellikle steroid (1-2 mg/kg prednisolon), sitotoksik ilaçlar (siklofosfamide) ve plazmaferez ile tedavi edilir.

SKLERODERMA

Skleroderma değişik organlarda inflamasyon, fibrozis ve atrofiye yol açan geniş spektrumlu, çok evreli, multisistemik bir hastalıktır. Skleroderma yalnızca kozmetik açıdan önemi olan lokalize cilt tutulumu (morfea) şeklinde olabileceği gibi hayatı tehdit eden generalize şekilde de seyredebilir. Generalize skleroderma klinik bulguları, serolojileri ve prognozları farklı 3 alt grupta incelenebilir;

1. Sınırlı kutaneöz sistemik skleroz
2. Diffüz kutaneöz sistemik skleroz
3. Skleroderma sine skleroderma.

Sklerodermada böbrek tutulumu akut (renal kriz) veya kronik olabilir. Kronik tutulumda interlobüler arterlerde skleroza ikincil tübüler atrofi ve glomerüloskleroz görülür. Skleroderma renal krizi sklerodermada en çok korkulan komplikasyondur; çünkü akut başlar, hızlı seyrederek ve uygun şekilde tedavi edilmezse hızla böbrek yetmezliğine ilerler. Sıklıkla hastalığın ilk 5 yılında gelişir. Cilt bulgularında çok hızlı ilerleme gösteren hastalarda skleroderma renal krizi daha fazladır. Skleroderma renal krizine giren hastalarda akselere hipertansiyona bağlı olarak baş ağrısı, görme bozuklukları ve konvülsiyon görülür; hızlı ilerleyen sol ventrikül yetmezliği gelişebilir. Böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon değeri azalır, serum kreatinin düzeyi artar ve

proteinüri görülür. Akselere hipertansiyonun diğer formlarında olduğu gibi mikroanjyopatik hemolitik anemi görülür. Eğer uygun tedavi verilmez ise 7-10 gün içinde oligüri, anüri gelişir ve hasta böbrek yetmezliğinden kaybedilir. Skleroderma renal krizinde renin-anjiyotensin sistem aktivasyonuna bağlı olarak plazma renin aktivitesi çok yüksektir.

Skleroderma renal krizinde böbreklerde mikroskopik olarak 2 tip arteriyel lezyon görülür.

1. Küçük interlobüler ve arkuat arterlerde ödem, intimal kalınlaşma ve glikoprotein ve mukopolisakaritten oluşan mürin toplanması vardır; bu tip skleroderma için karakteristiktir.

2. Glomerül ve glomerüler kapillerleri besleyen arteriyol ve küçük arterlerde subintimal veya intramüral fibrinoid nekroz vardır. Bu tip lezyonlar malign hipertansiyonun diğer nedenlerinde de görülür.

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEI) klinik kullanıma girmesinden önce skleroderma renal krizine giren hastalar 1-2 ay içinde böbrek yetmezliğinden kaybedilirlerdi. ACEI klinik kullanıma girmesi bu hastalığın tedavisinde önemli bir aşama oluşturmuştur. ACEI skleroderma renal krizinde kan basıncını hızla düşürür ve böbrek fonksiyonlarındaki hızlı bozulmayı durdurur. Eğer tedaviye erken başlanırsa olay tamamen geri döndürülebilir. Skleroderma renal krizine girdiğinden şüphe edilen hastalarda hemen ACEI başlanmalı ve doz kan basıncı 140/80 mm Hg'nın altına düşürülene kadar hızla artırılmalıdır. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz + ACEI uygulamasına ısrarla devam edilmelidir; bu tedavi ile böbrek fonksiyonları aylar sonra bile normale dönebilir.

MİKST BAĞ DOKUSU HASTALIĞI

Mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH); SLE, skleroderma ve polimiyozite ait bazı klinik bulgular ile birlikte U₁ RNP antikorlarının varlığı ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. En sık görülen klinik bulgular poliartralji, poliartrit, Raynaud fenomeni, sklerodaktili, miyozit ve özafagusta hipomotilitedir. Bu klinik bulguların yanında diffüz interstisyel akciğer hastalığı, perikardit, lenfadenopati ve bazı nöropsikiyatrik yakınmalar da görülebilir.

MBDH'nda SLE'un aksine böbrek tutulumu daha azdır. MBDH'nda böbrek tutulumu kendini genellikle proteinüri veya hematüri ile gösterir. Nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği nadiren gelişir. Histolojik olarak en sık karşılaşılan glomerüler lezyonlar membranöz ve mezangiyal proliferatif GN'tir.

Genel olarak hastalığın prognozu iyidir ve steroid tedavisine iyi yanıt verir. İlerleyici böbrek hastalığı olanlarda steroid \pm immunosupressif ilaçlar kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Steen V, Costantino JP, Shapiro AP ve ark. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-7.
2. Shapiro AP, Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 164-167.
3. Kitridou RC, Akmal M ve ark. Renal involvement in mixed connective-tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16:135-145.
4. Glasscock RJ, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 1994:1306-1313.
5. Waldo FB. Is Henoch-Schönlein purpura the systemic form of IgA nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1988; 12:373-377.
6. Cameron JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989: 714-719.
7. Boers M. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:658-663.
8. Marquez AU, Casademont J, Grau JM. Polymyositis/dermatomyositis: the current position. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:191-195.
9. Molina R, Provost TT, Arnett FC ve ark. Primary Sjögren's syndrome in men. Clinical, serologic and immunogenetic features. *Am J Med* 1986; 80:23-31.
10. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F ve ark. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989; 35: 1004-1014.

SİSTEMİK HASTALIKLARDA BÖBREK TUTULUMU

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM, TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA, ORAK HÜCRELİ HEMOGLOBİNOPATİ, BEHÇET HASTALIĞI, AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ, VASKÜLİTLER

Tekin AKPOLAT, Zelal ADIBELLİ

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM (HÜS), TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (TTP)

HÜS: Çocukluk çağının en sık akut böbrek yetmezliği nedenlerinden birisidir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek tutulumu ile karakterize bir hastalıktır, mevsimsel değişikliklerden etkilenir; sonbahar ve yazın daha sık görülür. Epidemik (Tipik) ve Sporadik (Atipik) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Epidemik HÜS bakteriyel infeksiyonlar, özellikle de infeksiyöz ishal (verotoksin üreten E. Coli, Shigella...) ve pnömokokkal üst solunum yolu infeksiyonları ile eş zamanlı gözlenir. Hastalığın seyrini böbrek tutulumunun şiddeti ve süresi belirler; böbrek tutulumu daha çok akut böbrek yetmezliği şeklindedir ve böbrek yetmezliğinin derecesi genellikle orta veya şiddetlidir.

TTP: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, purpura, merkezi sinir sistemine ait bulgular ve böbrek tutulumu ile karakterize, daha çok

erişkinleri tutan bir hastalıktır. ADAMST13 gen mutasyonu büyük Von Willebrand faktör multimerlerini parçalayan ADAMST13 eksikliğine neden olur. Olağandışı büyük Von Willebrand faktör multimerleri trombosit birikim ve kümelenmesi ile birlikte trombotik mikroanjyopatiye neden olur. TTP'da böbrek tutulumu HÜS'a kıyasla daha hafiftir. Gözlenen bulgular sıklıkla mikroskopik hematüri, piyüri ve proteinürüdür. Nadiren akut böbrek yetmezliği, hipertansiyon veya kronik seyir izlenebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumunun başlıca belirti ve bulguları hafif konfüzyon, başağrısı, parezi, afazi, parestezi, görme bozuklukları, epileptik nöbetler ve komadır.

Her iki hastalığın başlangıç belirtileri oryantasyon bozukluğu, mental değişiklikler, purpura, karın ağrısı, ateş ve daha nadiren sarılık, eklem ve kas ağrısıdır. Her iki hastalıkta da patolojik lezyon arteriyollerde ve kapillerlerde endotel hasarı, trombosit agregasyonu ve fibrinden oluşan mikrovasküler tromboz olarak tanımlanabilir. Her iki hastalıkta endotel hücresinde aşağıdaki yapısal değişiklikler gözlenir;

1.Glomerül endotel penceresinin zedelenmesi

2.Endotelin bazal membrandan ayrılarak aradaki boşluğun fibrin, trombositler ve hücre artıkları ile doldurulması

TEDAVİ

HÜS: Öncelikle başlatan neden biliniyorsa (Shigella, pnömokok...) nedene yönelik tedavi ve destekleyici tedavi uygulanır (böbrek yetmezliğinin tedavisi, destekleyici transfüzyon, kan basıncı kontrolü...). Plazma tedavisi ile ilgili bilgi sınırlıdır. Heparin, fibrinolitik tedavi, prostaglandin I₂, steroid ve antiagregan tedavi kullanımı konusunda tartışmalar sürmektedir.

TTP: Hastalara öncelikle konservatif tedavi uygulanmalıdır; böbrek yetmezliğinin tedavisi, uygun sıvı-elektrolit tedavisi, aneminin kontrolü (hematokrit % 21 civarında tutulmalıdır), intraserebral kanama varsa trombosit süspansiyonu. Plazma tedavisi (plazmaferez veya infüzyon) en önemli tedavi yöntemidir. Steroidlerin yararı sınırlıdır. Aspirin, dipiridamol, sulfipirazon, dekstran, prostaglandin I₂ gibi antiagregan ilaçlar plazma tedavisine ilaveten kullanılabilirler ancak trombosit sayısı çok düşükse kanamayı artırabilirler. Plazma tedavisine yanıt alınamayan hastalarda azathioprine, vinkristin veya splenektomi gibi alternatif tedaviler denenebilir.

PROGNOZ

HÜS'da tedavi ile günümüzde mortalite % 30-35'ten % 5'in altına inmiştir. HÜS'da yaşayan hastaların % 90'ında böbrek fonksiyonları düzelir. TTP tedavi edilmezse hastaların % 90'ı 3 ayda kaybedilir; tedavi ile hastaların % 40-90'ı yaşar.

ORAK HÜCRELİ HEMOGLOBİNOPATİ

Orak hücreli (sickle cell) hemoglobinopati HbS genini taşıyanlarda görülür. HbS'deki yapı değişikliği hipertonic, hipoksik ve düşük pH'lı ortamda eritrositlerin orak biçimini almasına yol açar. Böbrekte medüllada oksijen ve pH düşüktür, tonisite yüksektir ve bu ortam eritrositlerin çomaklaşmasına neden olur. Orak şeklini alan ve sertleşen eritrositler nedeniyle kanın viskozitesi de artar. Orak hücreli hemoglobinopatide böbrekte görülen lezyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Orak hücreli hemoglobinopatide böbrekteki lezyonlar daha çok tübülointerstisiyel bölgenin tutulumuna bağlıdır, daha az sıklıkta glomerüler lezyonlar da görülebilir.

Tablo 1. Orak hücreli hemoglobinopatide böbrekte görülen değişiklikler

Fonksiyonel

- Glomerüler hiperfiltrasyon (erken dönemde)
- Konsantrasyon defektleri
- Asidifikasyonda azalma
- Potasyum atılımında azalma
- Ürik asit atılımında bozulma
- Diğer (fosfor, sodyum düzenlenmesinde değişiklikler)

Klinik ve patolojik

- Medülla ve papillada yapısal ve fonksiyonel değişiklikler
- Kan basıncında hafif azalma
- Hipostenüri
- Enüresis
- Hematüri
- Renal papiller nekroz
- Glomerüler hastalık ve nefrotik sendrom
- Akut-kronik böbrek yetmezliği

Glomerüllerde görülen lezyonlar fokal-segmenter glomerüloskleroz ve membranoproliferatif glomerülo nefrittir (GN). Orak hücreli hemoglobinopatide akut böbrek yetmezliği gelişmesinin nedenleri kriz esnasında intrarenal çomaklaşma, arteriyel tromboz, papiller nekroz, pıhtı ile obstrüksiyon ve myoglobüridir.

TEDAVİ

Orak hücreli aneminin genel tedavi prensipleri uygulanır; kan transfüzyonu, oraklaşma krizinin tedavisi...

Böbrek tutulumunun tedavisi konservatiftir. Tübülointerstisiyel lezyonların tedavisi için 18 nolu Konuya bakınız. Glomerüler hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Böbrek yetmezliği gelişirse diğer böbrek yetmezlikleri gibi tedavi edilmelidir.

BEHÇET HASTALIĞI

İlk kez 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. İlk tanım oral ve genital bölgede tekrarlayan ülserler ve üveiti kapsamaktadır; daha sonra Behçet hastalığında diğer organların da tutulabileceği bildirilmiştir. Cilt, eklemler, akciğer, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, küçük-büyük damarlar ve genitoüriner sistem Behçet hastalığında tutulan diğer organlardır.

Behçet hastalığının tanısı klinik bulgulara dayanmaktadır ve International Study Group (Uluslararası Çalışma Grubu) tarafından 1990 yılında tanımlanan yeni Behçet hastalığı tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Behçet hastalığı tanı kriterleri

Rekürren ağız ülserlerine * ilaveten

Aşağıdaki lezyonların ikisi

Rekürren genital ülserler

Göz lezyonları

Cilt lezyonları

Pozitif Paterji testi

* Ağız ülserleri bir yıllık dönemde en az 3 kez tekrarlamalıdır

Behçet hastalığı ülkemizde sık rastlanan bir hastalıktır. Behçet hastalığında böbrek tutulumu sanıldığından sık olabilir (Tablo 3). Mikroskopik hematüri ve proteinüri nadir değildir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalığında böbrek problemi sıklığı % 0-55 arasında değişmektedir. Histopatolojik incelemede değişik lezyonlar saptanabilir; amiloidoz, diffüz (yaygın) proliferatif GN, fokal proliferatif GN, fokal ve segmenter glomerüloskleroz, kresentik GN. Behçet hastalığı ile ilişkili diğer bir böbrek sorunu da renal arter ve venlerin tutulmasıdır.

Tablo 3. Yayınlanmış olan Behçet hastalığı ile ilişkili böbrek sorunları

Böbrek sorunu	n
Amiloidoz	87*
Glomerülonefrit	82*
Renal vasküler hastalık	
Makroskopik vasküler hastalık	
Renal arter anevrizması	16
Renal arter darlığı/tıkanma	14
Renal ven trombozu	7
Mikroskopik vasküler hastalık	5
İnterstisyel nefrit	4
Toplam	214*

* Bir hastada hem amiloidoz hem glomerülonefrit vardı.

Böbrek tutulumunun spesifik bir tedavisi; altta yatan hastalığa göre tedavi planlanmalıdır. Behçet hastalığı ile ilişkili böbrek yetmezliğinin en sık nedeni amiloidozdur. Hemodiyaliz veya renal transplantasyon planlanan Behçet hastalarında vasküler girişim yolu veya anastomozlarda sorun/özellik olabilir.

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Ailevi Akdeniz ateşi (familial Mediterranean fever, AAA), tekrarlayan ateş, peritonit ve plörit atakları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalarda ataklar esnasında artrit, artralji, perikardit ve eritemli cilt lezyonları da izlenebilir. AAA, Türklerde, Sefardik Yahudilerde, Araplarda ve Ermenilerde sık görülür. AAA'ndan sorumlu tutulan gen 16. kromozomda bulunur, günümüzde yaklaşık 40 mutasyon tanımlanmıştır. M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q en sık karşılaşılan 5 mutasyondur.

AAA tanısında bazen güçlüklerle karşılaşılır. 1997 yılında Livneh ve arkadaşları tarafından AAA tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 4). Bu kriterler Tel-Hashomer kriterleri olarak da isimlendirilir.

Hastalığın en sık komplikasyonu AA tipi amiloidozdur. Amiloidoza bağlı nefrotik sendrom ve üremi gelişebilir. Böbrekte amiloidoz dışında lezyon da olabilir. AAA ile ilişkili mezangial proliferatif glomerülonefrit, fokal ve diffüz (yaygın) proliferatif glomerülonefrit, mezangiokapiller glomerülonefrit ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit bildirilmiştir. Ayrıca AAA ile birlikte periarteritis nodosa ve Henoch Schönlein vaskülitisi izlenebilir (Şekil 1).

Hastalığın 2 fenotipi vardır:

1.Çocukluk döneminden başlayan tekrarlayıcı ateş ve karın ağrısı atakları. Amiloidoz yıllar sonra ortaya çıkar.

2.Hastalığın ilk belirtisi amiloidoza bağlı nefrotik sendrom ve üremi olabilir.

Tedavide kolşisin (3x0.6 mg) kullanılır. Kolşisin ile atakların azaltıldığı gösterilmiştir. Kolşisin amiloidoz gelişimini de azaltır.

Tablo 4. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) için tanı kriterleri *

Majör kriterler

Tipik ataklar

- 1.Generalize peritonit
- 2.Plorit (tek taraflı) veya perikardit
- 3.Monoartrit (Diz, kalça, ayak bileği)
- 4.Sadece ateş

Minör kriterler

- 1-3.Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını tutan inkomplet ataklar
 - 1.Karın
 - 2.Göğüs
 - 3.Eklemler
- 4.Egzersizle bacak ağrısı
- 5.Kolşisine olumlu cevap

Destekleyici kriterler

- 1.Ailede AAA öyküsü
- 2.Uygun etnik köken
- 3.Hastalığın 20 yaştan önce başlaması
- 4-7.Atakların özellikleri
 - 4.Şiddetli, istirahat ihtiyacı var
 - 5.Spontan remisyon
 - 6.Semptomsuz dönem
 - 7.Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği geçici inflamatuvar cevap: anormal kan lökosit sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojen
- 8.Dönem dönem proteinüri/hematüri
- 9.Yararsız laparotomi veya apendektomi
- 10.Akraba evliliği

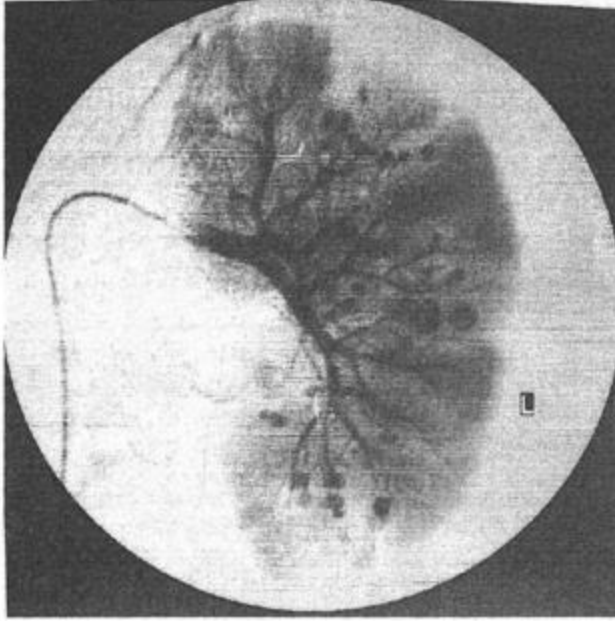
* Tanı için gerekenler:

≥ 1 majör kriter veya

≥ 2 minör kriter veya

1 minör kriter ve ≥ 5 destekleyici kriter veya

1 minör kriter ve ilk 5 destekleyici kriterden en az 4 tanesinin olması



Şekil 1. Interlober, lobüler ve arkuat arterlerden kaynaklanan çok sayıda sakküler anevrizma, periarteritis nodosa (Renal anjiyografi)

VASKÜLİTLER

Vaskülitler büyük-orta-küçük arter, arteriyol, venül veya venlerin inflamasyonuna bağlı ortaya çıkan değişik hastalıkları içerir. Tutulan damarın özelliğine göre klinik belirti ve bulgular değişir. Vaskülitlerin klinik belirti ve bulguları çok değişkendir; hafif cilt lezyonları olabileceği gibi ölüme yol açabilen birden fazla sistem tutulumu da olabilir. Ateş, halsizlik, gece terlemesi, kas ağrısı ve eklem ağrısı tüm vaskülitlerde yaygındır. Aktif vaskülitlerde genellikle akut faz reaktanındaki artış vardır: CRP, sedimentasyon, plazma viskozitesi... Vaskülitler primer olabileceği gibi romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi başka bir hastalığa sekonder de olabilir. Böbrek hastalığına palpabl purpura, peteşi, sebebi bilinmeyen ateş, livedo retikularis, eozinofili, bağırsak iskemi ve infarktı, mononöritis multipleks, ekstremitelerde kangren/nekroz ve sebebi açıklanamayan inme eşlik ediyorsa vaskülitten şüphelenmek gerekir.

Vaskülitler çok değişik şekilde sınıflandırılabilir; Tablo 5 ve 6'da vaskülitlerin genel bir sınıflandırması, Tablo 7'de ise vasküler immünohistolojilerine göre sınıflandırması yapılmıştır. Tablo 6'da belirtilen Chapel Hill sınıflandırması günümüzde en çok kabul gören vaskülit sınıflandırmasıdır. Böbrekte de tutulan damarın özelliğine göre klinik ve histolojik bulgular değişir (Tablo 8).

Tablo 5. Sistemik vaskülitlerin genel bir sınıflandırması

-
1. Periarteritis nodoza (PAN) grubu
 - Klasik PAN
 - Mikroskopik PAN
 - Overlap sendromu
 2. Hipersensitivite (kutanöz) vaskülitler
 3. Allerjik granülomatozis
 4. Wegener granülomatozisi
 5. Lenfomatoid granülomatozis
 6. Dev hücreli arterit grubu
 - Temporal/kraniyal arterit
 - Takayasu hastalığı
 7. Sistemik hastalıklarla görülen vaskülitler
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Henoch-Schönlein purpurası
 - Skleroderma
 - Kriyoglobülinemi
 8. İmmün depozisyon olmayan hızlı ilerleyen glomerülonefrit?
-

Tablo 6. Vaskülitlerin sınıflandırılması (Chapell Hill)

-
- Büyük damar vasküliti**
 - Dev hücreli (temporal) arterit
 - Takayasu arteriti
 - Orta boy damar vasküliti**
 - Poliarteritis nodoza
 - Kawasaki hastalığı
 - Küçük damar vasküliti**
 - Wegener granülomatozisi
 - Churg-Strauss sendromu
 - Mikroskopik polianjiit
 - Henoch-Schönlein purpurası
 - Esansiyel kriyoglobülinemik vaskülit
 - Kutanöz lökositoklastik anjiit
-

Tablo 7. Vasküler immünohistolojiye göre vaskülitlerin sınıflandırması
Ig: Immunglobülin, PAN: Periarteritis nodosa,
ANCA: Antinükleer sitoplazmik antikor

Vasküler immünohistoloji	Vaskülit
Granüler Ig boyanması	PAN (immünkompleks ile ilişkili) Lupus arteriti (immün kompleks aracılığı ile) İnfeksiyona bağlı arterit (HBs) Serum hastalığı Lökositoklastik vaskülit (immünkompleks ile ilişkili) Henoch-Schönlein purpurası Mikst kriyoglobülinemi
Lineer Ig boyanması	GoodPasture sendromu (Anti-bazal membran antikor aracılığı ile)
Ig boyanması yok	ANCA ile ilişkili vaskülit Wegener granüloatozisi PAN (immünkompleks ile ilişkisiz) Lökositoklastik vaskülit (immünkompleks ile ilişkisiz) Kawasaki hastalığı Hipersensitivite vaskülit (immünkompleks ile ilişkisiz) İlaça bağlı hipersensitivite vaskülit

Tablo 8. Böbrekte tutulan damara göre klinik ve histolojik özellikler
GN: Glomerülonefrit

Tutulan damar	Klinik özellikler	Histoloji
Kapiller	Hızlı ilerleyen GN	Fokal veya diffüz nekrotizan GN, Kresentik GN
Arteriyol, venül Orta boy arter Büyük arter	Rekürren hematüri İskemik nekroz Hipertansiyon	Fokal proliferatif GN ± kresent Anevrizma, nekrotizan vaskülit Renal arter inflamasyonu, anevrizma

Tedavide amaç vasküler inflamasyonun giderilmesi ve organ hasarının önlenmesidir. Vasküler inflamasyonun giderilmesi için agresif immunosupressif ilaçlar kullanılmalıdır. Vaskülit tedavisinde kullanılan başlıca immunosupressif ilaçlar intravenöz steroid, siklofosamid ve plazmaferezdir. İmmunosupressif ilaçların yanında destekleyici tedavi uygulanmalıdır; kan basıncı kontrolü, böbrek yetmezliğinin tedavisi, uygun sıvı-elektrolit tedavisi, infeksiyon kontrolü....

KAYNAKLAR

- 1.Eknoyan G, Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and Hemolytic uremic syndrome. Current Therapy in Nephrology and Hypertension. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 195-198.
- 2.Vaamonde CA, Oster JR. Renal complications of sickle cell hemoglobinopathy. Current Therapy in Nephrology and Hypertension. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 132-136.
- 3.Vaamonde CA, Oster JR. The kidney in sickle cell hemoglobinopathy. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989: 751-755.
- 4.Badr KF, Brenner BM. Vascular injury to the kidney. Harrison's Principles of Internal Medicine, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 1994:1318-1323.
- 5.International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335:1078-1080.
- 6.Falk RJ, Jennette JC. Systemic vasculitis. Current Therapy in Nephrology and Hypertension. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 168-173.
- 7.Glasscock RJ. Vasculitis. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989: 707-714.
- 8.Akpolat İ, Akpolat T, Arık N. Renal vaskülitler ve antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA). Romatoloji Bülteni 1993; 1: 78-82.
- 9.Yalçınkaya F, Tümer N. Glomerular lesions other than amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 21-23.
- 10.Bernot A, da Silva C, Petit JL et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). Hum Mol Genet 1998; 7: 1317-25.
- 11.Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40:1879-1885.
- 12.Akpolat T. Management of patient with Behçet's disease. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 3000-2.
- 13.Akpolat T, Yılmaz E, Ozen S, Akpolat İ, Danacı M, Kandemir B. M680I(Arm 2)/M694V(Med) mutations in a patient with familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2633-2635.
- 14.Benekli M, Haznedaroğlu İC, Erdem Y. Glomerular involvement in Behçet's disease. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1351-1354.
- 15.Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat İ, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. Semin Arthritis Rheum 2002; 31: 317-337.
- 16.Tuglular S, Yalçınkaya F, Paydas S ve ark. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002;17: 2003-5.
- 17.Akpolat T, Diri B, Oguz Y, Yılmaz E, Yavuz M, Dilek M. Behcet's disease and renal failure. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 888-91.
- 18.Tunca M, Akar S, Onen F ve ark. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 1-11.
- 19.Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K ve ark. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92.

20. Tsai HM. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2006; 57: 419-16.

21. Touitou I, Lesage S, McDermott M ve ark. Infèvers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004; 24: 194-8.

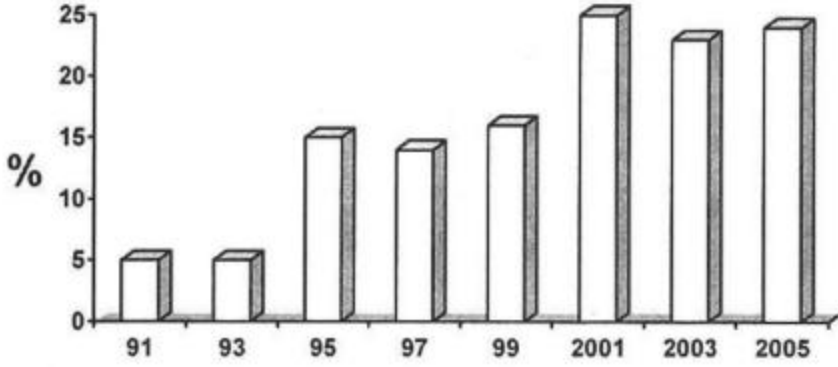
KONU 11D

**SİSTEMİK HASTALIKLARDA BÖBREK
TUTULUMU**

DİYABETİK NEFROPATİ

Cengiz UTAŞ, Tekin AKPOLAT

Diyabetik nefropati, diyabete özgü böbrek hastalığını tanımlayan klinikopatolojik bir terim olup, hastalığın önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Tip 1 diyabetes mellitus'lu hastaların % 30-35'inde, Tip 2 diyabetes mellitus'lu hastaların % 15-20'sinde diyabetik nefropati gelişir. Tip 2 diyabetes mellitus'lu hastalarda belki de hastalığın daha ileri yaşlarda ortaya çıkması ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi diğer nedenlerle erken mortalite artışı nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği daha az görülmektedir. Ancak yaklaşık her 10 Tip 2 diyabetik hastaya karşılık 1 Tip 1'li diyabetik hasta görüldüğü için diyaliz programındaki Tip 2 diyabetik hasta sayısı daha fazladır. Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem böbrek hastalığının % 45'i diyabetik nefropatiye bağlıdır. Ülkemizde de son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni diyabetik nefropatidir (Şekil 1). Türk Nefroloji Derneği 2005 yılı verilerine göre tedavi altındaki diyaliz hastalarının % 24'ünde neden diyabetes mellitustur. 2005 yılında yeni tedaviye başlamış olan hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında ise bu oran sırasıyla % 27.2 ve % 27.8'dir.



Şekil 1. Ülkemizde hemodiyaliz/diyaliz hastalarında diyabetik nefropati sıklığı

Diyabetik nefropatide histopatolojik değişiklikler diffüz (yaygın) ve nodüler glomerülosklerozdur (Şekil 2 ve 3). Diffüz lezyonlar ışık ve elektron mikroskopunda yaygın mezangial matriks artışı şeklinde kendini gösterir. Glomerüler kapillerlerin bazal membranında ilerleyici kalınlaşma ve glomerül hacminde artma vardır. Nodüller değişik büyüklükte hücre içermeyen hyalin yapılar olup diffüz lezyonların mezangiumdan kapiller duvar içine yayılması sonucu oluşur. Nodüler lezyonlar (Kimmelstiel-Wilson lezyonları) hastalığın geç döneminde görülen diyabetik nefropatinin histopatolojik olarak tanı koydurucu kabul edilen bulgusudur. Ancak vakaların sadece % 25'inde meydana gelir. Bununla birlikte benzer lezyonlar hafif zincir nefropatisinde de görülebilir. Afferent ve kısmen de efferent glomerüler arteriyollerde hyalin madde birikimi özellikle transplante böbrekte diyabeti telkin eden bulgulardır. İmmünofloresan mikroskopide anti-GBM antikor hastalığına benzer şekilde IgG lineer depolanması görülür. Tip 2 diyabetik hastalarda farklı olarak arteriyoler skleroz daha belirgindir. Diyabetik hastalarda aşağıdaki renal histopatolojik değişiklikler görülebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetik hastalarda böbrekte izlenen histopatolojik değişiklikler

Glomerüler ve tübüler bazal membranda kalınlaşma
Mezangial matrisin genişlemesi
Diyabetik glomerüloskleroz
Diffüz glomerüloskleroz
Nodüler glomerüloskleroz
Afferent ve efferent arteriyolde hyalin arteriyoskleroz
Piyelonefrit
Renal papilla lezyonu
Armani-Ebstein lezyonu
Tübüler atrofi

Diyabetik nefropatinin doğal seyri ve klinik evreleri

1.Hipertrofi ve Hiperfonksiyon: Böbrekler büyük, glomerüler filtrasyon değeri (GFD) artmıştır (Hiperfiltrasyon). Hipergliseminin kontrolü ile bu durum birkaç haftada düzelir.

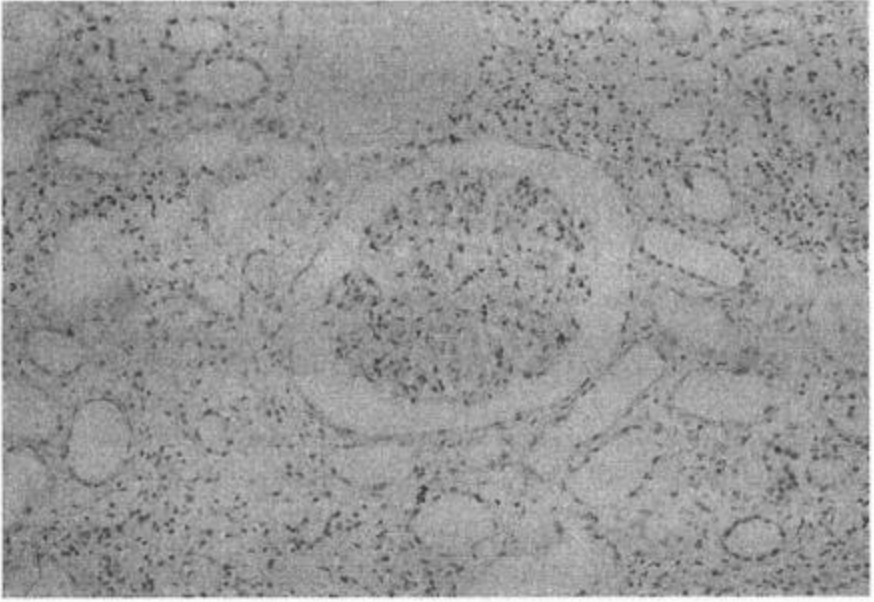
2.Sessiz Evre: İdrar albümin atılımının (UAE) normal (0-20 mikrogram/dak) olduğu normoalbüminüri dönemidir. Histopatolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve mezangial genişleme olabilir.

3.Gizli Diyabetik Nefropati: Mikroalbüminüri evresidir. UAE 20-200 mikrogram/dak arasındadır. Nefropatinin ilerlemesinin durdurulabileceği ve hatta geriye döndürülebileceği başlangıç dönemidir. Kan basıncının bu dönemde yükselmeye başladığı gösterilmiştir. GFD giderek azalma eğilimindedir. Böbreklerde değişik derecelerde histolojik lezyonlar vardır.

4.Aşık Diyabetik Nefropati: Proteinürinin standart klinik testlerle tespit edilebildiği, GFD'nin azalmaya başladığı klinik nefropati evresidir. Böbreklerde klasik morfolojik lezyonlar vardır.

5.Son Dönem Böbrek Hastalığı: Klinik nefropati başladıktan sonra son dönem böbrek hastalığı gelişimi kaçınılmazdır.

Bu sınıflandırma diyabetik nefropatinin takibi ve uygun tedavisi açısından oldukça yararlıdır. Bununla birlikte tanı esnasında kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri, hipertansiyon varlığı ve süresi, infeksiyonlar, alınmakta olan ilaçlar diyabetik nefropatinin doğal seyrini etkileyebilir.



Şekil 2 ve 3. Nodüler glomerüloskleroz (PASx200, H&Ex200)

Patogenez

Diyabetin komplikasyonlarının patogenezindeki temel mekanizmalar şunlardır.

1.Glikozilasyon: Hiperglisemi durumunda proteinler *invivo* ortamda nonenzimatik olarak glikozillenir. Bu glikozilasyonun derecesi hiperglisemi seviyesi ile ilişkilidir. Düzensiz olarak gerçekleşen glikozilasyon, proteinin yapısını değiştirir ve fonksiyonunu bozar. Hemoglobinde glikozillenme işlemi, lizin ve valin aminoasitlerine glukoz eklenmesiyle gerçekleşir. Bu durumda elektroforezde hızlı hareket eden HbA_{1c} ortaya çıkar. Hemoglobin glikozilasyonu kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir. HbA_{1c} ömrü eritrosit ömrü kadardır. HbA_{1c} kan şekeri regülasyonunun iyi bir göstergesidir.

Glikozile olmuş albümin glikoproteinlerin hepatik alımını bloke eder. Glikozile fibrin plazmin tarafından parçalanmaya az yatkındır. Lens proteinlerinin glikozilasyonu kristalline proteinlerde agregasyona yol açarak katarakt gelişimine zemin hazırlar. Diyabetiklerde, glomerül bazal membranındaki kollajenin glikozilasyonunun, bazal membran kalınlaşmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir, ancak bazal membranın sentezinde yaygın bir artışın olduğu düşünülmektedir. Glukoz proteinler ile birlikte kimyasal olarak reversible (geri dönüşebilir) olan erken glikozilasyon ürünlerini meydana getirir. Ancak bu ürünler kollajen ve diğer doku proteinlerinde birikmez iken bazı erken glikozilasyon ürünleri kollajen ve damar duvarındaki proteinlerden ayrılmaz ve yavaş bir şekilde kimyasal olarak irreversible ileri glikozilasyon ürünlerini oluştururlar. Bu ürünlerin diyabetin kronik komplikasyonları ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

2.Polyol yolu: Bu yolda glukoz NADPH kofaktörlüğünde aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole indirgenir, sorbitol daha sonra sorbitol dehidrogenaz enzimi ile NADH üretilerek fruktoza oksitlenir. Hiperglisemi nedeniyle polyol yolunun DM'ta aktive olduğu ileri sürülmüştür. Aldoz redüktaz sıklıkla diyabetiklerde hasara uğrayan dokular olan retina, böbrek papillası, lens, schwann hücreleri ile aortada bulunur. Lenste sorbitol osmotik şişmeye neden olur. Sinirde biriken sorbitol, Schwann hücrelerinde şişmeye, hipoksi ve demiyelinizasyona neden olur. Bu durumda sinir iletim hızında yavaşlama olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu ve polyol yolu birbirinden ilişkisiz mekanizmalar olmayabilir. Halen polyol yolunda meydana gelen fruktozun nonenzimatik olarak proteinlere bağlanabildiği bilinmektedir. Yani aktif polyol yolu proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonuna anlamlı derecede katkıda bulunabilir.

Myoinozitol, glukoz ile yapısal benzerliği nedeniyle hiperglisemik ortamda glukoz ile rekabete girer ve kompetitif inhibisyon yoluyla böbrekte tübüler membrandan myoinozitol reabsorbsiyonunu önler. Deneysel çalışmalarda aldoz redüktaz inhibitörleri ile artmış sorbitol, azalmış myoinozitol ve Na-K ATPaz aktiviteri ve glomerüler filtrasyon değerinin normale döndüğü gösterilmiştir.

3.Hemodinamik faktörler: Diyabetik hastalarda başlangıçta kan basınçları genellikle normaldir, ancak dokulara giden kan miktarı artmıştır. Bu durum muhtemelen arteriyoler direncin azalmasına bağlıdır. Kapiller yatakta hidrostatik basınçtaki artışın potansiyel olarak zararlı proteinlerin ve diğer makromoleküllerin damar duvarı ve mezangial doğru filtrasyonunu artırdığı düşünülmekte, sekonder olarak da mezangial ve bazal membran komponentlerinin sentezinin stimüle olduğu düşünülmektedir. Son dönemde de kapiller kaçığın arttığı tahmin edilmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışı endotel hasarı ve ilerleyici glomerüloskleroza yol açmaktadır. Diyabetik nefropatide erken renal hemodinamik değişikliklerden büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü I, glukagon, insülin, kininler, renin anjiotensin sistemi, glukoz, eicasonoidler gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.

4.Trombositler prostaglandinler ve hiperlipidemi: Diyabetik hastalarda trombosit - aktivitesi, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem anormallikleri bildirilmiştir. Antiagregan tedavi prostaglandin E₂ ve 6-ketoprostaglandin F₁ düzeylerini etkilemeden proteinüri ve tromboksan B₂ seviyelerinde azalma sağlamıştır.

DM'un kronik komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülen hipotezlerde ortak nokta hiperglisemidir. Hiperglisemiye çok kısa temas eden, yeni tanı konulmuş Tip I DM'lularda diyabetik komplikasyonlar görülebilmektedir. Buna karşın uzun süre diyabet regülasyonu kötü olan bazı hastalarda da komplikasyonların görülmemesi başka mekanizmaları akla getirmektedir. Ancak son yıllarda sıkı metabolik kontrolün komplikasyonları yavaşlattığının gösterilmesi, hiperglisemi üzerinde duran teorileri desteklemiştir. Bu metabolik hipotezlerin yanısıra bazı araştırmacılar henüz hastalığın başlangıç döneminde kapiller bazal membranda kalınlaşmanın oluştuğunu, bazı hastalarda geç komplikasyonların çok kısa sürede ayrıca bazılarında ise düzensiz tedaviye rağmen geç komplikasyonların görülmediğine dikkati çekmektedirler.

Diyabetik nefropati için risk faktörleri

1.Aile öyküsü: Anne, baba veya kardeşlerde diyabetik nefropati olması

2.Irk: Zencilerde, Meksika kökenli Amerikalılarda ve Pima yerlilerinde diyabetik nefropati sıklığı ve şiddeti artmıştır.

3.Kontrolsüz kan basıncı

4.Kontrolsüz kan şekeri

5.Erkek cinsiyet

6.ACE gen polimorfizmi: D alleleline sahip olanlarda diyabetik nefropati riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise ACE gen polimorfizmi ve diyabetik nefropati arasında ilişki gösterilememiştir.

Tedavi

Diyabetes mellitus tanısı konulan bir hastada normal açlık ve tokluk glukoz ile glikozile hemoglobün (HbA_{1c}) düzeyleri ölçülmeli, uygun diyet ve egzersiz ile ideal vücut ağırlığı sağlanmalı, kan basıncı regüle edilmeli, aşırı alkol ve protein alımı engellenmeli, kolesterol ve trigliserid düzeyleri önerilen düzeylerde tutulmalı, tekrarlayan infeksiyonlarda uygun antibiyotik kullanılmalı ve gereksiz kontrastlı tetkiklerden kaçınılmalıdır. Diyabetik nefropati tedavisi erken ve geç evre olmak üzere iki bölümde ele alınmalıdır. Erken dönemde amaç glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve mikroalbuminürinin önlenmesi; geç dönemde ise son dönem böbrek hastalığının tedavisidir. Erken dönemde diyabet ve kan basıncının sıkı kontrolü ve proteinden kısıtlı diyet temel tedavidir. Üzerinde çalışılan diğer tedavi yöntemleri aldoz redüktaz inhibitörleri, antiagregan tedavi ve hiperlipideminin kontrolüdür.

Diyabet regülasyonu: Diyabetik nefropati ile diyabetin regülasyonu arasındaki ilişki oldukça iyi araştırılmış olup bu çalışmaların büyük çoğunluğunda diyabetin kötü regülasyonu ile nefropatinin sıklığı ve şiddeti arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. Kısa bir süre önce yayınlanan geniş kapsamlı bir çalışmada diyabetin sıkı kontrolünün, nefropatinin başlamasını geciktirdiği ve ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Kan Basıncı Kontrolü: Diyabetik hastalarda hipertansiyon prevalansı diyabetik olmayan popülasyona göre 1.5-2 kat artmıştır. Hipertansiyon varlığı nefropati için ek bir risk faktörüdür. Kan basıncı yükselmesi ile mikroalbuminüri arasında doğru orantılı bir ilişki olup, gizli ve aşikar nefropatinin erken bir işareti gibi görünmektedir. Diyabetik nefropatili hastalarda etkili antihipertansif tedavi albuminüriyi azaltmakta ve GFD'ndeki azalmayı durdurabilmektedir. Hipertansif diyabetli hastada uygun diyet, ideal vücut ağırlığı ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar öncelik taşır. Farmakolojik tedavi gerektiğinde uygun ilacın seçimi antihipertansif ilaçların glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkileri ve seksüel fonksiyon

bozukluğuna yol açabilmeleri nedeniyle güçlük gösterir. Temel hedef önce hastaya zarar vermemek olduğundan ilaç seçiminde her hasta ayrı değerlendirilmelidir. Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri sistemik kan basıncı regülasyonu yanısıra doğrudan glomerül içi basıncı azaltıcı etkisi nedeniyle hipertansif hatta normotansif diyabetlilerde kullanılmış ve diyabetik nefropati üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Aksine bir durum yoksa diyabetik hastalarda seçilmesi gereken antihipertansif ilaçlar anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleridir. Kalsiyum kanal blokörleri, kardiyoselektif beta blokörler, alfa adrenoreseptör blokörleri ve düşük dozda tiazid grubu diüretikler tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Tedavi altındaki hastalar yan etkiler, diyabet regülasyonu, elektrolit dengesi, renal fonksiyonlar ve hiperlipidemi açısından düzenli aralıklarla takip edilmeli, gerekiyorsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.

Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporuna göre diyabetik hastalarda kan basıncı 130/80 mmHg'nın altına indirilmelidir.

Protein Kısıtlaması: Bu konuda bir görüş birliği yoktur. Düşük proteinli diyet, diyabet kontrolünden bağımsız olarak aşık ve gizli diyabetik nefropatisi olan hastalarda albüminüri ve renal fonksiyonlarda düzelmeye yol açmakta, en azından ilerlemesini engellemektedir. Günde 0.8 g/kg protein içeren diyetin nefropatili hastalarda renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olup, nefropati ilerledikçe seçilmiş hastalarda esansiyel aminoasit preparatları ile birlikte daha sıkı bir kısıtlama yararlı olabilir.

Son Dönem Böbrek Hastalığı Tedavisi: Sadece iki etkili tedavi yaklaşımı vardır; diyaliz ve transplantasyon. Hemodiyaliz, aralıklı periton diyalizi, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve hemofiltrasyon seçeneklerinden biri tercih edilir. Diyabetik hastalarda diğer son dönem böbrek hastalığı olanlara göre diyaliz tedavisine daha erken başlaması önerilir. Hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetiklerde damar yolu problemleri sıktır. Hipotansiyon, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, ilerleyici kemik hastalığı ve infeksiyonlar bu hasta grubunda önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. SAPD uygulaması, beslenme, diyabet kontrolü, kardiyovasküler problemler, kolay hiperpotasemi kontrolü açısından hemodiyalize nazaran daha üstündür ancak yüksek peritonit insidansı, diyalizle protein kaybı önemli problemlerdir. SAPD uygulamasının periferik damar hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını bildiren çalışmalar vardır.

Renal transplantasyon erken rehabilitasyon, yaşam süresi ve kalitesinde iyileşme, retinopati ve nöropatinin stabilizasyonu veya gerilemesi, hastaneye

yatış süre ve sıklığında azalma gibi avantajlarının yanı sıra pahalı cerrahi, sık enfeksiyon, alt ekstremitte amputasyonu, transplante böbrekte tekrar glomerüloskleroz oluşumu gibi dezavantajları da birlikte taşır. İdeal olanı pankreas veya pankreas adacık transplantasyonu ile birlikte yapılmasıdır. Kardiyovasküler açıdan stabil olmayan hastalara renal transplantasyon önerilmemektedir. Canlı dönor transplantasyonunda prognoz kadavra transplantasyonuna göre daha iyidir.

KAYNAKLAR

- 1.The Diabetes Control and Complications Trial Resarch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 2.Mogensen CE, Christensen CK, Vittingus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-68.
- 3.Reddi AS, Camerini Davalos RA. Diabetic nephropaty. *Arch Int Med* 1990; 150: 31-43.
- 4.Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia*. 2005; 48: 1008-16.
- 5.Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9: 1653-63.
- 6.Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları.
- 7.Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J (eds). Elsevier Limited, Spain 2003.
- 8.<http://www.uptodate.com>.
- 9.<http://www.usrds.org>.

SİSTEMİK HASTALIKLARDA BÖBREK TUTULUMU

LUPUS NEFRİTİ

Melda DİLEK, Tekin AKPOLAT

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hümöral ve hücresele birçok anormallikle karakterize, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşlarda görülür ve kadın/erkek oranı 8-10'dur. SLE'ta en fazla tutulan organlar eklem, deri, seröz zarlar, böbrekler ve merkezi sinir sistemidir. Amerikan Romatizma Birliğinin (ARA) SLE sınıflandırma ve tanı kriterleri ve bunların görülme sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu kriterlerin 4 tanesinin pozitif olması % 98 spesifisite ve % 97 sensitivite ile SLE tanısını koydurur.

Böbrek tutulumu, SLE'ta en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısında klinik olarak böbrek tutulumu vardır ancak ayrıntılı histopatolojik ve immünfloresan çalışma yapılırsa hastaların çok büyük bir kısmında histolojik olarak böbrek tutulumu saptanır. Lupus nefriti genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 2 yıl içinde gelişir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte böbrek tutulumu riski azalır.

Lupus nefriti olan hastalarda klinikte karşılaşılan sorunlar aktif idrar sedimenti (hematüri, eritrosit silendireleri...), proteinüri, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği ve hipertansiyondur; en sık karşılaşılan sorun ise kalıcı proteinürüdür.

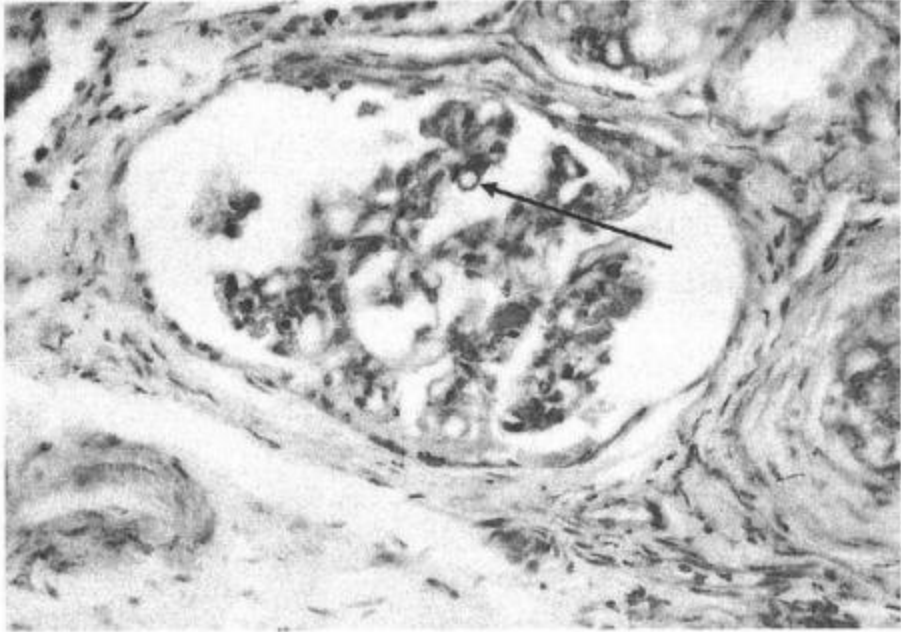
SLE'ta böbrek tutulumu ile anti-DNA (özellikle anti-dsDNA) antikor titresinde artma ve kompleman düzeylerinde (C_3 ve C_4) azalma arasında yakın bir korelasyon olabilir. Anti-DNA titresi ve kompleman düzeylerinin yanısıra

dolaşan immünkompleksler ve anti C_{1q} antikorları hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı olabilir.

Tablo 1. SLE tanı kriterleri ve görülme sıklıkları

Bulgu	Görülme sıklığı (%)
1.Yüzde eritem (malar rash)	40-60
2.Diskoid lupus	15-30
3.Fotosensitivite	20-40
4.Oral veya nazofaringeal ülserler	15-40
5.Noneroziv artrit	90-95
6.Böbrek tutulumu	
Proteinüri > 500 mg/gün veya	25-40
Üriner silendirler (hücresel veya granüler)	20-50
7.Plörit veya perikardit	30-60
8.Psikoz veya konvülsiyon	15-20
9.Hematolojik bozukluklar	
Hemolitik anemi	15-50
Lökopeni, < 4000/mm ³	40-50
Lenfopeni, < 1500/mm ³	40-50
Trombositopeni, < 100.000/mm ³	10-20
10.İmmünolojik bozukluklar	
LE hücre pozitifliği	50-90
Anti-DNA antikor pozitifliği	90-95
Anti-Sm antikor pozitifliği	30-40
Yalancı pozitif sifiliz testi	10-20
11.ANA pozitifliği	~ 100

Yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile SLE'lu her hastanın böbrek tutulumu açısından incelenmesi gerekir. Dünya Sağlık Örgütü lupus nefriti sınıflaması 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Cemiyeti/Renal Patoloji Cemiyeti (ISN/RPS) tarafından güncellenmiştir (Tablo 2). Tablo 3'te ise lupus nefritinde histolojik tiplerin sınıflandırılmasında kullanılan terimlerin açıklamaları gösterilmiştir. Bu histolojik tiplerden en sık görüleni diffüz (yaygın) lupus nefritidir; bu form uygun şekilde tedavi edilmezse kısa süre içinde böbrek yetmezliği gelişebilir. Tablo 4'te lupusta izlenen nefrit tiplerinin histopatolojik özellikleri gösterilmiştir. Şekil 1'de proliferatif glomerülo nefriti (GN) olan bir lupus nefriti gösterilmiştir.



Şekil 1. Lupus nefriti: proliferatif glomerülonefrit ve wire loop görünümü (H&Ex200)

Tablo 2. Kısaltılmış Uluslararası Nefroloji Cemiyeti/Renal Patoloji Cemiyeti (ISN/RPS) lupus nefriti sınıflaması (2003)

Sınıf	Histolojik tip
I	Minimal mezangial lupus nefriti
II	Mezangial proliferatif lupus nefriti
III	Fokal lupus nefriti*
IV	Diffüz segmental (IV-S) veya global (IV-G) lupus nefriti**
V	Membranöz lupus nefriti***
VI	İlerlemiş sklerozan lupus nefriti

Tübül atrofisi, interstisyel inflamasyon, interstisyel fibrozis, ateroskleroz şiddeti ve diğer vasküler lezyonlar tanımlanmalı ve derecelendirilmelidir (orta, hafif, ağır).

*Aktif ve sklerotik lezyonu olan glomerüllerin oranını belirtmelidir.

**Fibrinoid nekroz ve sellüler kresenti olan glomerül oranı belirtmelidir.

***Sınıf V, sınıf III veya IV ile birlikte olabilir, bu durumda her ikisi de tanımlanmalıdır.

Tablo 3. Lupus nefritinde histolojik tiplerin sınıflandırılmasında kullanılan tanımlamalar

Diffüz: Glomerüllerin çoğunu (≥ 50) tutan lezyon.

Fokal: Glomerüllerin % 50'den azını tutan lezyon.

Global: Glomerüller yumağın yarısından fazlasını tutan lezyon.

Segmental: Glomerüller yumağın yarısından azını tutan lezyon.

Mezanjial hiperselülarite: 3 mikron kalınlığında bir kesitte her mezangial bölgede en az 3 mezangial hücre olması

Endokapiller proliferasyon: Artmış mezangial hücreler, endotelial hücreler, ve infiltrate eden monositler nedeniyle endokapiller selülarite ve bunun sonucu glomerüler kapiller lümende daralma.

Ekstrakapiller proliferasyon veya hücresel kresent: Glomerüler kapsül çevresininin $\frac{1}{4}$ veya fazlasını işgal eden iki hücre tabakasından daha fazla ekstrakapiller hücre artışı.

Karyoreksis: Apoptotik, piknotik ve parçalanmış hücre çekirdekleri varlığı.

Nekroz: Çekirdekte parçalanma veya glomerüler bazal membranda bozulma ile karakterize lezyon, çoğunlukla fibrinden zengin materyalin varlığı ile ilişkilidir.

Hiyalen trombüs: İmmünfloresan incelemede immün depolanmalar içeren homojen intrakapiller eozinofilik materyel.

Etkilenen glomerülün oranı: Lupus nefriti tarafından etkilenen toplam glomerül yüzdesinin belirtilmesi istenir, lupus nefriti nedeniyle skleroze olan glomerülleri içerir, ancak lupus nefritinden ayrı vasküler patoloji sonucu gelişen yetersiz perfüzyonla oluşan iskemik glomerülleri içermez.

Tablo 4. Lupusta izlenen nefrit tiplerinin histopatolojik özellikleri

Sınıf	Histopatolojik özellikler
I	Işık mikroskopide glomerüller normaldir, immunfloresan incelemede mezangial immün depozitler vardır
II	Mezangial hiperselülarite ve mezangial matriks artışı vardır
III	Segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülo nefrit, ışık mikroskopisinde glomerüllerin yarısından azını tutar, mezangial tutulum vardır
IV	Segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülo nefrit, ışık mikroskopisinde glomerüllerin yarısından fazlasını tutar, nekrotizan lezyonlar ve mezangial tutulum vardır, segmental veya global olabilir
V	Subepitelial immün depozitler ve sekelleri vardır, Sınıf III ve IV eşlik edebilir
VI	Glomerüllerin % 90'dan fazlasında global skleroz vardır

Böbrek biyopsisi lupus nefritinin tipi yanında glomerüler lezyonların aktivitesi, glomerüler ve tübüler skleroz ve tübülointerstisiyel hastalık hakkında da bilgi verebilir. Lupus nefritinde böbrek lezyonlarının aktivite ve kronisite indekslerinin tanımlanmasında Uluslararası Nefroloji Cemiyeti/Renal Patoloji Cemiyeti (ISN/RPS) lupus nefriti sınıflamasında önerilen histolojik parametreler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Lupus nefritinde aktif ve kronik glomerüler lezyonlar

Aktif lezyonlar

Lökosit infiltrasyonu ile birlikte veya olmaksızın endokapiller hipersellülarite ve belirgin luminal küçülme
 Karyoreksis
 Fibrinoid nekroz
 Glomerül bazal membran rüptürü
 Sellüler veya fibrosellüler kresentler
 Işık mikroskopî ile tanımlanabilen subendotelyal birikimler (wireloops)
 Intraluminal immün agregatlar (hiyalen trombus)

Kronik lezyonlar

Glomerüler skleroz (segmental, global)
 Fibröz adezyonlar
 Fibröz kresentler

Lupusta yukarıdaki sınıflarda bahsedilmiş olan histopatolojik böbrek hastalıkları dışında da böbrek sorunları olabilir; örneğin tübülointerstisiyel nefrit, trombotik mikroangiopati, vasküler hastalık veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı böbrek problemleri. Lupuslu bir hastada lupustan bağımsız böbrek sorunları (örneğin diyabetik nefropati) olabileceği de unutulmamalıdır.

Tedavi: Tedavide amaç lupusun inflamatuvar belirtilerinin immünolojik remisyonunu sağlayarak böbrek, böbrek dışı ve serolojik bulguların kontrolünün sağlanmasıdır. Genel olarak SLE ve kronik böbrek hastalığı tedavisi planlanmalıdır. Örneğin lupusa bağlı merkezi sinir sistemi tutulumu tedavisi yapılmalıdır. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili sorunlar tedavi edilmelidir. Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon tedavisinde hedef 130/80 mm Hg'dır ve öncelikle tercih edilmesi gereken antihipertansif ilaç grupları anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleridir. Hastanın eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri tedavi edilmelidir.

Lupus nefritinde tedavi hastada mevcut olan lezyonun tipi ve şiddeti göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Tedavide genellikle değişik dozlarda oral veya intravenöz steroid ve/veya sitostatik ilaçlar kullanılır. Sitostatik tedavide tercih edilen ilaç siklofosfamiddir. Azathioprin, siklosporin A, mikofenolat mofetil ve takrolimus steroidle kombine edilebilecek diğer immünosupresif ilaçlardır.

Mezangial lupus nefritinde (Sınıf I ve II) böbrek hastalığının prognozu çok iyidir, bu nedenle nefrite özgü bir tedaviye gerek yoktur. Hastada genel olarak SLE tedavisi yapılır. Mezangial lupus nefriti daha şiddetli bir hastalığa ilerlerse yani histolojik tip daha yüksek bir sınıfa dönüşürse o sınıfa ait tedavi planlanır.

Fokal proliferatif nefritte (Sınıf III) tedavinin planlanmasında etkili olan faktörler tutulan glomerül oranı ile nekroz ve kresent varlığıdır. Glomerüllerin % 25'inden azı etkilenmiş ve nekroz yoksa genellikle serum kreatinin düzeyi belli bir dengededir ve nefrite özgü bir tedavi gerekmez. Bu hastalarda 5 yılda böbrek yetmezliği gelişme oranı % 5'ten azdır. Glomerüllerin % 40-50'si etkilenmişse ve nekroz alanları, kresent oluşumu varsa daha yüksek sınıflardaki gibi tedavi yapılır.

Diffüz lupus nefritinde (Sınıf IV) en etkili tedavi yöntemi steroid + pulse siklofosfamiddir. Pulse siklofosfamide tedavisinde başlangıçta 3 haftada bir 0.5-0.75 gr/m² intravenöz siklofosfamide verilir; 6 kürden sonra 3 ayda bir olmak üzere remisyon sağlanmasından sonra tedavi 1 yıl kadar daha sürdürülür. Şiddetli fokal proliferatif nefrit ve şiddetli membranöz nefrit de benzer şekilde tedavi edilir.

Membranöz lupus nefritinin (Sınıf V) tedavisinde kanıta dayalı bir görüş birliği yoktur. Steroidler siklofosfamide, azathioprin, klorambusil, siklosporin A, mikofenolat mofetil ve takrolimus gibi immünosupresif ilaçlarla kombine edilebilir. Kombine tedavi tek başına steroid tedavisinden daha başarılıdır. Belirgin nefrotik sendromu veya serum kreatinin düzeyinde yükselme olan hastalar diffüz lupus nefriti (Sınıf IV) gibi tedavi edilir.

KAYNAKLAR

1. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis, classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:213-42.
2. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ ve ark. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. *Ann Intern Med* 1995; 122:940-950.
3. Glasscock RJ. Lupus nephritis. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. Glasscock RJ (ed). Mosby, St.Louis 1992: 158-162.

4. Glassock RJ, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem disease. Harrison's Principles of Internal Medicine, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 1994:1306-1313.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM ve ark. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.
6. <http://www.uptodate.com>.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF ve ark. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

KONU 12A

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kamil DİLEK

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde bozulmanın yol açtığı üre ve kreatinin gibi nitrojen artı ürünlerinin birikmesi olarak tanımlanabilir. ABY sıklıkla akut tübüler nekroz (ATN) ile aynı anlamda kullanılmaktadır, ancak bu tanım prerenal azotemi, obstrüktif üropati gibi ABY nedenlerini kapsamamaktadır. ABY hekimin karşılaşılabileceği en kompleks hastalıklardan birisidir. Değişik gerekçeler ile hastaneye yatan hastaların ortalama % 2-5'inde, kardiyopulmoner cerrahi uygulanan hastaların % 4-15'inde, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ise % 30'unda ABY gelişebilmektedir. Hastanede oluşan ABY nedenlerinden en önemlileri, hipovolemi, hipotansiyon, aminoglikozit, radyokontrast ilaç kullanımı, major cerrahi operasyonlar olarak sayılabilir. Hastane dışında oluşan ABY'nin en sık nedenleri ise prerenal azotemi (% 70), intrinsik ABY (% 25), obstrüktif üropati (% 5), sayılabilir. Son yıllarda diyaliz tedavisindeki gelişmelere rağmen ABY mortalitesi hala yüksektir ve bu oran % 40-60 civarındadır. ABY tedavisi de hastanede uzun süre kalmayı gerektirir, maliyeti de oldukça yüksektir. Bu nedenlerle öncelikle ABY'nin gelişmesi önlenmelidir.

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENLERİ

1.Prerenal azotemi: Renal hipoperfüzyona bağlıdır; renal kan akımı normalleşince böbrek fonksiyonları hemen düzelir. Böbrekte yapısal hasar yoktur. Prerenal azotemi oluşturan nedenler aşağıda özetlenmiştir.

Hipovolemi

Kanamalar: Travma, cerrahi, gastrointestinal sistem, postpartum.

Gastrointestinal sistemden sıvı kayıpları: Kusma, ishal, nazogastrik dekompresyon.

Renal Sıvı Kayıpları: Diüretik ve osmotik ajan kullanımı, diyabetes insipidus, adrenal yetmezlik, tuz kaybettirici nefropatiler.

Ciltten Sıvı Kayıpları: Yanık, ateş.

Üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı: Pankreatit, crush (ezilme) sendromu, hipoalbüminemi.

Kalp atım volümünde azalma

Kalp yetmezliği, valvüler kapak hastalıkları, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon.

Sistemik vazodilatasyon

İlaçlar (Antihipertansifler, anestezikler), sepsis, karaciğer yetmezliği, anafilaksi.

Renal vazokonstrüksiyon

Norepinefrin, ergotamin, karaciğer yetmezliği, sepsis, hiperkalsemi.

Renal otoregülasyonu bozan ilaçlar

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, siklosporin A

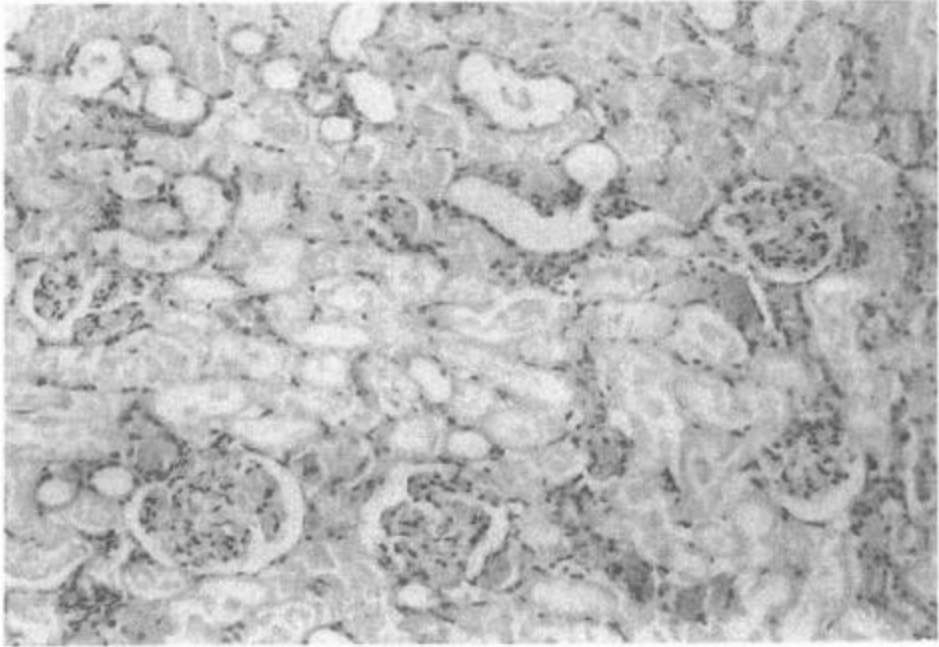
2.Akut intrinsik böbrek yetmezliği: Böbreğin büyük damarlarını, mikrovasküler ve glomerüler yumağı tutan hastalıklara bağlı, iskemik ve nefrotoksik ATN (Şekil 1) ve diğer tübülointerstisiyel hastalıklara bağlı oluşabilir. Akut intrinsik böbrek yetmezliğini oluşturan nedenler aşağıda özetlenmiştir.

Ana renal arteri tutan hastalıklar

Tromboz, tromboemboli, disseksiyon, Takayasu gibi vaskülitler.

Renal venleri tutan hastalıklar

Tromboz, kompresyon (sıkıştırma).



Şekil 1. Gliserol ile oluşturulmuş deneysel akut böbrek yetmezliği modelinde akut tübüler nekroz (H&Ex400)

Renal mikrovasküler ve glomerüler yumağı tutan hastalıklar

Glomerülo nefritler, vaskülitler, malign hipertansiyon, eklampsi, skleroderma, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma, hiperviskozite sendromları.

Eksojen nefrotoksinler

Antibiyotikler (Acyclovir, Aminoglikozitler, Amfoterisin B), kemoterapötik ajanlar (Cisplatin, Ifosfamid), nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, siklosporin A, radyokontrast ajanlar.

Endojen nefrotoksinler

Miyoglobininüri: Travma, elektrik şoku, hipo ve hipertermi, konvülsiyonlar, hipokalemi, hipo ve hipernatremi, influenza, infeksiyöz mononükleoz, etanol bağımlılığı gibi nedenlerle oluşan rhabdomyoliz (rhabdomyolysis).

Hemoglobinüri: Transfüzyon reaksiyonları, sıtma, yılan sokması, hidralazin, kinidin, gliserol gibi kimyasal ajan kullanımı, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, glikoz 6-fosfat eksikliği, valvuler protezler, vücut dışı kan dolaşımı gibi nedenlerle oluşan hemoliz.

Hiperürisemi: Gut Hastalığı, malign hastalık tedavilerine ikincil oluşan artmış ürik asit yapımı.

Hiperkalsemi: Malignensi, primer hiperparatiroidi.

Miyelom hafif zincirleri (paraproteinler), okzalat ürünleri.

Prerenal azotemi yapan faktörlerin tümü

Tübülointerstisiyel hastalıklar

Allerjik interstisiyel nefrit (Antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), Akut bilateral piyelonefrit (viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar), lenfoma, lösemi, sarkoidoz gibi böbreği infiltrate eden hastalıklar.

3.Postrenal nedenler: Üreter toplayıcı sistemde tıkanma vardır. Bu tıkanma üreter düzeyinde ise ancak bilateral (çift taraflı) olduğunda veya fonksiyone tek böbreğin varlığında tek üreterde olduğunda ABY'ne neden olur. Üreterde obstrüksiyon nedenleri; taş, pıhtı, ürik asit, sülfonamid kristalleri veya fungus topları ile üreterin tıkanması ya da üreterin hematoma, tümör veya fibrozis ile dışarıdan tıkanması, bazen de özellikle pelvik cerrahi sırasında yanlışlıkla bağlanması olarak sayılabilir. Mesane boynunun taş, pıhtı, mesane karsinomu veya mesane infeksiyonuna ikincil oluşan ödem, prostat hipertrofisi, prostat kanseri nedeniyle tıkanması veya üretranın fimozis, konjenital valv, striktür ve tümörle tıkanması da tıkanmaya yol açabilir.

PATOGENEZ

ABY patogeneğinde çeşitli fonksiyonel nedenler üzerinde tartışmalar yoğunlaşmaktadır; ancak bu konuda elde edilen bilgilerin çoğu hayvan deneylerine aittir ve insanlarla ilgili bilgiler sınırlıdır. İleri sürülen görüşler:

1.Tübüler sıvının geri emilimi: Glomerüler filtrasyonla oluşan ultrafiltrat tübülleri döşeyen epiteldeki harabiyet nedeniyle ve peritübüler alandaki onkotik basıncın etkisiyle tübüllerden geri sızmaktadır.

2.Tübüler tıkanma: ABY'nde erken dönemdeki histopatolojik incelemelerde tübüller içinde yoğun miktarda hücre artıkları bulunduğu ve bunların tübüler tıkanmaya neden olduğu gözlenmiştir. Bunun sonucu klinikte oligüri ile seyreden üremi tablosu ortaya çıkabilmektedir.

3.Renovasküler hemodinamik değişiklikler: Gerek iskemik gerekse nefrotoksik nedenli ABY'nde oligüri döneminde renal kan akımı % 25-50 oranında azalmaktadır. Ayrıca renal perfüzyon basıncının önemli oranda azalması söz konusudur. Vasküler dinamik değişiklikler temelde afferent arteriyolde vazokonstrüsyon ve efferent arteriyolde vazodilatasyona ikincildir. Bu iki sebepten dolayı glomerül içi basınç azalmakta ve glomerüler filtrasyon oluşturabilecek düzeylerin altına inmektedir. Ayrıca medüller konjesyon da bu anomaliyi şiddetlendirmektedir. Özellikle iskemik akut böbrek yetmezliği modellerinde letal olmayan endotelial hasar sonucunda oluşan endotelin salınımında artış ve nitrik oksit (NO) yapımında azalma nedeniyle de intrarenal vazokonstrüksiyon oluşmaktadır.

4.Glomerüler permeabilite (geçirgenlik) değişiklikleri: İskemik veya nefrotoksik nedenlere bağlı gelişen ABY'nde mezangial hücre kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan glomerüler filtrasyon katsayısındaki azalma glomerüler filtrasyonun azalmasında rol oynayabilir.

Yapılan çalışmalarda hangi neden veya nedenlerin patogeneze sorumlu olduğu kesin olarak gösterilememiştir. Muhtemelen birden fazla mekanizma rol oynamaktadır.

Hücresel düzeyde hasara yol açan çeşitli nedenlerin de ABY patogenezinin sorumlu olabileceği iddia edilmiştir. Fakat bu nedenlerin çoğunda hücresel zedelenme ile organ yetmezliği arasındaki ilişki gösterilememiştir. Bu nedenlerin önemlileri şunlardır;

- 1.Enerji eksikliği
- 2.Hücrenin şişmesi
- 3.Hücre içinde kalsiyum birikimi

4.Diğer nedenler: İntrasellüler asidoz, mitokondrial fonksiyon bozukluğu, fosfolipit yıkılması, sitoplazmada serbest kalsiyumun artması, Na-K-ATPaz aktivitesindeki azalma, substrate mekanizmasındaki değişiklikler, lizozomal değişiklikler ve serbest oksijen radikallerinin üretimi.

KLİNİK BULGULAR, HASTALIĞIN EVRELERİ VE KOMPLİKASYONLAR

Akut böbrek yetmezliğinin başlangıç dönemi oligürik veya nonoligürik olabilir. Oligürik ABY'nde oligürik dönemi sırasıyla poliürik ve iyileşme dönemi izler. Oligürik dönem birkaç saat içinde sonlanabileceği gibi aylar bile sürebilir; ortalama 10-14 gündür. Oligürik dönem bir ayı geçerse ATN düşünülen hastalarda tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Poliürik dönemde günlük idrar miktarı 400 ml'nin üzerine çıkar, 5-10 litreye kadar ulaşabilir. Serum kreatinin ve BUN düzeyleri poliürik dönemin başlangıcında da artmaya devam edebilir; poliürik dönemde BUN düzeyinde artış durursa glomerüler filtrasyon değeri 10-12 ml/dakika ve serum kreatinin düzeyinde artış durursa glomerüler filtrasyon değeri 7 ml/dakika olarak kabul edilebilir. Poliürik dönemde de çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Daha sonra serum kreatinin ve BUN düzeylerinde azalma ile birlikte iyileşme dönemi başlar. Nonoligürik hastalarda poliürik dönem genellikle gözlenmez. Gerek oligürik gerekse nonoligürik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon değerindeki düzelenin büyük çoğunluğu erken dönemde olurken iyileşme dönemi 1 yıla kadar uzayabilir.

Akut böbrek yetmezliği olan bir hastada ilk bulgu oligüri, hipervolemi, asidoz veya üremik semptomlar olabilir. Günümüzde hastaların yakın takibi ve biyokimyasal incelemelerin çoğu merkezde kolaylıkla yapılması nedeni ile ABY'nde ilk bulgu çoğu kez hastanın idrarındaki azalma veya biyokimyasal anormallikler olmaktadır ve bu dönemde üremiye ait bir semptom genellikle yoktur. ABY'nde üremi hızla geliştiği için kompensatuvar değişiklikler henüz olmamıştır. Nonoligürik hastalarda üremik semptomlar oligürik ve katabolik hastalara kıyasla daha azdır.

ABY olan bir hastada altta yatan hastalığa, hastalığın dönemine ve uygulanan tedavilere bağlı olmak üzere hiponatremi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi, hiperkalsemi, hiperürisemi ve anemi gelişebilir. Üremiye bağlı nöropsikiyatrik ve gastrointestinal sisteme ait çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir. Eroziv gastroduodenal ülserle bağlı kanama olabilir. Hipertansiyon akut intrinsik böbrek yetmezliğinde erken dönemde sık değildir ancak geç dönemde hastaların 1/3'ünde gelişebilir. Şiddetli

hipertansiyon glomerülonefritte daha sık görülür. Pulmoner emboli, miyokard infarktüsü ve perikardiyal tamponad, aritmiler hayati tehdit eden ciddi komplikasyonlardır.

ABY'nde en sık görülen komplikasyonlardan birisi de enfeksiyondur. Enfeksiyonlar ABY'ne bağlı tüm ölümlerin % 29-72'sinin nedenidir ve bu ölümlerin yarısı iyileşme döneminde olmaktadır. Bronkopulmoner enfeksiyon, yara enfeksiyonu, sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu sıklıkla karşılaşılan sorunlardır. Üremik hastalarda enfeksiyona bağlı ateş, lökositoz ve lokal bulgular beklenildiğinden az görülebilir.

Günümüzde ABY sıklıkla serum kreatinin ve BUN düzeyindeki artışla saptanabilmektedir; ancak serum kreatinin ve BUN düzeyindeki artış her zaman glomerüler filtrasyon değerindeki azalmayı yansıtmayabilir (Bakınız Böbrek Hastalıklarında Tanı Yöntemleri, Konu 3).

AYIRICI TANI

Böbrek yetmezliği tanısından sonra öncelikle akut-kronik böbrek yetmezliği ayırımı yapılmalıdır (Tablo 1). Akut böbrek yetmezliği tanısından sonra böbrek yetmezliğine yol açan neden kısa sürede saptanmalıdır. Örneğin, obstrüktif üropatide tanının kısa sürede konup obstrüksiyonun giderilmesi veya hızlı ilerleyen glomerülonefritte agresif bir immunosupresif tedavi uygulanması çok önemlidir. Bazı hastalarda ABY gelişiminde birden fazla mekanizmanın rol oynayabileceği de unutulmamalıdır; örneğin akut glomerülonefritte ATN gelişebilir.

Tablo 1. Akut-kronik böbrek yetmezliği ayırımında kronik böbrek yetmezliği lehine olan bulgular

ÖYKÜ

- Noktüri, poliüri, ödem, hematüri
- Kaşıntı veya diğer üremik semptomlar (örneğin nöropati)
- Altta yatan hastalık (Diyabetes mellitus, hipertansiyon)

OBJEKTİF BULGULAR

- Üremik kemik hastalığı
- Band keratopati veya konjoktival kalsifikasyon
- Bilateral küçük böbrek
- Carbamylated hemoglobin

DAHA AZ HASSAS OLAN KISA SÜREDE ABY'DE DE GELİŞEN BULGULAR

- Hipokalsemi
- Hiperfosfatemi
- Anemi

Akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında; hastanın öyküsü, efektif plazma hacminin durumu, böbrek dışı klinik ve laboratuvar bulguları, idrar incelemesi, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve gerektiği durumlarda böbrek biyopsisi yardımcı olabilir.

Öyküden hastanın kaybettiği sıvı miktarı, hangi kaynaklardan (gastrointestinal, böbrek, cilt...) sıvı kaybettiği, çıkardığı idrar miktarı, susuzluk hissi ve aldığı ilaçlar öğrenilmelidir. Hastada ABY oluşturabilecek faktörler; kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı gibi hastalıklar araştırılmalı, potansiyel nefrotoksik ilaç kullanımı belirlenmelidir. Ayrıca, özellikle aminoglikozit grubu ilaç kullanımından günler sonra serum kreatininde yükselmenin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Yakın zamanda anjiyografi veya diğer radyokontrast ajan kullanımı gerektirecek uygulamanın yapıp yapılmadığı bilinmelidir. Renal arter ve ven trombozu yönünden yakın zamanda geçirilmiş akut miyokard infarktüsü, atrial fibrilasyon, pulmoner emboli ve nefrotik sendromun varlığı anlamlı olabilir. Aniden ortaya çıkan göğüs ve karın ağrısı aort disseksiyonunun bulgusu olabilir. Glomerülofritler ve vaskülitler yönünden yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon öyküsü, sinüzit, hemoptizi, artralji, malign hipertansiyon yönünden baş ağrısı, kardiyak semptomlar titizlikle sorgulanmalıdır. Postrenal azotemiye bağlı semptomlar, obstrüksiyonun yavaş geliştiği durumlarda görülemeyebilir. Tersine, böbrek kapsülünün ve toplayıcı sistemin ani gerilmesine bağlı olarak yan ağrısı, mesanenin gerilmesine bağlı olarak da suprapubik ağrı görülebilir. Kasığa yayılan kolik tarzında yan ağrısı akut üreter tıkanmasını düşündürür. Gece idrara çıkma, sık idrara çıkma, idrarını tutamama hikayesi olan hastalarda prostat hastalığı düşünülebilir. Trisiklik antidepresan ilaç kullanan hastalarda nörojenik mesane semptomları görülebilir.

Fizik inceleme ile ekstrasellüler sıvıdaki değişiklikler saptanmalıdır. Ciltte turgorun azalması, cilt ve mukozada kuruluk, göz küresinde çökme, azalmış juguler venöz basınç, taşikardi ve postür değişikliği ile kan basıncında azalma (10 mm Hg' dan fazla), nabız hızında artma (dakikada 10' dan fazla) ve baş dönmesi ekstrasellüler sıvıda azalmanın bulgularıdır. Ancak bu bulguların oluşması için ekstrasellüler sıvının en az % 5' i kaybedilmelidir. Kardiyomegali, hipertansiyon, nefes darlığı, ortopne, 3. kalp sesinin duyulması, juguler venöz dolgunluk, pulmoner konjesyon, karaciğer konjesyonu, periferik ödem, asit ve plevral sıvı, ekstrasellüler sıvı hacmindeki artışın bulgularıdır (Bakınız Konu 4). Ekstrasellüler sıvı hacmindeki artış renal hipoperfüzyonu ekarte ettirmez; örneğin kalp yetmezliği olan bir hastada birlikte renal hipoperfüzyon da olabilir.

Böbrek dışı semptom ve bulgular ABY nedeni hakkında fikir verebilir; bu konuda çok fazla örnek verilebilir. Allerjik interstisiyel nefritlere cilt

döküntüleri, vaskülitlere kutanöz nodüller, livedo retikularis, purpurik döküntüler, keratit, üveit, iritis eşlik edebilir. Yine malign hipertansiyonda kardiyak yetmezlik, grade 3-4 retinopati gözlenebilir. Ürogenital sistemin muayenesi ve bulguları obstrüktif üropati hakkında çok önemli bilgiler verebilir. Mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom veya hızlı ilerleyen glomerülonefritte görülebilir. Periferik yaymada eozinofili görülmesi interstisiyel nefrit tanısında yardımcı olabilir ancak spesifik değildir. Böbrek yetmezliğine akciğer hastalığının eşlik ettiği durumlarda sistemik lupus eritematozus, Churg-Strauss sendromu, GoodPasture sendromu, Wegener granülomatozisi veya sarkoidoz akla gelmelidir. Rifampisin, asetaminofen, amanita phalloides gibi ilaç ve toksinler aynı anda böbrek ve karaciğer yetmezliğine neden olabilirler. Ateş, ekimozlar ve nörolojik anomalilerin varlığında HÜS ve TTP düşünülmelidir.

İdrar sedimentinde tübül epitel hücreleri, tübül hücre silendirleri ve granüler silendirler, akut intrinsik böbrek yetmezliği tanısını destekler. Akut intrinsik böbrek yetmezliğinde idrar sedimentinde az sayıda eritrosit ve lökosit görülür, 1-2+ proteinüri de olabilir. Prerenal azotemide ise sadece hiyalin silendirler vardır. Nefrotik sınırlarda proteinüri akut glomerülonefrit veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaca bağlı böbrek yetmezliğinde gözlenebilir; nefrotik sınırlarda proteinüri ile birlikte eritrosit silendirlerinin görülmesi glomerüler hastalık tanısını destekleyici niteliktedir. İdrar sedimentinde çeşitli kristallerin saptanması renal veya postrenal nedenlere bağlı olabilir. İdrar sedimentinin normal veya çok az eritrosit, lökosit içerdiği durumlarda; prerenal azotemi arteriyel tromboz, preglomerüler vaskülit, postrenal azotemi, skleroderma renal kriz düşünülmelidir. Granüler silendirlerin görülmesi durumunda; ATN, glomerülonefrit veya vaskülit, interstisiyel nefrit akla gelmelidir. Eritrositler ve eritrosit silendirlerin görülmesi durumunda glomerülonefrit, vaskülit, malign hipertansiyon ve nadiren de interstisiyel nefrit akla gelmelidir. Lökosit ve silendirlerin görülmesi durumunda ise akut interstisiyel nefrit, eksüdatif glomerülonefrit, piyelonefrit, lösemi veya lenfoma infiltrasyonu akla gelmelidir. İdrar sedimentinde % 5'ten daha fazla eozinofilürinin görülmesinde ise allerjik interstisiyel nefritler, kristalürilerin görülmesi durumunda ise akut ürat nefropatisi, etilen glükol zehirlenmesi, asiklovir sülfonamid ve radyokontrast ajan kullanımı akla gelmelidir. Dipstick ile pozitif kan testine rağmen mikroskopik incelemede eritrosit görülmemesi hemoglobinüri veya miyoglobulinüri için anlamlıdır.

Akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında günlük idrar miktarı da önemlidir. Oligürük böbrek yetmezliğinde günlük idrar miktarı 400 ml'den azdır. Anürük (günlük idrar miktarı 100 ml'den az) hastalarda bilateral kortikal nekroz, akut proliferatif glomerülonefrit, vasküler tıkanma veya komplet üriner obstrüksiyon

düşünülmelidir fakat nadiren ATN'da da anüri görülebilir. Başlangıçta ATN düşünülen hastalarda oligürik dönem bir ayı geçerse diffüz kortikal nekroz, renal vaskülit, interstisiyel nefrit veya renal arter tıkanması araştırılmalıdır. Günlük idrar miktarının azalıp çoğaldığı hastalarda kısmi üreter obstrüksiyon düşünülmelidir.

İdrarın biyokimyasal incelemesi ABY nedeni hakkında fikir verebilen noninvaziv bir yöntemdir ve sıklıkla prerenal azotemi ile akut intrinsik böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (Tablo 2). Klinisyenin en sık karşılaştığı sorunlardan birisi de prerenal azotemi ile akut intrinsik böbrek yetmezliği ayırıcı tanısıdır. Bu amaçla prerenal azotemi ve akut intrinsik böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında kullanılan parametrelerin hiçbirisinin tek başına kesin olarak prerenal azotemi ile akut intrinsik böbrek yetmezliğini ayıramadığı unutulmamalıdır. Fraksiyone Na ekskresyonunun bir zamanlar prerenal azotemi ile ATN'ü en iyi ayıran parametre olduğu iddia edilmişse de günümüzde özellikle nonoligürik ABY'nde düşük fraksiyone Na ekskresyonu bildirilmiştir. Ürik asite bağlı ABY'nde idrardaki ürik asit/kreatinin oranının 1'den büyük olmasının tanı koydurucu olduğu iddia edilmiştir. Obstrüktif üropatide idrar bulguları erken dönemde prerenal azotemi, geç dönemde akut intrinsik böbrek yetmezliği gibidir. Hastalara tedavi amacı ile verilmiş olan mannitol ve furosemide de idrar bulgularını etkileyebilir. Metabolik alkalozda prerenal azotemi olmasına rağmen idrar Na > 40 mEq/l olabilir; bu durumlarda idrar klorunun < 20 mEq/l olması daha anlamlıdır.

Tablo 2. Prerenal azotemi-ATN ayırıcı tanısında kullanılan üreter indeksler

İndeks	Prerenal azotemi	ATN
İdrar Na, mEq/l	<20	>40
İdrar dansitesi	>1020	<1012
İdrar ozmolalitesi, mOsm/kg su	>500	<350
İdrar üre nitrojeni/BUN	>8	<3
İdrar kreatinin/plazma kreatinin	>40	<20
Böbrek yetmezliği indeksi (BYI)	<1	>1
BYI= $\frac{\text{İdrar Na}}{\text{İdrar kreatinin/plazma kreatinin}}$		
Fraksiyone Na ekskresyonu (FE _{Na})	<1	>1
FE _{Na} = $\frac{\text{İdrar Na} \times \text{Plazma kreatinin} \times 100}{\text{Plazma Na} \times \text{İdrar kreatinin}}$		

Akut böbrek yetmezliğinde radyolojik yöntemler ile akut-kronik böbrek yetmezliği ayrılabilir, obstrüktif üropati tanısı konabilir ve böbrek damarlarının durumu hakkında bilgi edinilebilir. Obstrüktif üropatide basınca bağlı toplayıcı

sistemlerde dilatasyon görülür. Son yıllarda tümör veya fibrozis sebebi ile toplayıcı sistemin kompliyansının azalabileceği; bunun sonucu pelviste genişleme olmadan da obstrüktif ABY oluşabileceği bildirilmiştir. ABY'nde bu bilgileri elde etmek için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

1.Yatarak karın grafisi: Ucuz, kolaylıkla uygulanabilen bir tetkiktir. Böbreklerin büyüklüğü hakkında bilgi verebilir. Küçülmüş böbrekler kronik böbrek yetmezliği lehinedir. Obstrüktif üropati, inflamatuvar veya infiltratif hastalıklarda böbrek büyümüştür. Büyük damarlardaki kalsifikasyon veya iki böbrek arasındaki asimetri renovasküler hastalık lehinedir. Radyoopak taş görülebilir ancak bu bulgu tek başına obstrüksiyon bulgusu kabul edilmemelidir. Uzun süre anürisi olan hastalarda kortikal kalsifikasyon görülmesi kortikal nekroz tanısını destekler.

2.Ultrasonografi: Obstrüktif üropati tanısında çok yararlıdır ancak toplayıcı sistemde ultrasonografik olarak saptanabilen bir genişleme olması için obstrüksiyonun başlangıcından itibaren 24-36 saat geçmelidir. İntravenöz piyelografi ile kıyaslandığında obstrüksiyon tanısında ultrasonografinin sensitivitesi % 98, spesifitesi % 74'tür. ABY olan hastaların çoğunluğunda ultrasonografi obstrüksiyonu ekarte etmek için yeterlidir ancak obstrüksiyon şüphesi fazla ise diğer yöntemler kullanılmalıdır. Ultrasonografi ile böbrek damarları hakkında da bilgi edinilebilir.

3.Sintigrafik yöntemler: Akut rejeksiyon (renal kan akımı azalmış), ATN (renal kan akımı normal), akut üreteral obstrüksiyon, renovasküler hastalık ve interstisyel nefrit tanısında yardımcı olabilir .

4.Retrograt ve antegrat piyelografi: Retrograt piyelografi üreterin açık olup olmadığını gösteren en iyi testtir ancak travma, kanama, infeksiyon gibi riskleri mevcuttur. Obstrüksiyon saptanınca üreteral stent konabilir. Antegrat piyelografi de obstrüksiyon tanısı için kullanılabilir; obstrüksiyon saptanınca perkütan nefrostomi dreni tedaviye katkıda bulunacaktır.

5.İntravenöz piyelografi: Kontrast madde kullanımını gerektirdiği için ABY olan hastalarda kullanımı risklidir, bu nedenle günümüzde pek kullanılmamaktadır. Obstrüksiyon düşünülen bir hastada ultrasonografi yetersiz kalır ise kullanılabilir.

6.Anjiyografi: Selektif renal arteriyografi ve digital subtraction anjiyografi olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Renal arterde emboli, trombus veya dissekan anevrizma düşünülen durumlarda yararlıdır. Renal ven trombozundan şüphelenilen durumlarda renal venografi yapılmalıdır.

7.Diğer yöntemler: Bilgisayarlı tomografi böbrek şekil, büyüklük ve hidronefroz mevcudiyeti hakkında ultrasonografi gibi bilgi verir ancak daha pahalıdır. ABY tanısında manyetik rezonans görüntülemenin yararlılığı konusunda çalışmalar sürmektedir.

ABY olan hastaların çoğunda klinik ve laboratuvar bulguları uygun tanı için yeterlidir fakat bazı durumlarda böbrek biyopsisi gerekebilir;

1.Tanı şüpheli ise

2.Glomerülonefrit, interstisiyel nefrit veya vaskülit düşünülüyorsa

3.Böbrek dışı semptomları olan bir hastada sistemik bir hastalık düşünülüyor ve böbrek biyopsisi ile tanı konacaksa

4.ABY uzun sürmüşse.

Böbrek biyopsisi ile hemolitik üremik sendrom, vaskülit, glomerülonefrit veya interstisiyel nefrit tanısı kolaylıkla konabilir. Böbrek biyopsisi ile ATN tanısı, diğer nedenlerin ekarte edilmesi esasına dayanır. ATN tanısı için çoğu zaman böbrek biyopsisi gerekmez. Hastanın öyküsü, klinik durumu ve laboratuvar bulguları çoğu kez ATN tanısı için yeterlidir.

TEDAVİ

Mortalitesi oldukça yüksek olan ABY'nde tedavide ilk amaç hastalığın önlenmesi olmalıdır. ABY'nin önemli bir kısmının hastanede geliştiği unutulmamalıdır. Risk altındaki hastalarda potansiyel böbrek yetmezliği nedenleri saptanıp hızla elimine edilmelidir. Prerenal böbrek yetmezliği olan hastalarda azalmış efektif plazma hacmi hızla ve yeterli miktarda sıvı verilerek normalleştirilmeli ve ATN gelişimi önlenmelidir. Yanık, travma ve büyük cerrahiye takiben kaybedilen intravasküler sıvının hızla ve yeterli miktarda yerine konması ABY gelişimini önlemektedir. Kronik renovasküler hastalık, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve nefrotik sendromda böbrek kan akımındaki azalma uzun bir dönemde gelişmiştir ve hemen düzeltilemez; bu durumlarda sıvı kaybı ve hipotansiyon önlenmeli, nonsteroid antiinflamatuvar, diüretik, potent periferik vazodilatör gibi ilaçların böbrek fonksiyonlarını daha da bozabileceği akılda tutulmalıdır. Radyopak kontrast maddeler, aminoglikozit, cisplatin, methotrexate, acyclovir kullanımı veya hiperkalsemi, hiperürisemi, transfüzyon reaksiyonu, miyoglobinin gibi böbreğe toksik etkinin olabileceği durumlarda profilaktik olarak hastanın hidrate edilmesi gereklidir. Aminoglikozit gibi böbreğe toksik veya digoksin gibi böbrekte metabolize olan

ilaçların dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (Bakınız Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı, Konu 28). Bazı toksinlerin yol açabileceği ABY'nin önlenmesinde özel ilaçlar kullanılmaktadır; asetaminofen zehirlenmesinde N-asetil sistein, sisteamin veya glutathione, ağır metal zehirlenmelerinde BAL gibi bağlayıcı ajanlar kullanılır. Miyogloblin, ürik asit (allopürinol de kullanılabilir) veya methotrexate'a (leucovorin de kullanılabilir) bağlı presipitasyon ve toksisiteyi azaltmak için, diürez ve idrarın alkalileştirilmesi yararlıdır. Multipl myeloma bağlı ABY' nde plazmaferezin yararlı olabileceği izlenimi vardır .

ABY'nin şiddetini azaltmak (örneğin oligürük ABY'ni nonoligürük hale çevirmek) veya iyileşmeyi hızlandırmak amacı ile çeşitli ilaçlar denenmiştir;

1.Mannitol, furosemide, etakrinik asit gibi diüretikler

2.Dopamine

3.Kalsiyum kanal blokörleri

4.Amino asit infüzyonu

5.ATP MgCl₂

6.Diğer: Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, prostaglandin, beta blokörler, glukagon, tiroksin, heparin, dimetilsulfokside, antiplatelet ilaçlar, atrial natriüretik peptid, pentoxyfillin, allopurinol, oxypurinol, vitamin C, vitamin E...

Bu ilaçlarla yeterli sayıda kontrollü çalışma olmadığı için kullanımı konusunda kesin bir fikre varmak zordur. Amerika Birleşik Devletlerinde bu seçenekler arasında FDA (Food Drug Administration, Gıda İlaç İdaresi) tarafından onaylanmış bir tedavi yoktur. ABY'ne yol açan hastalığa yönelik spesifik tedavi var ise uygulanmalıdır. Örneğin obstrüktif üropatide obstrüksiyonun giderilmesi, hızlı ilerleyici glomerülonefritte immunosupressif tedavi, septik odağın tedavisi....

ABY gelişiminin önlenemediği durumlarda komplikasyonların gelişimi konservatif yöntemlerle önlenmeye çalışılmalı, gerekirse diyaliz tedavisi uygulanmalıdır. Hastaların aldıkları sıvı ve çıkardıkları idrar miktarı dikkatle izlenmelidir. İdrar miktarı izlenirken sonda kullanımından kaçınılmalı; sonda mutlaka konulacaksa, en kısa sürede çıkarılmalıdır.

Konservatif tedavi ABY komplikasyonlarının birçoğunu önlemede yeterlidir. Efektif plazma hacmi normale getirildikten sonra günlük verilecek sıvı miktarı, idrar miktarı ile insensible (hissedilmeyen) kaybın toplamına eşit olmalıdır. Uygun sıvı alan hastalar günde 0.2-0.5 kg kaybederler. Bu nedenle hastanın her gün tartılması gereklidir. Günlük tuz alımı 2-3 gram arasındadır; konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon veya sıvı fazlalığı mevcut ise tuz alımı 1 gram/gün ile sınırlandırılmalıdır. Hastanın efektif plazma hacmi hakkında fikir edinmemize de yardımcı olan serum Na konsantrasyonu yakından takip edilmelidir. Hiponatremi sıvı fazlalığına dikkat çekerken, hipernatremi dehidratasyon bulgusu olabilir. ABY'nde her hasta için uygulanabilir bir diyet reçetesi yoktur bu nedenle her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Diyet tedavisi planlanırken hastanın katabolizma hızı ve diyaliz tedavisinden yararlanıp yararlanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. ABY'nde görülen biyokimyasal anormalliklerdeki günlük değişiklikler, hastanın katabolik hızı hakkında fikir edinmemize yardımcı olabilir (Tablo 3). ABY olan hastaların günlük kalori ihtiyacı 35-50 kcal/kg' dır. Hastalara günde en az 100 gr karbonhidrat verilmelidir; verilen bu karbonhidrat türe oluşumunu azaltacağı gibi asit oluşumunu ve hücre dışına potasyum çıkışını da engeller. Hastalara bu kalori mümkünse ağız yoluyla verilmelidir. Ağız yoluyla beslenmenin mümkün olmadığı hallerde nazogastrik veya intravenöz yol kullanılmalıdır. Katabolik olmayan hastalarda biyolojik değeri yüksek olmak üzere günde 0.6 gr/kg protein alımı yeterlidir. İlave amino asit desteği ile daha az protein verilebilir. Katabolik hastalar sıklıkla diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarlar ve bu hastalara günde 1 gr/kg protein alımı önerilmektedir. İntermitant (aralıklı) veya sürekli periton diyalizi uygulanan hastalarda protein alımı günde 1.5 gr/kg' a çıkılmalıdır. Diyetteki potasyum, fosfor ve magnezyum kısıtlanmalıdır. ABY uzun sürmediği için genellikle ciddi bir vitamin yetmezliği gelişmez bu nedenle ek vitamin desteğine gerek yoktur; ancak hastalara uzun süre diyaliz tedavisi uygulanırsa suda eriyen vitamin ve minerallerin kaybedileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3. Akut böbrek yetmezliğinde görülen biyokimyasal anormallikler

	Nonkatabolik	Katabolik
BUN' de günlük yükselme, mg/dl	<20	>30
Serum kreatinininde günlük yükselme, mg/dl	<1.5	>2
Serum potasyumunda günlük yükselme, mEq/L	<0.5	>0.5
Serum bikarbonatında günlük azalma, mEq/L	<1	>2
Serum ürik asitinde günlük yükselme, mg/dl	<1	>1

Hastanın yeterli kalori ve protein alması için fazla sıvı verilmesi gerekiyorsa sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon, yavaş sürekli ultrafiltrasyon veya hemodiyaliz tedavisi desteği gerekebilir. Bu konudan ilerde daha ayrıntılı bahsedilecektir.

Hiperkalemi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlardan birisidir ve plazma potasyum konsantrasyonuna göre tedavi planlanmalıdır. Diyetdeki potasyumun azaltılması, asidozun önlenmesi, yeterli karbonhidrat verilmesi ilk uygulanacak tedavilerdir. Plazma potasyum düzeyinde hafif artış olduğunda diyetle potasyum alımında sınırlama ve potasyum değiştirici reçineler önerilir. Nonoligürik hastada potasyum kaybettiren loop diüretikleri kullanılabilir. Eğer serum potasyum düzeyi 6 mmol/l üzerinde ise ve EKG'de değişiklikler varsa acil tedavide Ca infüzyonu, sodyum bikarbonat, insülin-glukoz solüsyonu, salbutamol ve diyaliz tedavisi hızla uygulanmalıdır. (Bakınız Sıvı-Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları, Konu 4). ABY esnasında gelişebilecek hiponatremi, hipokalsemi, asidoz, hiperfosfatemi uygun yöntemlerle düzeltilmelidir. Asemptomatik hiponatremide sıvı kısıtlaması yeterli olabilirken hiponatremiye konvülsiyon, oryantasyon bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi bulguları eşlik ediyorsa hipertonic NaCl solüsyonu veya diyaliz gereklidir. Hipokalseminin nadiren tedavisi gerekir. Serum bikarbonat konsantrasyonu 10-15 mEq/L'nin ve arteriyel PH 7.2'nin altına düşmedikçe genellikle metabolik asidozun tedavisinde bikarbonat kullanımına gerek yoktur; fazla alkali verilmesi hipervolemi ve serum iyonize kalsiyum miktarını azaltarak tetaniye yol açmak gibi yan etkilere sahiptir (Bakınız Konu 5). Hiperfosfatemiye önlemek için günde 3 kez 30-60 ml Alüminyum hidroksit verilmesi genellikle yeterlidir; bu amaçla kalsiyum karbonat da kullanılabilir. Ürik asit yüksekliğinin ürik asit nefropatisi dışında genellikle tedavisine gerek yoktur. İnfeksiyon gelişimi önlenmelidir; postural drenaj, uygun yara bakımı, intravenöz ve üretral kateterlerin en kısa sürede çekilmesi sağlanmalıdır; uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. İnfeksiyon nedeni ile antibiyotik kullanan hastalarda ilaç dozları böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalı, nefrotoksik antibiyotiklerden kaçınılmalı ve bazı antibiyotiklerin diyaliz ile kaybedilebildikleri akılda tutulmalıdır. Diyaliz ile kaybedilen antibiyotikler için diyaliz esnasında veya diyalizden sonra ek doz yapılmalıdır. Eroziv gastroduodenal ülser gelişimini önlemek için kritik hastalarda saatte bir antiasit uygulaması gereklidir; antiasit kullanımının ranitidine veya cimetidine gibi H₂ reseptör blokörlerinden daha etkili ve daha az yan etkili olduğu bildirilmiştir. Magnezyum içeren antiasitler kullanılmamalıdır.

Üremik semptomların iyice arttığı veya konservatif tedavinin yetersiz kaldığı hipervolemi, hiperkalemi, asidoz gibi durumlarda hastalar diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarlar. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, metabolik alkaloz,

hiponatremi ve bazı zehirlenmeler diyaliz tedavisi gereken diğer durumlardır (Akut diyaliz tedavisi için Bakınız Konu 14A). Son yıllarda ABY tedavisinde diyaliz tedavisi daha erken kullanılmaya başlanmıştır; erken diyaliz tedavisi sıvı ve potasyum kısıtlamasını azaltmakta hastanın kendisini daha iyi hissetmesine neden olmaktadır. Retrospektif, kontrolsüz çalışmalarda erken diyalizin yararlı olduğu belirtilmesine rağmen Gillum ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada yoğun diyaliz tedavisinin yaşam oranını etkilemediğini bildirmişlerdir. Birçok nefrolog akut böbrek yetmezlikli olgularında serum BUN değerinin 100 mg/dl, kreatinin ise 8 mg/dl'nin altında tutmayı hedeflerler. Diyaliz tedavisi gerektiğinde hangi diyaliz yönteminin kullanılacağına karar verilmelidir. Günümüzde akut diyaliz tedavisinde genellikle hemodiyaliz tercih edilmektedir. Son yıllarda yapılan iki kontrollü çalışmada biyouyumluluğu yüksek diyaliz membranları (Polysulphon, polymethyl methacrylate) kullanılarak yapılan diyalizle konvansiyonel membranlara göre çok daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Katabolizması hızlı, intraabdominal hastalığı olan veya kısa süre önce karın veya retroperitoneal bölgeden ameliyat geçiren hastalarda hemodiyaliz tercih edilmelidir. Hemodiyaliz uygulanırken bikarbonat içeren diyalizatlar tercih edilmelidir; bikarbonat asetattan daha az oranda hipotansiyon ve hipoksiye neden olmaktadır. Hemodinamik olarak stabil (dengeli) olmayan, vasküler giriş yolu problemlili olan, aktif kanaması olan hastalarda periton diyalizi tercih edilmelidir. Son yıllarda antikoagülan ilaç kullanmadan yapılan hemodiyaliz uygulamasındaki gelişmeler sayesinde kanamalı olan hastalarda da hemodiyaliz kullanılabilir.

Akut böbrek yetmezliği olan birçok hastada bazı durumlarda sorun üre, kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikiminden ziyade hipervolemidir. Hastalar parenteral beslenme, antibiyotik, diğer ilaçlar gibi nedenlerle günde 3-5 litre sıvı alırlar. Bu hastaların çoğu hemodinamik açıdan dengesizdir ve bir hemodiyaliz seansı esnasında 3-5 litre sıvının vücuttan uzaklaştırılması sorun yaratabilir. Hastaların bir kısmında da periton diyalizi kontrendikedir veya artmış katabolizma hızı nedeni ile periton diyalizi yetersiz kalmaktadır. Bu nedenlerle çeşitli yavaş-sürekli yöntemler geliştirilmiştir. Söz konusu yavaş-sürekli yöntemler esnasında hastalara hemodiyaliz tedavisi de uygulanabilir. Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon (CAVH), sürekli venövenöz hemofiltrasyon (CVVH), sürekli arteriyovenöz hemodiyaliz (CAVHD) ve sürekli venövenöz hemodiyaliz (CVVHD) en çok kullanılan yavaş-sürekli yöntemlerdir. Yavaş-sürekli yöntemler uygulaması esnasında hemodiyaliz makinesine gerek yoktur, basit ve hastanın yatağı başında uygulanabilir olmaları, bilinen kontrendikasyonlarının olmaması önemli avantajlarıdır. Günde 6-30 litreye kadar sıvı vücuttan uzaklaştırılabilir ve bu yöntemler toksik maddenin atılmasında da kısmen yararlı olabilirler. Yavaş-sürekli diyaliz yöntemleri özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda intermittant (aralıklı)

hemodiyaliz ve periton diyalizine göre birçok üstünlüklerinin olması nedeniyle son yıllarda tercih edilmektedirler. Arteriyovenöz uygulamalardan ziyade pompa yardımı ile venovenöz uygulamalar, kullanım kolaylığı ve komplikasyonlar açısından daha çok tercih edilmektedirler. Akut böbrek yetmezliği mevcut, intermittant hemodiyaliz açısından transport problemi olan, hipotansiyona tahamülsüzlüğü olan (örneğin akut miyokard infarktüsü), sepsis ve multi organ yetmezlikli hastalar, kardiyopulmoner cerrahi operasyonlu, ARDS'li (Adult Respiratuar Distres Sendromu), gastrointestinal kanamalı ve Crush Sendromlu hastalarda yoğun olarak kullanılmaktadırlar. Bu tedavi yöntemlerinden CAVH ve CVVH'de sadece konveksiyon prensibi geçerliken CAVHD ve CVVHD'de ilave olarak difüzyon prensibi de söz konusudur. Bu nedenle son iki yöntemin üre klirensi CAVH ve CVVH'den iki kat fazla olup 25 ml/dak'ya kadar ulaşabilmektedir. Özellikle hiperkatabolik ve hiperpotasemik hastalarda CAVH ve CVVH'nin yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır. Yavaş-sürekli diyaliz yöntemleri ile akut böbrek yetmezlikli olgularda intermittant hemodiyalizde sık görülen kardiyak dengesizlik, hipotansiyon, artmış O₂ tüketimi, hipoventilasyon, hipoksemi gibi ciddi yan etkiler gözlenmez. İlave olarak yavaş-sürekli diyaliz yöntemleri ile dolaşımdan kolaylıkla uzaklaştırılabilen ultrafiltrasyon sıvısı nedeniyle hastalarda parenteral destek sıvıları ile çok iyi bir sıvı-elektrolit, asit-baz dengesi sağlanabilir. Hipervolemi, akciğer ödemi gibi ciddi komplikasyonlar önlenabilir. Parenteral beslenme, kalori ve protein desteği kolaylıkla yapılabilir. Son yıllarda deneysel modellerde ve klinik septik şoklu ve multi organ yetmezlikli hastalarda kullanıldıklarında TNF α , IL1 β , miyokardiyal depresan ürünler, endotoksin, vazoaktif mediatörler, C5a, lökotrienler, β endorfin, tromboksan, bradikinin, prostaglandin I₂ gibi sitokinler ve mediyatörlerin aktivasyonunun engellenmesi veya dolaşımdan uzaklaştırılması yolu ile ilave yararları olduğu iddia edilmektedir. Sepsisli ve septik şoklu olgularda yavaş-sürekli yöntemlerinin kullanılması ile multi organ yetmezliği gelişiminin azaltılabileceği düşünülmektedir. Hemodiyaliz makinesi kullanılarak kısa sürede ultrafiltrasyon ile vücuttan sıvı çekilmesi de sadece hipervolemik olan hastalarda uygulanabilir.

PROGNOZ

ABY'nin mortalitesi hala % 40-60 gibi yüksek bir orandadır. Postoperatif veya şiddetli travmayı takiben gelişen ABY'nde mortalite % 50-70'e çıkmaktadır. Obstetrik kaynaklı ABY'nde ise mortalite % 30'dan azdır. Bu mortalite oranları son 15 yılda pek azalmamıştır; bu durum ABY'nin önlenmesinin önemini göstermektedir. En önemli mortalite nedenleri infeksiyon, kardiyovasküler nedenler, gastrointestinal kanama ve sıvı-elektrolit dengesizlikleridir. Ölümlerin önemli bir kısmı iyileşme döneminde olmaktadır.

ABY' nde prognozu etkileyen önemli faktörler hastanın yaşı, ABY nedeni, ABY şiddeti ve komplikasyonların mevcudiyetidir. Yaşayan hastaların % 60' ında serum kreatinini normal sınırlara gelir ancak bu hastalarda idrarda konsantrasyon ve asidifikasyon bozuklukları olabilir. Hastaların % 25' inde serum kreatinini % 1.5-3 mg arasında, % 10' unda ise 3 mg/dl' den büyüktür. Hastaların % 5-30' unda ise son dönem böbrek yetmezliği gelişmekte ve hastalarda diyaliz tedavisi veya böbrek nakli gerekmektedir.

Özet olarak ABY hekimin karşılaştığı en kompleks sorunlardan birisi olup hala mortalitesi yüksek, tedavisi pahalı ve bazı hastalarda önlenemez bir sendromdur.

KAYNAKLAR

1. Brezis M, Rosen S, Epstein FH. Acute renal failure. The Kidney. Brenner BM, Rector FC (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1991: 993-1061.
2. Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ ve ark. The role of intensive dialysis in acute renal failure. Clin Nephrol 1986; 25: 249.
3. Conger JD, Anderson RJ. Acute renal failure including cortical necrosis. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, 1989: 865-879.
4. Mault JR, Dechert RE, Lees P ve ark. Continuous arteriovenous filtration: an effective treatment for surgical acute renal failure. Surgery 1987; 101: 478.
5. Finn WF. Diagnosis and management of acute tubular necrosis. Med Clin North Am 1990; 74:873-891.
6. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W. Acute renal failure. Brenner & Rector's The Kidney. Barry M. Brenner (ed), Fifth edition, Philadelphia 1996:1200-1252.
7. Thadhani R, Pascual M, Bonventre VJ. Acute Renal Failure. New Engl J Med 1996; 334: 1448-1459.
8. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet 1995; 346: 1533-1540.
9. Mindel JA, Chertow GM. A practical approach to acute renal failure. Med Clin North Am 1997; 81: 731-748.
10. Bellomo R, Farmer M, Wright C. Treatment of sepsis-associated severe acute renal failure with continuous hemodiafiltration: Clinical experience and comparison with conventional dialysis. Blood Purif 1995; 13: 246-254.
11. Dursun B, Edelstein CL. Acute renal failure. Am J Kidney Dis 2005; 45: 614-8.

KONU 12B

RABDOMİYOLİZE BAĞLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Aydın TÜRKMEN

Tanım olarak çizgili kas hücrelerinin harabiyeti anlamındaki rabdomiyoliz (rhabdomyolysis) sonrasında birçok sistemik sorunla karşılaşılabilir. Bunların en önemlisi ise akut böbrek yetmezliğidir. Özellikle deprem felaketleri sonrasında enkaz altından çıkarılan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Ülkemizde 1999 Ağustos'unda yaşadığımız Marmara depremi sonrasında 700'den fazla hastada crush (ezilme) sendromuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişmiştir ki bu sayı şu ana kadar dünyadaki bu tür felaketler arasında ilk sırada yer almaktadır.

Daha çok travmalar, ezilmeler gibi fizik etkenlerle oluştuğu bilinen rabdomiyolizin birçok medikal nedeni de olabilir. Tablo 1'de rabdomiyoliz nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Rabdomiyoliz nedenleri

1. Fiziksel etkenler (crush, hipertermi, yanık)
2. Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral)
3. Metabolik bozukluklar (diyabetes mellitus, hipokalemi, hipofosfatemi)
4. Genetik hastalıklar (karnitin eksikliği, Mc Ardle sendromu)
5. Kimyasal faktörler (eroin, etanol, amfetaminler gibi)

Bu geniş spektrum içinde tüm rabdomiyoliz olgularında akut böbrek yetmezliği gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tarihte ilk kez 1941 yılında, Bywaters ve Beall tarafından tanımlanmış olan crush sendromu sonrasında gelişen rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ilişkisi ortaya konulmuştur. Bundan sonra yapılan deneysel çalışmalar sonrasında da rabdomiyolize bağlı olarak ortaya çıkan değişik mekanizmalarla akut böbrek yetmezliğinin geliştiği anlaşılmıştır. 1996 yılında ise Zager bu tabloya fizyopatolojik mekanizmayı da yansıtan miyorenal sendrom adını vermiştir.

Rabdomiyoliz sonrası böbrek fonksiyonlarını bozan faktörleri ikiye ayırmak mümkündür. Bunlardan ilki renal kan akımını bozacak ve hipoperfüzyona yol açan faktörler, ikincisi ise çizgili kasların hasarı sonrası ortaya çıkan miyoglobine bağlı olan etkilere (Tablo 2).

Tablo 2. Rabdomiyolizde akut böbrek yetmezliği oluşum mekanizmaları

-
1. Hipovolemi
 2. Miyoglobine bağlı nedenler
 - a) Direkt *hem* toksisitesi
 - b) *Hem* silendirleri nedeni ile tübüler tıkanma
-

Akut böbrek yetmezliğinin oluşumunda önemli olan renal hipoperfüzyon nedeni olarak hipovolemi yanında başka faktörler de bulunmaktadır. Rabdomiyolizin gerçekleştiği kaslardan salınan vazokonstriktör sitokinlerle, miyoglobinin böbrek kanlanması önemli rolü olan renal nitrik oksiti (NO) tüketmesi bu faktörlerin önemli olanlarıdır. Ayrıca miyoglobinin parçalanması sonrası ortaya çıkan demir iyonunun, yine kaslardan kaynaklanan aşırı fosfor ve ürik asitin de akut böbrek yetmezliği gelişiminde rolü bulunmaktadır.

Miyoglobinin, bir yandan içerdiği *hem* proteini ile böbrek tübülü hücrelerine direkt olarak toksik etki gösterirken diğer yandan da distal tübüllerde *hem* pigmenti çökmesine bağlı olarak tıkanmaya neden olmaktadır. Normal serum düzeyi 80 µg/L olan miyoglobin, yaşa, cinse ve günün saatlerine göre diürenal varyasyon gösteren, proteinlere zayıf olarak bağlanan bir proteindir. Renal eşik değeri 15 000 µg/L dir. Serumda bu değeri aştıktan sonra glomeruler filtrata geçmeye başlar.

Tanı

Tanı yöntemleri idrar ve kan biyokimyası bulguları olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hasta mutlak anüride değilse koyu, kola rengi görünümünde bir idrar çıkarır. İdrar sedimentinde eritrosit olmaksızın dipstick yöntemi ile yapılan incelemelerde hematüri için pozitif sonuç elde edilir. Böbrek yetmezliği tam olarak yerleşmemişse prerenal azotemilerde olduğu gibi idrar Na düzeyinin 20 mEq/L'den az olduğu görülürken, akut tübüler nekroz yerleşmişse, 20 mEq/L üzerinde bulunur.

Kan biyokimyası bulgularından ise en tipik olanı kas kökenli enzim değerlerinin yüksekliğidir. Bunlardan en belirgin olanı ise kreatin fosfokinaz değerlerindeki yükselmelerdir. Çoğu kez 100 000 IU/L üzerindeki değerlerle karşılaşırlar. Bunun yanında aldolaz, laktik dehidrogenaz, transaminazlar da

yükselir. Normalde 10-15 arasında olan BUN/kreatinin oranı kaslardan açığa çıkan kreatin fosfatın kreatinine dönmesi sonucunda 5'in altına iner. Bunun yanında ürik asit, fosfor ve potasyum değerlerinde artışlar izlenir. Bunlardan özellikle potasyum değerlerindeki artışlara dikkat edilmesi gerekir. Rabdomiyolizden sonraki ilk saatlerde hayatı tehdit eden hiperpotasemilerle karşılaşılabilir. Hipokalsemi rabdomiyolizli kaslara çöken kalsiyum ve hiperfosfatemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastaların iyileşme döneminde ise kaslardaki kalsiyumun tekrar dolaşıma katılması sonucunda tedavi gerektiren ciddi hiperkalsemiler ortaya çıkabilir. Özellikle fasyotomi (fasciotomy) yapılan crush olgularında sıkça gözlenen bir diğer bulgu ise hipoproteinemidir.

Önleme ve tedavi

Rabdomiyolizde akut böbrek yetmezliğinin gelişmesi kaçınılmaz değildir. Erken saatlerden itibaren uygun tedavi edilebilen olguların büyük kesiminin akut böbrek yetmezliğine girmediği gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi kadar, hastalığın önlenmesi konusu da büyük önem taşımaktadır. Önleme ve tedaviyi 3 başlık altında incelemek mümkündür.

1.Sıvı replasmanı: Özellikle travmatik rabdomiyoliz olgularında hayati önem taşımaktadır. Travmatize kaslara günde 10-18 litreye ulaşabilen miktarlarda sıvı ve solüt sızması olmaktadır. Bu denli aşırı sıvı kaybının yanında bu hastalardaki dehidratasyon, hiperkalsemi ve hipokalseminin yarattığı kardiyak depresyon ve kaslardaki aşırı NO üretimine bağlı vasodilatasyon nedenleri ile gerekli sıvı replasmanı yapılamazsa hemodinamik şok ve hastanın kaybı kaçınılmazdır. Bu nedenle özellikle ilk saatlerden itibaren, enkaz altındaki hastalara ise daha enkaz altındayken sıvı replasmanına başlanmalıdır. Başlangıçta 1 litre/saat hızıyla verilebilecek izotonik NaCl solüsyonları daha sonra hastaların vital bulgularına ve yaralanma derecelerine (fasyotomi olup olmamasına bağlı olarak) göre değiştirilebilir. Verilecek sıvılara, idrar alkalinizasyonunu sağlamak ve bu sayede *hem* çökmesini engellemek amacı ile 50 mEq/L Na HCO₃ eklenmesi uygundur. Bu tedavi ile hastanın metabolik alkalozu girmesi riskine karşı kan gazı takipleri yapılmalıdır. İdrar çıkarabilen hastalara günlük toplam dozu 200 gramı geçmemek kaydıyla 1-2 g/kg/4 saat dozuyla mannitol verilmelidir. Mannitol hem travmatize kaslardaki ödemin geri çekilmesine katkıda bulunacak (medikal fasyotomi) hem de böbrek üzerine, miyogloblin, ürat ve fosfat klirensini artırıp, serbest radikalleri yok ederek olumlu katkılarda bulunacaktır.

2.Hem proteini eliminasyonu: Tübüllere direkt toksik etki yanında, distal tübüllere çökerek tıkanmaya da neden olan bu proteinin eliminasyonu için ilk seçenek yine uygun şekilde sıvı replasmanı yapılmasıdır. Bunun yanında idrarın alkalinizasyonu ve mannitol kullanımı da bu amaca yönelik olan tedavilerdir.

3.Hem proteini sitotoksitesinin azaltılması: Bu amaçla kullanılabilecek olan demir şelatörleri (desferoksamin) ve antioksidanlar (glutasyon) rutin kullanıma geçmemiş olan deneysel bazı çalışmalarla yararlı etkinliği gösterilmiş olan ajanlardır.

Prognoz

Kural olarak medikal tedavinin uygun şekilde yapılması durumunda rabdomyolize bağlı akut böbrek yetmezliği sekelsiz olarak düzelmektedir. Örneğin, 1999 Marmara depremi sonrasında izlediğimiz ve akut tübüler nekroz nedeniyle ortalama olarak 10'ar kez hemodiyaliz tedavisi uyguladığımız 38 hastanın hepsinin böbrek fonksiyonlarının tamamen düzeldiğini gözledik. Özellikle crush sendromları sonrası görülen hasta kaybı nedenleri ise kardiyak sorunlar, sepsis ya da multi organ yetmezliğine bağlıdır.

Klinik takibin renal yönden önemli bir yönü de diğer akut tübüler nekroz olgularında olduğu gibi iyileşme dönemindeki poliürileri nedeni ile hastaların sıvı elektrolit dengeleri yönünden yakın takip zorunluluğudur. Bazen 15-20 litreyi bulabilen günlük idrar miktarı nedeni ile yeterli sıvı ve elektrolit replasmanı yapılamazsa akut tübüler nekrozun tekrarlayabileceği unutulmamalıdır.

Marmara Depreminden Çıkarılan Dersler

Marmara depremi bundan sonraki felaketler sırasında can kaybını azaltabilecek bazı önlemlerin alınabilmesi konusunda çok önemli dersler verdi. Bunlar özetlenecek olursa:

1.Göçük altında geçen süre prognoz açısından bir risk faktörü değildir; geç dönemde kurtarılabilen hastaların yaşama şansı erken dönemde kurtarılanlara benzer orandadır. Kurtarma faaliyetleri felaketten sonra en az 5 gün süre ile devam etmelidir.

2.İlk hafta sonuna kadar hemen tüm başvurular tamamlanır. Hastane kaynaklarını bu varsayım ile sarfetmelidir.

3.Bir büyük felaket sırasında acil poliklinikte çok sayıda ağır yaralı hasta ile karşı karşıya kalınırsa, tıbbi acil hizmet öncelikle daha yakın yerleşim merkezlerinden gelen hastalara verilmelidir.

4.Acil polikliniğe başvuran hastalarda vital bulguları saptamaya yönelik hızlı bir fizik muayene ertesinde yapılacak ilk inceleme EKG olmalıdır. Bu incelemede hiperpotasemi bulguları saptanırsa kan incelemelerinin sonucunu beklemeden empirik antihiperpotasemik tedaviye başlanmalıdır. Erkeklerde fatal hiperpotasemi riski kadın hastalara göre daha fazladır. Ampirik antihiperpotasemik tedaviye (özellikle erkeklerde) sevkten önce sahada başlanması durumunda çok sayıda can kurtarılabilir.

5. Hafif yaralı olanlar da akut böbrek yetersizliği riskine karşı yakın gözetim altında tutulmalıdır. Böbrek yetersizliği hiç olmayan veya çok hafif düzeyde kalan hastalarda bile tehlikeli hiperpotasemiler ortaya çıkabilir.

6. Başvuru ve takip aşamalarında santral venöz basınç ölçümleri sıvı tedavisinde en güvenilir rehberdir.

7. Fasyotomi sepsis için major bir risk faktörüdür; mutlak indikasyonlar olmadıkça bu girişimden kaçınılmalıdır.

8. Crush sendromlu hastaların tedavisinde yoğun miktarda kan ve kan ürünlerine ve diyaliz desteğine gerek duyulur. Bu hastalar için ortalama 4'er ünite kan, taze donmuş plazma ve human albumin gereklidir. Bir bütün olarak alınırsa, her bir crush sendromlu hasta için ortalama 8 seans hemodiyaliz gerekecektir. Kan ve kan ürünleri ile diyaliz malzemesi ihtiyaçlarının tespitinde bu veriler göz önüne alınmalı, lojistik planların yapılması aşamasında bu bilgiler göz önünde tutulmalıdır.

9. Hastaların yoğun takibi ile mortalite oranları kabul edilebilir sınırlarda tutulabilir.

10. Deprem tehdidi altındaki bölgelerde tıbbi personelin "felaket tıbbi eğitimi" sürekli şekilde devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941; 1: 427-432.
2. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1291-2.
3. Frisoni A, Jacob F, Voltz C, Bollaert PE. Rhabdomyolysis in acute renal failure. In *Progress in Acute Renal Failure*, Cantarovich F, Rangoonwala B, Verho M (eds). Hoechst Marion Roussel, Paris 1998: 139-151.
4. Better OS. History of the crush syndrome: From the earthquakes of Messina, Sicily 1909 to Spitak, Armenia 1988. *Am J Nephrol* 1997; 17: 392-394.
5. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553-57.
6. Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn AS, Goldberg M. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med* 1974; 291: 807-11.
7. Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. *J Clin Invest* 1992; 90: 711-19.
8. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314-326.
9. Odeh M. The role of reperfusion induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1417-1422.
10. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, et al. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 277-280.
11. Abassi BZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Sem Nephrol* 1998; 18: 558-565.
12. Better OS, Rubinstein I, Wiaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997; 51: 886-894.

- 13.Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, Iwai A, et al. Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma* 1997; 42: 470-476.
- 14.Sever MŞ. Crush sendromu ve Marmara Depremi'nin öğrettikleri. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Akpolat T, Utaş C (eds). Anadolu Yayıncılık, Kayseri 2001: 372-376.
- 15.Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. *N Engl J Med* 2006; 354: 1052-63.

KONU 13

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Ahmet Uğur YALÇIN, Tekin AKPOLAT

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türkiye'de kronik böbrek yetmezliği sıklığı kesin olarak bilinmemektedir; 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısı yaklaşık olarak 38.000'dir (Renaliz 2006).

NEDENLERİ

Kronik böbrek yetmezliği birçok nedenle gelişebilir; bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ve sıklığı Tablo 1'de özetlenmiştir. Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından düzenlenmiştir (Tablo 2). Amerika Birleşik Devletlerinde en sık neden diyabetik nefropatidir, ülkemizde de diyabetik nefropati sıklığı giderek artmaktadır (Şekil 1).

ÜREMİK SEMPTOMLARIN PATOGENEZİ

Üremik semptomların patogenezinin çeşitli toksinler sorumlu tutulmuştur (Tablo 3). Üremide biriken solütler molekül ağırlıklarına göre düşük (<300 dalton), orta (300-12.000 dalton) ve yüksek (>12.000) olmak üzere üç gruba ayrılır. Orta molekül ağırlıklı solütlerin üremik semptomlardan sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde orta molekül ağırlıklı solütlerin

birikmesinin nedeni bu maddelerin böbrek aracılığı ile atılması ve/veya böbrekte yıkılmasıdır.

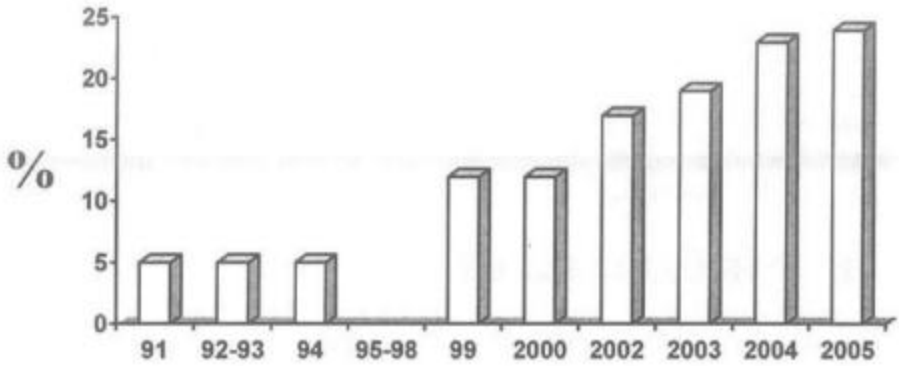
Günümüzdeki bilgiler üremik semptomların patogeneğinde çok sayıda, küçük-orta molekül ağırlıklı toksinlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1. Amerika Birleşik Devletlerinde 1999-2003 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan hastalarda nedenler (<http://www.usrds.org>)

NEDEN	HASTA SAYISI	%
Diyabetik nefropati	215.733	44.8
Hipertansiyon/büyük damar hastalığı	130.704	27.1
Glomerülonefrit	41.097	8.5
İnterstisyel nefrit/piyelonefrit	17.582	3.6
Kistik/herediter/konjenital hastalıklar	15.206	3.2
Sekonder glomerülonefrit/vaskülit	10.412	2.2
Kanser/tümör	10.094	2.1
Diğer nedenler	21.301	4.4
Nedeni bilinmeyen	19.646	4.1
Yetersiz bilgi	3.223	0.7
TOPLAM	484.998	-

Tablo 2. Ülkemizde hemodiyaliz tedavisine yeni başlayan hastalardaki nedenler (2005)

NEDEN	%
Diyabetes mellitus	27.2
Hipertansiyon	25.0
Kronik glomerülonefrit	7.5
Ürolojik hastalıklar	6.0
Polikistik böbrek hastalıkları	4.3
Piyelonefrit	3.6
Renal vasküler hastalık	1.8
Diğer nedenler	4.8
Belirsiz	17.7
Bilgi yok	2.1



Şekil 1. Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında diyabetik nefropati sıklığı

Tablo 3. Böbrek yetmezliğinde biriken bazı solütler ve molekül ağırlığı (MA,dalton)

Solüt	MA	Solüt	MA
Üre	60	Kreatinin	113
Pseudouridine	244	Methylguanidine	73
Guanidinosuccinic acid	175	Indoxyl sulfate	251
Myoinositol	180	Hippuric acid	179
O-OHhippuric acid	195	P-OHhippuric acid	195
Phenylacetylglutamine	264	Peptitler	Değişik
Parathormon	9425	Beta ₂ -mikroglobulin	11818
Spermine	202	Spermidine	145
Putrescine	88	Ürik asit	168
Xanthine	152	Hipoxanthine	136
Phenol	94	P-cresol	108
Indole-3-acetic acid	175	Fosfat	96
Oksalat	126	Askorbik asit	176
Dimethylarginine	202		
Carboxy-methyl-propyl-furanpropionic acid			240

PATOFİZYOLOJİ

Kronik böbrek yetmezliğinde orjinal böbrek hastalığı ne olursa olsun histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, periglomerüler ve interstisyel fibrozis, tübüler atrofi gözlenir; bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Deney hayvanlarında böbrek dokusunun değişik oranlarda çıkarılmasıyla gerçekleştirilen ablasyon çalışmaları fonksiyon gören

nefron sayısında azalmanın ilerleyici nefron kaybı için tek başına yeterli bir neden olduğunu göstermiştir. Değişik araştırmacılar tarafından ilerleyici böbrek hasarı glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyon, hızlanmış lokal ateroskleroz, hipertrofi ve büyüme faktörleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit varlığı kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 4). Glomerüler filtrasyon değeri 15 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozulur ve hastalarda noktüri başlar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Örneğin sağlıklı bir insan kısa sürede 3 litre sıvı alsa kısa sürede bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırabilirken bu miktar sıvı alımı kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada hipervolemeye yol açabilir. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir. Bu nedenle tedavide tuz kısıtlaması bireyselleştirilmelidir.

Distal tübülü ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Pratik olarak günde 1 litre idrar yapabilen bir hastada hiperpotasemi izlenmez ancak diyetle fazla potasyum alınması, infeksiyon, hemoliz veya beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle potasyum yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir. Diyabetik hastalarda hiporeninemik hipoadosteronizme bağlı hiperpotasemi görülebilir.

Tablo 4. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri (Şekil 2-13).**SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI**

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi

SİNİR SİSTEMİ

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit

HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

PULMONER SİSTEM

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

CİLT

Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz

METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

KEMİK

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta₂-mikroglobülin, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit

DİĞER

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

Kompanzatriş mekanizmalar sonucu glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır. Nefron başı üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır. Glomerüler filtrasyon değeri 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir.

Kronik böbrek yetmezliği seyrinde görülen divalant iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik

hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst (mixed, karışık) formlar da görülebilmektedir. Üremik kemik hastalığına katkıda bulunan faktörler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Üremik kemik hastalığı gelişimine katkıda bulunan faktörler

Hipokalsemi
Fosfor retansiyonu
Kalsitriol metabolizmasındaki değişiklikler
Paratiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler
Kemikte parathormon etkisine direnç
Metabolik asidoz
Alüminyum birikimi
Diğer faktörler (Yaş, seks, diyabetes mellitus varlığı, postmenapozal dönem, steroid tedavisi)

Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat birikimine yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülü hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25 dihidroksi D vit) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolun paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizikokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır.

Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığının histolojik incelemesinde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir. Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse ($Ca \times P > 55-70$) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren quadriceps ve achilles tendon rüptürleri olabilir.



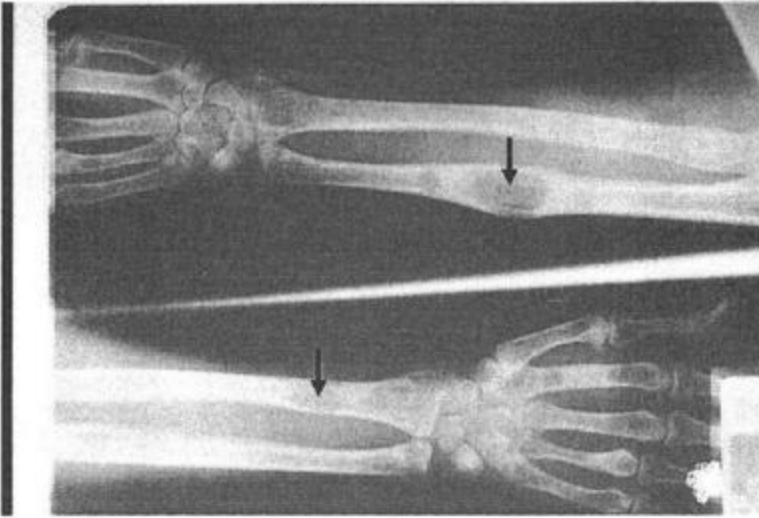
Şekil 2. Arterlerde yaygın kalsifikasyon (2 yönlü el-bilek grafisi)



Şekil 3. Arterlerde yaygın kalsifikasyon (Ayak bileği grafisi)



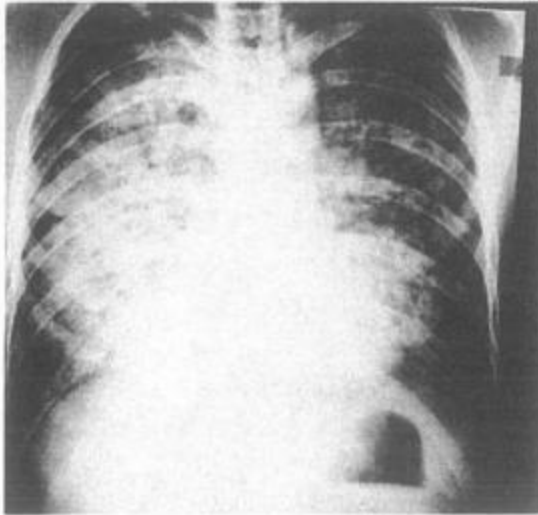
Şekil 4. Sol işaret parmağında yumuşak doku kalsifikasyonu. Sağ işaret parmağında da yumuşak doku kalsifikasyonu mevcut. (El-bilek grafisi)



Şekil 5. Solda Brown tümörü, kortekste incelme, kemikte yaygın dansite azalması. Sağda da Brown tümörü var, sekonder hiperparatiroidi (Ön kol grafisi)



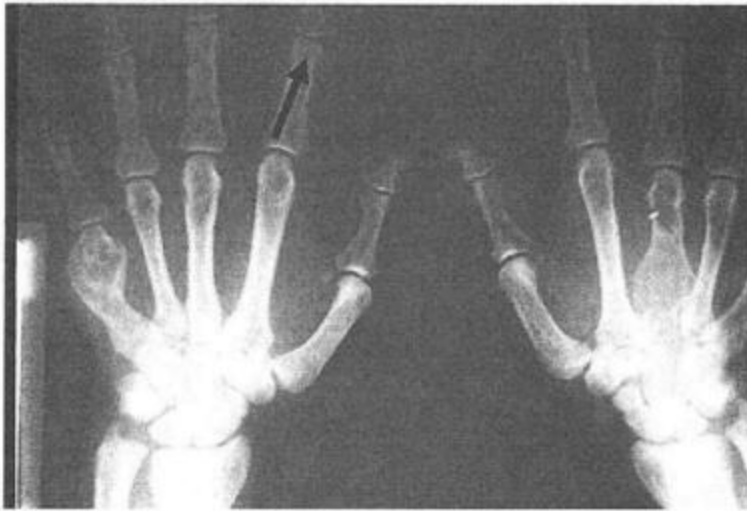
Şekil 6. Tuz-biber manzarası, Diploe mesafesi hafif artmış, sekonder hiperparatiroidi (Yan kafa grafisi)



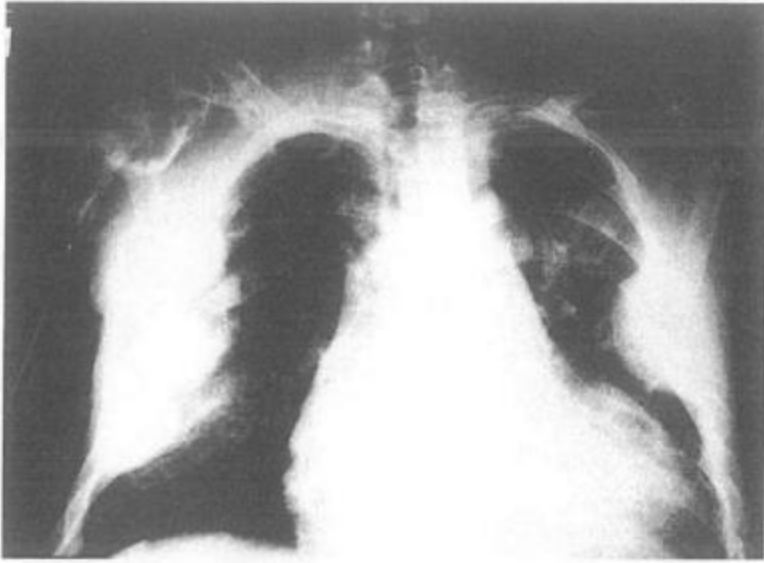
Şekil 7. Sağda daha belirgin olmak üzere, özellikle parahiler alanda infiltrasyon, üremik akciğer (Arka-ön akciğer grafisi). Benzer görünüm akciğer ödemi ve hipervolemide de izlenebilir.



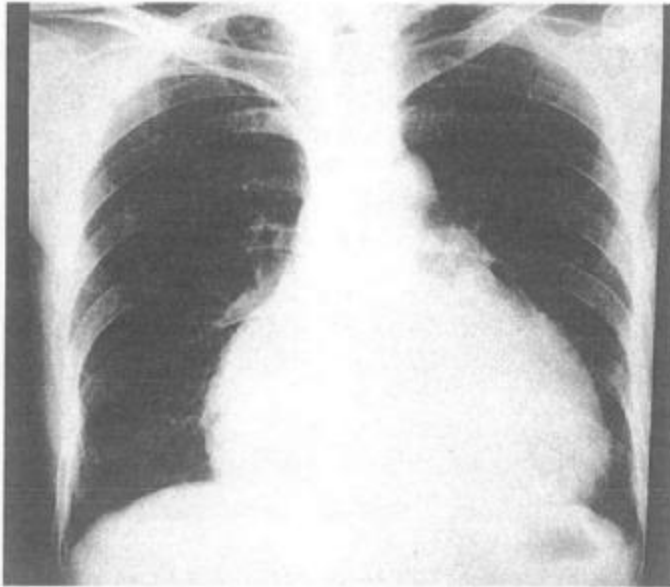
Şekil 8. Hiperparatiroidiye bağlı kemik değişiklikleri. Subperiostal rezorpsiyon ve distal falanklarda düzensizlik (El-bilek grafisi).



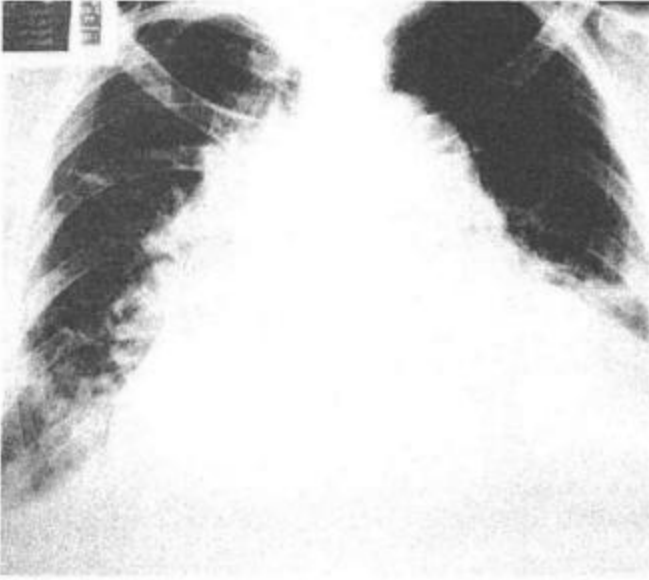
Şekil 9. Hiperparatiroidiye bağlı kemik değişiklikleri. Subperiostal rezorpsiyon, Brown tümörü ve distal falanklarda düzensizlik (El-bilek grafisi).



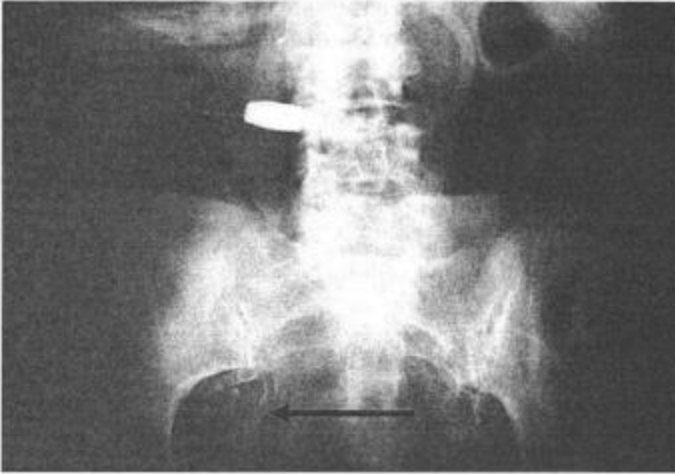
Şekil 10. Kemiklerde yaygın dansite azalması ve kostalardan gelişmiş Brown tümörleri. Kardiyotorasik oran artmış (Arka-ön akciğer grafisi).



Şekil 11. Perikarditte çadır manzarası (Arka-ön akciğer grafisi)



Şekil 12. Kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada perikardiyal sıvıya bağlı çadır manzarası, perihiler alveolar infiltrasyon. Akciğer parankim bulguları hipervolemi veya üremik akciğer ile uyumlu (Arka-ön akciğer grafisi).



Şekil 13. Pelvis içinde yaygın yumuşak doku kalsifikasyonu. Lomber bölgede izlenenler sürekli ayakta periton diyalizi tedavisinde kullanılan kateter, titanyum adaptör ve ara setler.

Osteomalazik kemik hastalığı daha az görülür. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epiteliyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır. Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyon defekti izlenir. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçların kullanımındaki azalma ve hemodiyaliz su sistemi teknolojisindeki gelişmeler nedeni ile sıklığı ve şiddeti eskisine kıyasla daha azdır. Alüminyum eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarında yakınır, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir.

Düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığı belirgin alüminyum depolanması olmaksızın da görülebilmektedir. Özellikle diyabetikler, ileri yaş grubu hastalar, paratiroidektomi yapılmış olanlar, SAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis, sürekli ayaktan periton diyalizi) hastaları ve kontrolsüz aktif D vitamini kullananlar risk altındadır. Patogenez tam olarak açıklanamamıştır. Klinik osteomalazik forma benzer.

Kan magnezyum düzeyi son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yükselir ancak ek magnezyum yükü olmadığı sürece sorun çıkarmaz.

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; glomerüler filtrasyon değeri 25-30 ml/dakikanın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar.

Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, artmış koroner arter hastalığı riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir. Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir.

Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi anemidir. Genellikle

glomerüler filtrasyon değeri 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokritte düşme başlar. Hastaların çoğunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir. Temel neden parankim kitlesindeki azalmaya eşlik eden eritropoietin (EPO) sentezindeki yetersizliktir. Başta erişkin tip polikistik böbrek hastalığı olmak üzere bazı vakalarda eritropoietin sentezi korunur ve anemi gelişmeyebilir. Anemi patogenezi katkıda bulunan diğer faktörler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kronik böbrek yetmezliğinde anemi patogenezi

Eritropoietin sentezinde azalma
Eritrosit yaşam süresinde kısalma
Demir eksikliği (kan kayıpları, gastrointestinal emilim bozuklukları)
Depo demirinin kullanımında bozukluk
Vitamin B ₁₂ ve folik asit eksikliği
Eşlik eden kronik hastalıklar
Hiperparatiroidizm
Alüminyum birikimi

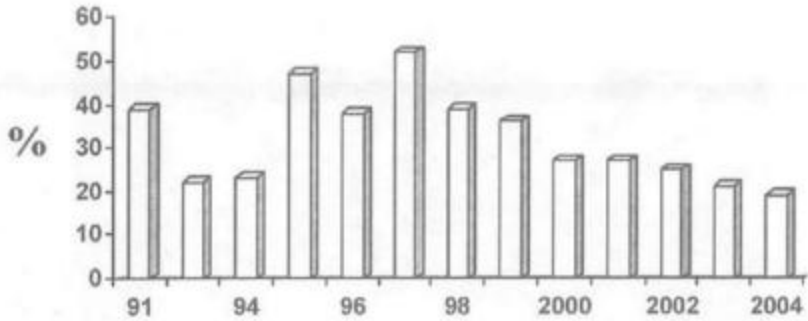
Kanama eğilimini artıran önemli faktörler trombosit fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı-trombosit etkileşimi bozukluklarıdır.

Hastalarda ciddi infeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal infeksiyon bulguları daha az olabilir.

Hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve prostat kanseri riski artmıştır.

Miyopatinin en önemli nedeni D vitamini metabolizması bozukluklarıdır.

A tipi viral hepatitin seyri nonüremik hastalardan farksızdır. Akut B tipi viral hepatitin seyri böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre daha hafiftir ancak kronikleşme daha fazladır ve hastalar bu nedenle transplantasyon şanslarını kaybedebilirler. C tipi viral hepatitin akut seyri çok hafiftir ancak kronikleşme fazladır. Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında günümüzde en önemli sorunlardan bir tanesi C tipi viral hepatittir. 1994 yılında yapılmış bir çalışmada ülkemizde hemodiyaliz ünitelerinde hastaların % 49.4 ünde Anti-HCV pozitif olarak bulunmuştur. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre 1997 yılında hemodiyaliz hastalarının % 52'si Anti-HCV pozitifdir ancak bu pozitiflik oranı yıllar içinde azalmıştır (Şekil 14), Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında Anti-HCV pozitiflik oranı daha düşüktür, 2005 yılı verilerine göre yaklaşık olarak % 9'dur.



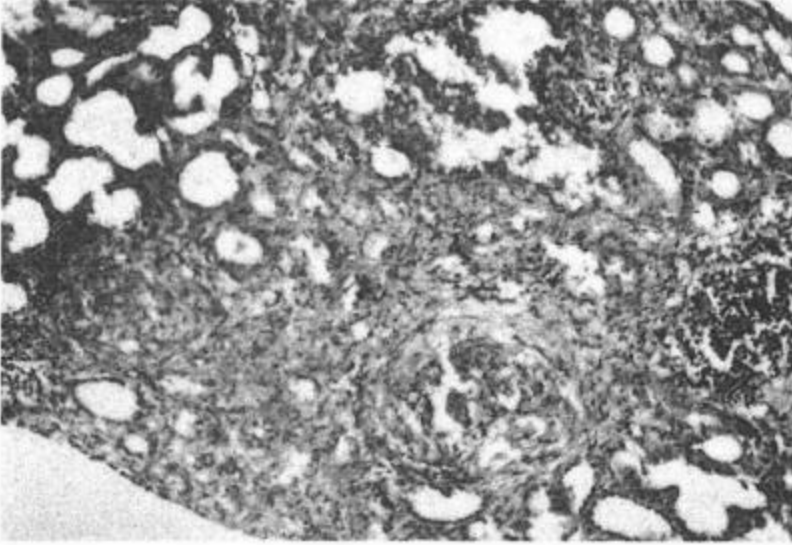
Şekil 14. Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında Anti-HCV sıklığının yıllara göre dağılımı

Malnütrisyon bazı hastalarda önemli bir sorundur. Glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki azalmaya rağmen insülin yıkılmasında azalma nedeni ile hastaların insülin ihtiyacı azalır hatta ortadan kalkar. Kanda artan lipid daha çok trigliserittir; üremide en sık görülen lipid anormalliği Tip IV hiperlipemidir. Büyüme hormonu artar, somatomedin düzeyi artar ama aktivitesi azalmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında 5 yılda yaklaşık % 80, 8 yılda % 90 oranında akkiz renal kistik hastalık gelişir (Bakınız Böbreğin Kistik Hastalıkları, Konu 24).

TANI

Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme veya kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur; sorun akut-kronik böbrek yetmezliği ayırıcı tanısıdır. Bu konuda yardımcı olacak bilgiler Akut böbrek yetmezliği konusunda gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği tanısında pratikte en çok kullanılan yöntem radyolojik olarak böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir. Amiloidoz, diyabetik nefropati, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, böbreğin infiltratif hastalıklarında kronik böbrek yetmezliği olmasına rağmen böbrekler küçülmemiş olabilir. Böbrekler küçükse, kronik böbrek yetmezliğinde orjinal böbrek hastalığı ne olursa olsun histolojik inceleme amiloidoz dışında orjinal böbrek hastalığı hakkında bilgi vermekte yetersiz kalır; bu nedenle tanı ve ayırıcı tanıda biyopsinin yeri çok sınırlıdır (Şekil 15).



Şekil 15. Son dönem böbrek yetmezliği (H&Ex400). Biyopsi genellikle primer hastalık hakkında bilgi vermez.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE EVRELENDİRME

2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) kronik böbrek hastalığı ile ilgili bir kılavuz hazırlamıştır. Bu kılavuzda kronik böbrek hastalığı tanımlanmış ve evrelere ayrılmıştır. Önemli olması ve pratik bilgiler içermesi nedeni ile bu kılavuzdan ayrıntılı bir şekilde bahsedilecektir. Kronik böbrek hastalığı 3 ay veya daha uzun süreli böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon değerindeki azalma olması durumu olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarının belirtileri proteinüri, idrarın mikroskopik incelemesinde anormallik olması ve radyolojik olarak anormallik saptanmasıdır. Tablo 7’de bu evrelendirme sistemi gösterilmiştir.

Tablo 8’de MDRD formülüne göre eşik GFD değerleri için yaklaşık serum kreatinin düzeyleri gösterilmiştir. Tablo 7’yi temel alarak toplumdaki sıklığı konusunda bilgi edinmek mümkündür. Tablo 9’da Amerika Birleşik Devletlerinde kronik böbrek hastalığı sıklığı gösterilmektedir. Bu verilere göre kronik böbrek hastalığı sıklığı yaklaşık olarak % 11’dir yani her 9 kişiden

birinde (20 yaş veya daha büyük) kronik böbrek hastalığı vardır. Amerika Birleşik Devletlerinde 20 yaş veya daha büyük nüfus yaklaşık 177 milyondur yani yaklaşık 20 milyon kişide kronik böbrek hastalığı vardır. Böbrek hastalığının önem ve sıklığının giderek artması nedeni ile Uluslararası Nefroloji Derneği (International Society of Nephrology) ve Uluslararası Böbrek Vakıfları Federasyonu (International Federation of Kidney Foundations) her yıl Mart ayının 2. perşembesini Dünya Böbrek günü olarak ilan etmiştir. 2006 yılında ilk kez Dünya Böbrek Günü kutlanmıştır.

Tablo 7. Kronik böbrek hastalığı evrelendirmesi

Evre	Tanımlama	GFD* ml/dak/1.73 m ²
- faktörleri +)	Artmış risk	≥ 60 (risk)
1	Böbrek hasarı var ama GFD normal veya artmış	≥ 90
2	Böbrek hasarı var, GFD hafif azalmış	60-89
3	Orta derecede azalmış GFD	30-59
4	Şiddetli derecede azalmış GFD	15-29
5	Böbrek yetmezliği **	< 15

* MDRD formülü temel alınmıştır

** Bu evrelendirmede böbrek yetmezliği kavramı sadece GFD 15 ml/dakikanın altında olan hastalar için kullanılmıştır. Yazarların görüşüne göre GFD 15 ml/dakikanın altında ise son dönem böbrek yetmezliği daha uygundur.

Tablo 8. Kronik böbrek hastalığı evrelendirmesinde MDRD formülüne göre eşik GFD değerleri için yaklaşık serum kreatinin düzeyleri

Erkekler için				Kadınlar için			
Yaş	60 ml/dak	30 ml/dak	15 ml/dak	Yaş	60 ml/dak	30 ml/dak	15 ml/dak
20	1.6	2.8	5.2	20	1.2	2.2	4
25	1.5	2.8	5	25	1.2	2.1	3.9
30	1.5	2.7	4.9	30	1.1	2.1	3.7
35	1.4	2.6	4.8	35	1.1	2	3.7
40	1.4	2.6	4.6	40	1.1	1.9	3.6
50	1.3	2.5	4.3	50	1	1.9	3.4
60	1.3	2.4	4.3	60	1	1.8	3.3
70	1.3	2.3	4.2	70	1	1.7	3.2
80	1.2	2.3	4.1	80	1	1.7	3.1

Tablo 9. Kronik böbrek hastalığı sıklığı

Evre	Tanımlama	n	Sıklık (%)
1	Böbrek hasarı var ama GFD normal veya artmış	5.900.000	3.3
2	Böbrek hasarı var, GFD hafif azalmış	5.300.000	3.0
3	Orta derecede azalmış GFD	7.600.000	4.3
4	Şiddetli derecede azalmış GFD	400.000	0.2
5	Böbrek yetmezliği	300.000	0.1

Ülkemizde kronik böbrek hastalığı sıklığı konusunda sağlıklı bir veri yoktur. Bu amaçla **Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (Chronic REnal Disease In Turkey – CREDIT)** çalışması başlatılmıştır.

TEDAVİ

Bu bölümde kronik böbrek yetmezliğinde konservatif tedaviden bahsedilecektir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara diyaliz tedavisi veya renal transplantasyon yapılması gerekir; diyaliz tedavisi ve renal transplantasyon diğer konularda anlatılmıştır (Konu 14A-C).

Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversibile (geri dönüşebilir) faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süre ve kalitesinin artırılması
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır (Bakınız Konu 3) ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı tarafından hazırlanan kılavuzda belirtilen evrelendirme sisteminde MDRD formülü temel alınmıştır.

Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilirler. Bunların düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenebilir. Bu nedenle bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır.

2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından hazırlanan kılavuzda önerilen tedavi planı aşağıdadır (Tablo 10-12).

1. Altta yatan hastalığın tedavisi
2. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü, böbrek yetmezliğinin yavaşlatılması
3. Böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı sorunların önlenmesi ve tedavisi
4. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman (yerine koyma) tedavisi
 - A. Diyaliz
 - Hemodiyaliz
 - Periton diyalizi
 - B. Böbrek nakli

Tablo 10. Kronik böbrek hastalığı (KBH) tedavi planı

Evre	Plan
-	Tarama, KBH risk azaltılması (Tablo 11)
1	Tanı ve tedavi Eşlik eden sorunların tedavisi İlerlemenin yavaşlatılması Kardiyovasküler risk azaltılması
2	İlerleme hızının hesaplanması
3	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi Örneğin: Anemi, malnütrisyon, üremik kemik hastalığı, nöropati, hipertansiyon, psikososyal sorunlar
4	Renal replasman tedavisi için hazırlık Nefroloji konsültasyonu
5	Renal replasman tedavisi (üremi varsa)

Önemli uyarı: Her evre kendinden önceki evreleri planını da kapsamaludur, örneğin Evre 4 bir hastada Evre 1-2-3 planları da uygulanmalıdır. Glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın altında arteriyovenöz fistül açılabilir, 15 ml/dakikanın altında diyaliz tedavisine başlanabilir ama zorunlu değildir. Her hasta ayrı ve kendi koşullarında değerlendirilmelidir. Bu tablodaki rakamlar hekime hastayı değerlendirirken yardımcı olması için bir kılavuzdur.

Tablo 11. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri

Şeker hastalığı
Hipertansiyon
Otoimmün hastalıklar
Sistemik infeksiyonlar
Nefrotoksik ilaçlar
Böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açan işlemler
Düzelmiş akut böbrek yetmezliği
Yaşın 60 yıldan yüksek olması
Ailede böbrek hastalığı öyküsü
Azalmış böbrek kitlesi (böbrek nakli yapılmış hastalar ve böbrek veren kişiler)

Tablo 12. Tedavi prensipleri

Uygun diyet
Uygun sıvı
Hipertansiyon tedavisi
Kardiyovasküler riskin azaltılması
Anemi tedavisi
Üremik kemik hastalığı önlenmesi ve tedavisi
Aşılama
Malnütrisyon önlenmesi ve tedavisi, vitamin kullanımı
Ortaya çıkmış sorunların tedavisi
Nefrotoksik ilaçlardan kaçınma ve ilaç dozlarını böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlama
Egzersiz

Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesini önlemek için primer hastalığın tedavisi yanısıra alınabilecek önlemlerden birisi de beslenmedir. Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerüloskleroza hızlandırır ve üremik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Eskiden diyetin protein içeriği kısıtlanırdı ancak malnütrisyon riski nedeni günümüzde diyetteki protein kısıtlaması azaltılmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından hazırlanan beslenme kılavuzunda göre hastalara önerilen diyetin günlük protein içeriği Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Kronik böbrek hastalığında diyetin protein içeriği

Hasta grubu	Protein miktarı
GFD < 25 ml/dakika	0.6-0.75 gr/kg
Hemodiyaliz	1.2 gr/kg
Periton diyalizi	1.2-1.3 gr/kg

Bu proteinin en az % 50'sinin biyolojik değeri yüksek olmalıdır. Hastalara verilmesi gereken enerji miktarı 60 yaşın altında 35 kcal/kg/gün ve 60 yaşın üstünde 30-35 kcal/kg/gündür. Diyalize girmeyen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda veya akut böbrek yetmezliğinde günlük protein alımı kısa süre olmak koşulu azaltılabilir ancak düşük protein verilen hastaların esansiyel amino asit veya bunların azot içermeyen ketoanalogları ile desteklenmeleri gerekir. Eskiden kullanılan Giovanetti diyeti (20 gram proteinli potasyum ve fosfordan kısıtlı, tuzsuz diyet) günümüzde önerilmemektedir.

İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporunda kronik böbrek hastaları için önerilen kan basıncı 130/80 mm Hg'dir. Kullanılmasına engel bir durum yoksa önerilen ilaç grupları anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör blokörleridir. Bu grup ilaçlar glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar. Geç dönemdeki hastalarda (kreatinin klirensi <25ml/dakika) ise glomerüler filtrasyon değerinde ani düşme ve hiperkalemi görülebileceği için yakın izlem ile kullanılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı kronik böbrek hastalığında hiperlipidemi tedavisi için de kılavuz yayınlamıştır. Tablo 14'te lipid metabolizması bozuklukları, hedef trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri ve önerilen tedaviler gösterilmektedir. Tüm lipid metabolizması bozukluklarında yaşam düzeni değişiklikleri tedavinin ilk ve vazgeçilmez parçasıdır.

Tablo 14. Kronik böbrek hastalığında lipid metabolizması bozukluklarına yaklaşım

Lipid metabolizması bozukluğu	Hedef	Tedavi
TG ≥ 500 mg/dl	TG < 500 mg/dl	Fibrat veya Niacin
LDL 100-129 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	Düşük doz statin
LDL ≥ 130 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	Statin
TG ≥ 200 mg/dl veya non-HDL ≥ 130 mg/dl	Non-HDL < 130 mg/dl	Statin

TG: Trigliserid, LDL: LDL-kolesterol, HDL: HDL-kolesterol

Kronik böbrek yetmezliğinin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Sıvı ve elektrolit tedavisinde hastanın böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutulmalıdır. Böbrek son dönem yetmezliğe kadar **normal koşullarda** sıvı,

sodyum ve potasyum dengesini sağlar; bu nedenle son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmamış hastalarda **normal koşullarda** sıvı, sodyum ve potasyum kısıtlamasına gerek yoktur ama bu hastalarda fazla sıvı, sodyum veya potasyum yüklenmesinin hiponatremi, hipervolemi, hiperpotasemi gibi sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır.

İdrarla atılan günlük solüt yükün yaklaşık 600 mOsm ve bu hastalarda idrarın izostenürik (ozmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg) olduğu hatırlanırsa solüt birikimi olmaması için hastanın günde 2 litre idrar çıkarması sağlanmalıdır. Akciğerler, dışkı ve ter ile de günde yaklaşık 1 litre sıvı kaybedilir. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde en az 3 litre sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında son dönem böbrek yetmezliği dönemine kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur; hatta tuz kaybeden nefrit varsa tuz desteği gereklidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

Üremik kanamada tedavi yöntemleri aneminin düzeltilmesi, desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen kullanılmasıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda immün sistem baskılandığı için hepatit B aşısı çift dozda yapılmalıdır (0,1, 2 ve 6. aylarda ve Anti-HBs titresine göre 18. ayda rapel gerekebilir). Aşının çift dozda yapılmasına rağmen aşılama hastaların ancak % 33-92'sinde koruyucu olabilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında rapel hemodiyaliz aşısının ne zaman yapılması gerektiği konusunda kesin bir bilgi yoktur; 12-18. ayda bir rapel yapılabilir. Anti-HBs titresi 10 U/litre'nin altına inince rapel hepatit B aşısı yapılmalıdır. Bu hastalara her yıl sonbaharda influenza aşısı yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre düzenlenmelidir (Bakınız Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı, Konu 28). Diyalizle kaybedilen ilaçlar için diyaliz tedavisini takiben ek doz yapılmalıdır.

Hipermagnezemi ve karbonhidrat intoleransı için genellikle bir tedavi gerekmez.

Hiperürisemi sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir.

ÜREMİK KEMİK HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Kronik böbrek yetmezliğinin en yüksek morbiditesi olan komplikasyonlarından üremik kemik hastalığının fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması tedavide gelişmelere yol açmış ve tedavi seçeneklerini artırmıştır. Tedavide temel amaçlar serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini normal sınırlarda tutmak, sekonder hiperparatiroidizm gelişmesini önlemek, gelişmişse geri çevirmek, kemik hastalığını iyileştirmek ve yumuşak doku kalsifikasyonu, proksimal miyopati, kemik ağrısı, yumuşak doku nekrozu gibi komplikasyonların gelişmesini engellemektir. Başlıca tedavi yöntemleri fosfor birikiminin önlenmesi ve hiperfosfateminin kontrolü, kalsiyum desteği, vitamin D tedavisi, diyalizat kompozisyonunun değiştirilmesi, alüminyum birikiminin önlenmesi ve birikmiş alüminyumun vücuttan uzaklaştırılması ve paratiroidektomidir.

Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, Amerika Birleşik Devletleri) 2003 yılında üremik kemik hastalığı kılavuzu yayınlamıştır. Bu kılavuzda hastalar için önerilen kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hedef P, Ca ve PTH düzeyleri

Evre	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)	PTH (pg/ml)
3	2.7-4.6	Normal değerler	35-70
4	2.7-4.6	Normal değerler	70-110
5	3.5-5.5	Normal değerler, tercihen alt sınıra yakın (8.4-9.5)	150-300
Diyaliz	3.5-5.5	Normal değerler, tercihen alt sınıra yakın (8.4-9.5)	150-300

Evre 3 hastalarda diyetle fosfor kısıtlaması yapılmalıdır. Kreatinin klirensi 30 ml/dakikanın altına inince diyetle fosforun kısıtlanması hiperfosfatemiyi önlemek için çoğunlukla yetersiz kalır ve hastalara fosfor bağlayıcı ilaçlar verilir. Hiperfosfateminin önlenmesi ve tedavisi başlıca 3 şekilde yapılır:

1. Diyet
2. Fosfor bağlayıcı ilaçlar
3. Diyaliz tedavisi

DİYET

Toplumun diyet alışkanlığına bağlı olmak üzere normal koşullarda 900-1000 mg fosfor alınır. Bazı toplumlarda diyetle alınan günlük fosfor miktarı 1.8 grama kadar çıkabilir. Bu fosforun yaklaşık % 50-60'ı gastrointestinal sistemden emilir. Üremik hastalarda bu oran (Gastrointestinal sistemden emilen fosfor/diyetle alınan fosfor oranı, yaklaşık % 50-60) değişmemiştir, ancak vitamin D tedavisi diyetle alınan fosforun emilme oranını artırır; bu nedenle vitamin D tedavisi olan hastalarda hiperfosfateminin kontrolünün önemi artar. Fosfor kısıtlaması ile günlük alınan fosfor miktarı 800-1000 mg ile sınırlandırılmalıdır. Diyetle fosfor kısıtlamasının etkisi sınırlıdır; ayrıca diyetle daha fazla fosfor kısıtlamasının sakıncaları da vardır;

1.Fosfordan zengin gıdalar genellikle proteinden de zengindir ve aşırı fosfor kısıtlaması malnütrisyona yol açabilir.

2.Diyet hasta tarafından beğenilmez ve tedaviye uyum sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur.

FOSFOR BAĞLAYICI İLAÇLAR

Diyetle fosfor kısıtlamanın hiperfosfatemiye önlemede etkisi sınırlıdır; bu nedenle hastalar fosfor bağlayıcı ilaçlara gereksinim duyarlar. Fosfor bağlayıcı ilaçlar 4 başlık altında incelenebilir:

1.Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar

2.Alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar

3.Sevelamer

4.Diğer fosfor bağlayıcı ilaçlar: Magnezyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar veya birden çok katyonun karışımı şeklinde olanlar.

KALSİYUM İÇEREN FOSFOR BAĞLAYICI İLAÇLAR

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar günde 1-2 gram kalsiyum desteğine ihtiyaç duyarlar. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, hiperfosfateminin önlenmesi yanısıra kalsiyum dengesine de katkıda bulunurlar. Günümüzde hiperfosfatemi tedavisinde en yaygın kullanılan fosfor bağlayıcı ilaçlar, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlardır. Bu amaçla değişik kalsiyum tuzları

kullanılmaktadır. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlardan en sık kullanılan iki tanesi kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetatır; ikisi de ülkemizde mevcuttur.

Kalsiyum karbonat: İlk kez 1960'lı yıllarda böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsiyum karbonatın hiperfosfatemiyi azalttığı gösterilmiştir. Kalsiyum karbonattaki elementer kalsiyum miktarı % 40'tır yani bir gram kalsiyum karbonat 400 mg kalsiyum içerir. Kalsiyum karbonat yemeklerle birlikte alınmalıdır ancak yemeklerle birlikte alınması demir emilimini olumsuz etkileyebilir. Kalsiyum karbonat tedavisine başlamadan önce serum fosfor düzeyi 5.5-6 mg/dl'nin altında olmalıdır; serum fosfor düzeyinin yüksek olduğu dönemde önce alüminyum içeren fosfor bağlayıcı kullanılmalı, sonra kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıya geçilmelidir. kalsiyum karbonatın günlük dozu ortalama 2-8 gramdır. Kalsiyum karbonatın hiperfosfatemiyi önlemesinin yanısıra üremik kemik hastalığında başka olumlu etkileri de vardır;

1.Serum bikarbonat düzeyini artırır

2.D vitamininin aktifleşmesinde rol oynayan 1(OH) vit D₃ enzimini olumlu etkiler

3.Negatif kalsiyum dengesini düzeltir

4.Osteomalaziyi önleyici etkisi vardır.

Kalsiyum karbonat, hastaya kalsiyum desteği amacı ile verilecekse tok karnına değil öğün aralarında verilmelidir.

Kalsiyum karbonat tedavisinin en önemli yan etkisi, özellikle vitamin D tedavisi kullanan hastalarda, hiperkalsemidir. Vitamin D ile birlikte kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi alan hastalarda kalsitriol tedavisinin akşam verilmesinin hiperkalsemi riskini azalttığına dair veriler mevcuttur. Alüminyum fazlalığı olan hastalarda da Kalsiyum karbonat tedavisi ile hiperkalsemi riski fazladır. Alüminyum fazlalığında mineralizasyon defekti olduğu için kalsiyum mineralizasyona giremez ve hiperkalsemi gelişebilir. Hiperkalseminin önlenmesi için yapılabilecek uygulamalardan biri de hemodiyaliz hastalarında diyalizat kalsiyumunun azaltılmasıdır. Diyalizat kalsiyumunun azaltılmasının en önemli sakıncası ise kalsiyum dengesini olumsuz yönde etkilemesidir. Bu nedenle diyalizat kalsiyumunun azaltılması ancak önerilen kalsiyum tuzunu düzenli kullanan hastalarda uygulanabilir. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçların diğer yan etkileri ise gastrointestinal sistem intoleransı (sıklıkla kabızlık, nadiren ishal, dispepsi, gaz...) ve hipofosfatemidir.

Kalsiyum asetat: Kalsiyum asetatındaki elementer kalsiyum miktarı % 23'tür. Kalsiyum asetatın günlük ortalama dozu 4-8 gramdır. Kalsiyum asetatın fosfor bağlayıcı etkisi kalsiyum karbonattan daha fazladır (Teorik olarak kalsiyum asetat içindeki 1 gram elementer kalsiyum tuzu 106 mg fosfor bağlayabilirken, kalsiyum karbonattaki 1 gram elementer kalsiyum tuzu 43 mg fosfor bağlayabilir). Kalsiyum asetatın hiperkalsemi yapıcı etkisi kalsiyum karbonata kıyasla daha azdır. Kalsiyum asetat intestinal çinko emilimini olumsuz etkileyebilir. Kalsiyum asetat, kalsiyum karbonata göre daha pahalıdır ve daha az tolere edilir.

ALÜMİNYUM İÇEREN FOSFOR BAĞLAYICI İLAÇLAR

1985 yılından önce hiperfosfatemi tedavisinde standart tedavi alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlardı. Sıklıkla kullanılan alüminyum tuzu alüminyum hidroksittir. Alüminyum hidroksit sıvı veya kapsül şeklinde kullanılabilir. Günlük önerilen doz genellikle 1-4 gramdır. Alüminyum karbonat da kullanılabilir diğeri bir alüminyum tuzudur. Alüminyum tuzları tok karına alınmalıdır. Alüminyum tuzlarının sık rastlanan bir yan etkisi kabızlıktır.

Günümüzde alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar hiperfosfateminin önlenmesinde tercih edilmemektedir. Alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçların en sık kullanım alanı kısa süreli hiperfosfatemi tedavisidir. Serum fosfor düzeyinin çok yüksek olduğu hastalarda kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçların kullanımı metastatik kalsifikasyon riski nedeniyle sakıncalı olabilir; bu hastalarda alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar kullanılarak serum fosfor düzeyi normale getirilmeye çalışılır ve takiben kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ile kronik tedavi planlanır. Kısa süreli (3 yıldan az) diyaliz tedavisi bekleniyor veya planlanıyor ise alüminyum birikimine bağlı sorunların ortaya çıkma olasılığı çok düşüktür; bu durumda hiperfosfateminin önlenmesi ve tedavisinde alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca, demir eksikliği, bağırsaktan alüminyum emilimini artırdığı için, mutlaka tedavi edilmelidir.

Ülkemizde şu anda sadece alüminyum içeren bir fosfor bağlayıcı ilaç mevcut değildir. Eğer bir hastaya alüminyum içeren bir fosfor bağlayıcı tedavi planlanıyorsa ilaç eczanede hazırlatılmalıdır. Dozu genellikle 3x30 ml'dir.

Alüminyum hidroksit % 4.5 luk.

D: 1(bir) litre

SEVELAMER

Yeni ve etkili bir ilaçtır. Bağırsaklarda fosforu bağlayan bir katyonik polimerdir. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar gibi kanda kalsiyum düzeyini yükseltmez. Sınırlı da olsa kan yağlarını düşürücü etkisi vardır. Günde 3 kez 400-1600 mg (maksimum günlük doz 4000 mg) yemeklerle birlikte alınmalıdır. Sevalamer ile oluşabilecek negatif kalsiyum dengesini düzeltmek için vitamin D kullanılabilir ve/veya diyalizat kalsiyum düzeyi artırılabilir.

DİĞER FOSFOR BAĞLAYICI İLAÇLAR

Bu amaçla kullanılan magnezyum tuzları magnezyum karbonat ve magnezyum hidroksittir. Magnezyum karbonat kullanımı serum fosfor düzeyini olumlu yönde etkiler. Magnezyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar diyaliz tedavisi uygulanmayan hastalarda kontrolsüz hipermagnezemiye yol açarlar, bu nedenle bu hastalarda kullanılmamalıdır. Diyaliz hastalarında ise magnezyumu düşük hatta magnezyum içermeyen diyalizat ile birlikte kullanılabilirler.

Kalsiyum, alüminyum ve magnezyum tuzu karışımları bir arada kullanılabilir; ancak bu karışımların kullanım alanı sınırlıdır. Bu karışımların yan etkileri içerdikleri katyon tuzuna göre değişiklik gösterir. Magnezyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar, Kalsiyum veya alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçların kabızlık yapıcı etkisini azaltır.

DİYALİZ

Diyalizer fosfor klirensi, diyalizer üre klirensinin yaklaşık % 25-50'sidir. Dört saatlik bir hemodiyaliz seansı yaklaşık 700 mg fosforu vücuttan uzaklaştırır. Hemodiyalizin ilk 30-45 dakikasında serum fosfor düzeyi hızla 3.0 mg/dl'ye düşer. Hemodiyalizi takiben 2-3 saat sonra fosfor yeniden diyaliz öncesi değerlere ulaşır. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında ise fosfor klirensi yaklaşık 4.7 ml/dakikadır ve günde ortalama 300 mg fosfor vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında net fosfor uzaklaştırılması hemodiyaliz hastalarına kıyasla daha fazladır ve serum fosforu daha kolay kontrol edilir.

Kalsitriolün yaygın kullanımı hiperfosfateminin kontrolünün önemini artırmıştır. Yeni diyaliz membranları vücuttan fosforun uzaklaştırılmasını artırır.

Sonuç olarak, diyaliz tedavisi vücuttan fosfor uzaklaştırılmasına katkıda bulunur ancak bu etki sınırlı olduğu için diyaliz hastaları da fosfor bağlayıcı ilaç kullanmalıdır.

VİTAMİN D TEDAVİSİ

Üremik kemik hastalığı patogenezinin aydınlatılmasında sağlanan gelişmeler vitamin D tedavisinin tedavinin temel parçalarından biri olmasına yol açmıştır. Üremik hastalarda vitamin D kullanımı aşağıdaki sonuçları yaratır;

1. Bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır
2. mRNA seviyesinde PTH salınımını inhibe eder
3. Paratiroid bezini serum kalsiyum düzeylerine karşı daha duyarlı hale getirir yani PTH salınımını baskılamak için gereken serum kalsiyum düzeyi düşer
4. Paratiroid bezinde vitamin D reseptörlerinin sayısını artırır
5. Kemik histolojisinde önemli ölçüde düzelme sağlar ancak histolojik bulgular genellikle normale dönmeyebilir

Bu etkilerin sonucunda vitamin D kullanımı hipokalsemiyi düzelterek, paratiroid bezini serum kalsiyum düzeylerine daha duyarlı kılarak ve PTH salınımını inhibe ederek üremik kemik hastalığı patogenezinde önemli noktalarda iyileşme sağlar. Vitamin D tedavisinin kemik dışında da miyopati ve çocuklarda büyüme üzerinde olumlu etkileri vardır.

İdeal olan, serum PTH düzeylerine bakılarak vitamin D tedavisine başlanması ve dozunun ayarlanmasıdır. Hastanın serum PTH düzeyi hedef PTH düzeyinden fazla ise vitamin D kullanılır. Serum PTH düzeyinin hedef PTH düzeyinden düşük adinamik kemik hastalığı riski nedeni ile vitamin D tedavisinden kaçınılmalıdır.

Vitamin D tedavisine başlamadan önce hastalarda hiperfosfatemi ve hiperkalsemi düzeltilmeli ve serum kalsiyum (mg/dl) X fosfor (mg/dl) değeri tercihen 55'in altında olmalıdır.

D₂, D₃, 25 hidroxyvitamin D₃, 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol, kalsitriol) ve 1-alpha hydroxy D₃ gibi pek çok vitamin D bileşiği vardır ancak günümüzde önerilen vitamin D formları Kalsitriol ve 1-alpha hydroxy D'dir.

Vitamin D tedavisinin dozu, veriliş yolu ve sıklığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Vitamin D tedavisi üç şekilde uygulanabilir;

1.Oral (ağızdan) günlük tedavi: Kalsitriol ağızdan 0.25-0.5 µg/gün dozunda başlanır ve 1-2 ayda bir, doz 0.25 µg/gün artırılarak 1.5-2 µg/gün'e çıkılabilir.

2.Oral, aralıklı, yüksek doz tedavi (intermittent pulse therapy): Vitamin D haftada iki-üç kez 1-4 µg verilebilir ancak uygulanacak vitamin D dozu ve sıklığı konusunda bir görüş birliği yoktur.

3.İntravenöz vitamin D tedavisi: Başlangıç kalsitriol dozu, diyaliz sonu 0.5-1 µg'dır. Yeterli PTH baskılanması sağlanana kadar kalsitriol dozu 2-4 haftada bir 0.5 µg artırılır ve 2-4 µg dozuna çıkılabilir. İntravenöz vitamin D tedavisinin en önemli avantajı hemodiyaliz ekibi tarafından uygulanması nedeni ile tedaviye uyumsuzluk sorununu engellemesidir.

Bu üç vitamin D uygulamasının etkinliğini karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır ancak günümüzdeki bilgilerle daha üstün yöntemler 2. ve 3. seçenek olan **oral, aralıklı, yüksek doz tedavi ile intravenöz vitamin D tedavisi**'dir. Bu 2 uygulama yönteminden birisinin diğerine bariz bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Son yıllarda geliştirilen yeni vitamin D analogları parathormonu baskırlar ve serum kalsiyumunu daha az yükseltirler. Başlıcaları 22-oxacalcitriol, paricalcitol (Zemplar®) ve doxercalciferol (Hectorol®)'dür.

Vitamin D tedavisinin erken döneminde serum kalsiyum düzeyinde azalmalar izlenebilir ancak kronik kullanımda vitamin D tedavisi esnasında karşılaşılan en önemli sorunlar hiperkalsemi ve hiperfosfatemidir. Serum kalsiyum (mg/dl) X fosfor (mg/dl) değeri 70'i aşarsa metastatik kalsifikasyon riski artar. Hiperkalsemi gelişince vitamin D ve kalsiyum bileşikleri kesilmelidir. Hiperfosfatemi gelişen hastalarda hastanın kullandığı fosfor bağlayıcılara ek yeni fosfor bağlayıcı ilaçlara gerek duyulabilir, hiperfosfatemi 6-6.5 mg/dl'nin altına düşürülemez ise vitamin D tedavisine ara verilebilir. Erken dönemde hiperkalsemi gelişen hastalarda alüminyum birikimi ile ilişkili kemik hastalığı düşünülmelidir.

ALÜMİNYUM BİRİKİMİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİ

Alüminyum fazlalığının tedavisinde amaç yeni alüminyum birikimini önlemek ve birikmiş alüminyum vücuttan uzaklaştırmaktır. Yeni alüminyum

birikimini önlemek için diyalizat alüminyum konsantrasyonu 5 µg/lt'nin altına indirilmeli, alüminyum içeren fosfor bağlayıcıların ve parenteral solüsyonların kullanımı sınırlandırılmalı ve demir eksikliği saptanarak tedavi edilmelidir. Yeni alüminyum birikiminin önlenmesi; alüminyum birikimine bağlı ensefalopati, osteomalazi ve anemiye olumlu etkileyebilir ama dokularda birikmiş alüminyumun uzaklaştırılmasına bir etkisi yoktur. Kanda alüminyumun büyük bir çoğunluğunun transferrine bağlı olması diyaliz esnasında alüminyumun vücuttan uzaklaştırılmasına engel olur. Pozitif desferrioksamin (DFO) testi olan hastalara, alüminyum ile ilişkili kemik hastalığı, anemi veya ensefalopatisi olan hastalara DFO tedavisi başlanmalıdır.

Klasik diyaliz membranları (Kuprofan, PAN...) alüminyum-DFO kompleksinin vücuttan uzaklaştırılmasında çok etkili değildir. Hemoperfüzyon kolonları veya high-flux polysulphone diyalizer kullanımı vücuttan alüminyum-DFO kompleksini klasik diyaliz membranına kıyasla daha etkin uzaklaştırır.

Diyaliz hastalarında DFO tedavisini takiben, alüminyum birikimine bağlı kemik hastalığı kliniğinde genellikle hızlı (3-4 hafta içinde) bir düzelme izlenir. Kemikğin kimyasal incelenmesinde de alüminyum miktarının azaldığı saptanabilir. Serum parathormon düzeyinde artma izlenir; çünkü alüminyumun parathormonu baskılaması ortadan kalkar. Parathormon düzeyindeki artış ile birlikte serum alkalin fosfataz düzeyi de yükselebilir. Kemikte mineralizasyon arttığı için başlangıçta serum kalsiyum düzeyi azalabilir; kalsiyum dozunu artırmak veya vitamin D tedavisine başlamak gerekebilir. DFO demiri de bağladığı için serum ferritin düzeyi düşebilir.

DFO tedavisi ile ensefalopati, anemi ve eritropoietin direncinde de düzelme izlenir. Ortalama eritrosit hacmi artar.

DİYALİZAT İÇERİĞİNİN DEĞİŞTİRİLMESİ

Eskiden standart diyalizat kalsiyum konsantrasyonu 3.5 mEq/L (1.75 mmol/L) idi. Kalsiyum birikimine bağlı sorunlar nedeni ile Ulusal Böbrek Vakfı tarafından yayınlanan üremik kemik hastalığı kılavuzunda önerilen diyalizat kalsiyum konsantrasyonu 2.5 mEq/L'dir. Hastalarda diyalizat kalsiyum konsantrasyonu 2.5 mEq/L'ye (1.25 mmol/L) düşürülerek vitamin D veya kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaç verilebilir. Böylece düşük diyalizat kalsiyumunun yol açabileceği sorunlar önlenir.

Fosfor bağlayıcı kullanması gereken hastalarda bazen yan etkileri nedeni ile gerek alüminyum gerekse kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar kullanılamaz. Hemodiyaliz hastalarında, magnezyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar

hipermagnezemiye yol açacağı için kullanılamaz; bu nedenle bu hastalarda düşük magnezyum konsantrasyonu olan hatta magnezyum içermeyen diyalizat kullanılarak magnezyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar verilebilir.

Ülkemizde birçok hemodiyaliz merkezinde yılda en fazla birkaç kez, ihale ile toplu diyalizat alımı yapılmaktadır ve ne yazık ki hastaya en uygun diyalizat temininde çok zorluklarla karşılaşmaktadır.

PARATIROIDEKTOMİ

Günümüzde medikal yöntemlerle hiperparatiroidinin daha etkin tedavisi ile paratiroidektomi uygulaması giderek azalmaktadır. Hiperparatiroidinin medikal yöntemlerle kontrol altına alınmadığı veya Tablo 16'da belirtilen diğer koşulların varlığında paratiroidektomi yapılmalıdır.

Tablo 16. Paratiroidektomi endikasyonları

Şiddetli ve semptomatik osteitis fibroza
Başka nedene bağlanamayan kalıcı hiperkalsemi
Şiddetli kaşıntı
Yumuşak doku kalsifikasyonu
Yaygın cilt nekrozu (kalsifilaksi)
Şiddetli artrit, periartrit ve spontan tendon ruptürü
Nedeni açıklanamayan ciddi miyopati

ANEMİ TEDAVİSİ

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen hastaların önemli morbidite nedenlerin birisi de anemidir. Anemi tedavisinde öncelikle anemiye yol açan neden araştırılmalı ve nedene yönelik tedavi planlanmalıdır. Aneminin nedeni olarak EPO yetersizliği düşünülüyor ise hastaya eritropoez uyaran ajan (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) tedavisi başlanmalıdır. Demir eksikliği saptanan hastalarda ağızdan veya parenteral (intravenöz, intramüsküler) demir verilmelidir. Düzenli ve yeterli diyaliz tedavisine başlanması ile üremik toksinlerin kemik iliği üzerine olan olumsuz etkileri azaltılır. Hastada bir kanama odağı saptanır ise, kanamayı önlemeye yönelik girişimler yapılmalıdır. Alüminyum birikimine bağlı anemide desferrioksamine kullanılır ve alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlardan kaçınmak gerekir. Hiperparatiroidi gelişiminin önlenmesi veya tedavisi için hiperfosfatemi-hipokalsemi önlenmeli, vitamin D tedavisi kullanılmalı, gerekirse paratiroidektomi yapılmalıdır. Folik asit veya vitamin B12 eksikliği saptanırsa tedavi edilmelidir. Folik asit diyalizle

kaybedilir, ancak 60 gram proteinli diyet alan bir hastada bu kayıp kolaylıkla karşılanır. Diyet sorunları olan veya hemoliz sonucu artmış folik asit ihtiyacı varsa hastalara ilave ağızdan folik asit verilebilir. Bu amaçla günde 1 mg folik asit verilmesi yeterlidir. Üremik hastalarda anemi tedavisinde kullanılan diğer yöntemler kan transfüzyonu ve androjen tedavisidir. Aralıklı kan transfüzyonu ile hastaların anemisi düzeltilebilir ancak kan transfüzyonunun allerjik reaksiyonlar, mevcut eritropoezi azaltmak, demir birikimi ve hastalık bulaştırma (hepatit B, hepatit C, AIDS, sifiliz, sıtma) gibi olumsuz etkileri vardır. Sürekli kan transfüzyonunun diğer bir olumsuz etkisi ise renal transplantasyon adayı olan hastalarda immün sistemi etkileyerek ileride yapılacak böbrek nakli ameliyatını olumsuz etkilemesidir. Bu nedenlerle, kan transfüzyonundan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir, hastalara kan transfüzyonu yapmak zorunlu olursa tam kan yerine eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. Hiperpotasemiden kaçınmak amacı ile verilecek kan ürünü mümkün olduğunca taze olmalı ve hemodiyaliz esnasında verilmelidir. Vericiden alınan kan bekletildikçe içerdiği potasyum miktarı artar; sitrat fosfat dekstran ile antikoagüle edilmiş 1 haftalık tam kanda yaklaşık 10 mEq/l, 2 haftalık tam kanda 20 mEq/l ve 3 haftalık tam kanda 30 mEq/l potasyum bulunur.

Hemodiyaliz hastalarında anemi tedavisinde en yaygın kullanılan iki ilaç grubu ESA ve demirdir; bu nedenle ESA ve demir tedavisinin özellikleri, kullanım ilkeleri, dozları ve yan etkileri konusunda biraz daha ayrıntılı bahsedilecektir.

ESA (ERİTROPOEZ UYARAN AJAN)

Günümüzde 3 adet eritropoez uyaran ajan vardır:

- 1.Epoetin alfa (Ülkemizdeki ticari ismi Eprex®)
- 2.Epoetin beta (Ülkemizdeki ticari ismi NeoRecormon®)
- 3.Darbepoetin alfa (Ülkemizdeki ticari ismi Aranesp®).

Epoetin alfa ve beta eritropoezi doğrudan uyarır. Darbepoetin alfa ise eritropoietin reseptörü aracılığı ile eritropoezi uyarır. Kimyasal yapısı nedeni ile darbepoetin alfanın yarılanma ömrü daha uzundur. Epoetin, böbrek yetmezliğine bağlı anemi tedavisinde 1986 yılından beri tüm dünyada, yaygın olarak kullanılmaktadır ve son 20 yılda böbrek yetmezliği tedavisinde sağlanan en önemli gelişmelerden birisi ESA grubu ilaçlardır. Eritropoez uyaran ajanlarla tedavi böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesi ve toleransını artırmıştır ve anemi tedavisi dışında da iştah artışı, kognitif fonksiyonlar ve seksüel fonksiyonlarda düzelme, uzamış kanama zamanını kısaltma ve sol ventrikül hipertrofinde gerileme (kan basıncı kontrolü ile birlikte) gibi olumlu etkileri de vardır. Eritropoez uyaran ajanlarla tedavi ile

hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı azalmıştır; bunun sonucu kan transfüzyonuna ait komplikasyonlar (demir yüklenmesi, viral infeksiyonlar...) ve renal transplantasyon öncesi hastanın immün sisteminin uyarılması önlenmiştir. Eritropoez uyaran ajanlarla tedavide istenen olumlu etkileri sağlamak ve yan etkilerden kaçınmak için gereken ESA kullanım prensipleri Tablo 17'de özetlenmiştir.

Eritropoez uyaran ajanlarla tedaviye başlamadan önce serum ferritin veya serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi (transferrin) düzeyi ölçülerek vücut depo demirinin durumu (yetersiz, normal, fazla) değerlendirilmelidir. İdeal olarak serum ferritin düzeyi $> 100 \mu\text{g/l}$ ve transferrin doygunluk (saturation) derecesi (serum demiri/serum transferrin düzeyi) % 20'den fazla olmalıdır. Olanaklar ölçüsünde, ESA tedavisi süresince ilk 3 ay her ay, daha sonra ise 2-3 ayda bir serum transferrin, demir ve ferritin düzeyi ölçülmelidir.

Tablo 17. Eritropoez uyaran ajan (ESA) kullanım prensipleri

1. Tedaviye başlamak için hastanın hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) değeri hedef değerden düşük olmalıdır
2. Vücut depo demir durumu değerlendirilmeli ve takip edilmelidir
3. Hastada anemiye yol açabilecek diğer hastalıklar değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir
4. Kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır
5. Hastalar diyete uyum konusunda eğitilmelidir
6. ESA uygun dozda kullanılmalıdır
7. Epoetin alfa ve beta cilt altı uygulanmalıdır, Darbepoetin alfa cilt altı ve intravenöz verilebilir
8. Hedef Hb değeri en az 11 gr/dl 'dir, hastada angina pectoris, hipoksi, kalp yetmezliği gibi başka sorunlar varsa hedef Hb değeri artırılabilir, hedef Hb değerinin 13 gr/dl 'nin üstüne çıkarılması için kanıt yoktur
9. Hastalar yakın izlenmeli ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda ESA direncine yol açan hastalıklar (Tablo 18) araştırılmalı ve tedavi edilmelidir
10. Olası yan etkiler bilinmeli ve hastalar yakından takip edilmelidir (Tablo 19)

Eritropoez uyaran ajan tedavisinden önce ve tedavi süresince kan basıncı kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. İdeal olarak diyastolik kan basıncı 90 mm Hg 'nin altında tutulmalıdır. Hastalar diyete uyum konusunda da eğitilmelidir; yaşam kalitesinin artması iştah artışına yol açar. Diyette tuz miktarını artıran hastalarda hipertansiyon sorun olmaya başlayabilir. Diyete uyumsuzluk sonucu hiperpotasemi ve hiperfosfatemi ortaya çıkabilir, serum kreatinin ve kan üre azotu (blood urea nitrogen, BUN) düzeylerinde artış izlenebilir.

Eritropoietinin molekül ağırlığı yaklaşık 30.400 dalton olduğu için diyalizlerle kaybedilmez; bu nedenle hemodiyaliz tedavisinin başında, ortasında veya sonunda uygulanabilir. Ancak İV uygulamalarda, AN69 tipi membranların,

EPO kaybına neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Günümüzde tercih edilen yol cilt altı uygulamadır. Cilt altı EPO uygulaması ile aynı etkinlik için gereken doz, İV uygulamaya göre % 10-50 daha azdır. Bu nedenle, diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de maliyet faktörü düşünülerek EPO uygulaması cilt altı olmalıdır. Hastalar cilt altı uygulama konusunda bilgilendirilmelidir, yanlış ve yetersiz bilgilendirme sonucu EPO tedavisini ağızdan kullanan hastalar bile vardır (kişisel gözlem).

Eritropoez uyaran ajanların dozu ve takibi

Başlangıç epoetin alfa ve beta dozu cilt altı, haftada 3 kez, toplam 80-120 Ü/kg/haftadır. Cilt altı epoetin verilen hastalarda haftalık toplam doz ikiye bölünebilir hatta nadiren bir defada da uygulanabilir. Pratik uygulamada başlangıçta epoetin dozu sıklıkla haftada 2-3 kez, cilt altı 4000-5000 ünitedir. İntravenöz epoetin dozu daha yüksek olduğu için intravenöz uygulamadan kaçınılmalıdır. Darbepoetin alfa dozu haftalık epoetin dozunun 1/200'üdür. Örneğin haftada 3 kez 4000 Ü epoetin alfa kullanan bir hastanın haftada bir kez 60 µg (12000/200) darbepoetin alfa kullanması gerekir. Eritropoez uyaran ajanlarla tedavinin başlangıç döneminde 2 haftada bir, idame ESA tedavisine geçildikten sonra 2-4 haftada bir Hb ve Htc düzeyi bakılmalıdır; Hb ve Htc düzeyi için kan hemodiyaliz öncesi alınmalıdır. Tedaviye başladıktan sonraki 2-4 haftalık dönemde Htc % 2'den az yükselirse ESA dozu % 50 arttırılabilir. Herhangi bir 4 haftalık dönemde Htc düzeyi % 8 ve daha fazla yükselirse veya Hb değeri 3 gr/dl ve daha fazla artarsa ESA dozu % 25 azaltılabilir. Hedef Hb/Htc değerine ulaşıldıktan sonra idame doz ESA tedavisine geçilir. İdame tedavide gereken ESA dozu daha düşüktür. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi uygulanan hastalarda idame doz ESA gereksinimi daha azdır. Eritropoez uyaran ajanlarla tedaviye başlamadan önce Hb düzeyi 6 gr/dl'den daha düşük olan hastalarda idame doz ESA gereksinimi daha fazladır. Ülkemizde ESA kullanımı ile ilgili ilkeler Tedavi Yardımına İlişkin Uygulama Tebliği tarafından düzenlenmiştir. 2006 yılı Tedavi Yardımına İlişkin Uygulama Tebliğinin (Sıra No 6) ESA kullanım ilkelerinin (12.7.9) ilgili kısımları aşağıdadır.

Eritropoez uyaran ajanlarla tedavide amaç hiçbir zaman Hb ve Htc düzeylerini normale getirmek değildir; kronik böbrek hastalarında hedef Hb değeri minimum 11 gr/dl'dir. Anemi ile ilişkili kalp veya serebrovasküler sisteme ait belirti ve bulgular varsa hedef Hb düzeyi yükseltilir. Hemogloblin değerinin 13 gr/dl üzerine çıkarılmasının yararı konusunda bir kanıt yoktur. Hemogloblin değeri yükseldikçe ESA ile ilişkili yan etkiler artabilir. Amerika Birleşik Devletlerinde FDA (Food Drug Administration, Gıda İlaç Dairesi) hedef Hb değerinin 12 gr/dl'yi geçmemesini önermektedir.

Eritropoez uyaran ajan tedavisinin etkinliğini potansiyel olarak artırabilen ve ESA dozunun azaltılmasına olanak sağlayan bazı yöntemler vardır; androjen steroidler, interlökin-3, carnitene, vitamin C, egzersiz ve yeterli diyaliz. Yeterli diyaliz dışındaki yöntemler konusunda henüz bir görüş birliği yoktur. Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, Amerika Birleşik Devletleri) 2006 yılında yayınlanmış olan anemi kılavuzuna göre carnitene ve vitamin C önerilmesi için yeterli kanıt yoktur. Androjenler ESAlarla birlikte kullanılmamaktadır.

12.7.9. Eritropoietin Alfa-Beta ve Darbepoetin Kullanım İlkeleri

Eritropoietin alfa-beta ve darbepoetin içeren ilaçların kronik böbrek yetmezliği tedavisi gören hastalara kullanımı ve reçeteye yazımı aşağıda belirtilen esaslara göre yapılacaktır

Eritropoietin alfa-beta ve darbepoetin ile tedaviye başlamadan önce; hastanın ferritin ve/veya transferrin saturasyonu (TSAT) değerlerine bakılacaktır. Bu değerler TSAT < %20 ve/veya ferritin <100 µg/L ise hastaya öncelikle oral veya intravenöz demir tedavisine başlanacaktır. TSAT ≥ %20 ve/veya ferritin ≥100 µg/L olduğunda hemoglobin değeri 10 (on) gr/dl altında ise eritropoietin alfa-beta ve darbepoetin tedavisine başlanabilir. Hedef hemoglobin değeri 11-12 gr/dl arasındır. Hemoglobin değeri 11 (onbir) gr/dl'ye ulaşmaya kadar başlangıç dozunda eritropoietin alfa-beta ve darbepoetin ile tedaviye devam edilecek ve Hb seviyesini 11-12 gr/dl arasında tutabilmek için idame dozda tedaviye devam edilecektir. Hb seviyesi 12 (oniki) gr/dl'yi aşınca tedavi kesilecektir. Hasta Hb seviyesi için takibe alınacak ve Hb seviyesi 11-12 gr/dl'nin arasına gelince hastaya idame dozda tedaviye tekrar başlanabilecektir. İdame tedavi sırasında ve/veya tedaviye yeniden başlandığında TSAT >%20 ve/veya ferritin >100 µg/L olacaktır. Bu değerlere 3 ayda bir bakılacak ve tetkik sonuç belgesi reçeteye eklenecektir.

Eritropoietin alfa-beta ile tedaviye başlangıç dozu 50-150 IU/kg/hafta ve idame dozu 25-75 IU/kg/haftadır. Darbepoetin ile tedaviye başlama dozu 0.25-0.75 mcg/kg/hafta ve idame dozu 0.13-0.35 mcg/kg/haftadır.

Yeterli demir deposu bulunan, yeterli ESA dozu (150 Ü/kg/hafta veya daha fazla) ile 12 haftada Hb değeri en az 2 gr/dl veya Htc düzeyi % 6 artış göstermeyen hastalarda ESA direncinden söz edilebilir. Avrupa Anemi Kılavuzunda Epoetin 300 IU/kg/hafta (~20.000 IU/hafta) veya Darbepoetin (1.5 µg/kg/hafta (~100 µg/hafta) ile hedef Hb/Htc değerine ulaşamaması veya hedefi idame etmek için bu doza gereksinim duyulması tedaviye direnç olarak tanımlanmıştır. Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, Amerika Birleşik Devletleri) 2006 yılında yayınlanmış olan anemi

kılavuzuna göre **500 IU/kg/hafta Epoetin dozuna eşdeğer ESA verilmesine rağmen Hb 11 gr/dl üzerine çıkarılamazsa tedaviye yetersiz yanıtta bahsedilir.** Bu durumda ESA direncine yol açan hastalıklar araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (Tablo 18).

Eritropoez uyaran ajanlarla tedavide en sık iki başarısızlık nedeni uygunsuz ve yetersiz dozda ESA kullanımı ile demir eksikliğidir. Tedavinin başlangıç döneminde hastaların demir depoları normal olabilir ancak ESA tedavisi demir tüketimini artıracığı için demir eksikliğine yol açabilir, bu nedenle hastaların depo demir durumu yakından izlenmelidir. Alüminyum birikimi heme sentezini ve demir transportunu bozar, mikrositer anemiye yol açar, öte yandan ESA direncine de yol açabilir, bu nedenle alüminyum birikimi önlenmeli ve tedavi edilmelidir.

Tablo 18. Eritropoez uyaran ajanlarla tedavide dirence veya başarısızlığa yol açan nedenler

-
- 1.Yetersiz doz
 - 2.Demir eksikliği
 - 3.Alüminyum birikimi
 - 4.Kan kaybı
 - 5.Eritrosit yaşam süresinde kısalma
 - 6.Hemoliz
 - 7.Inflamasyon veya infeksiyon
 - 8.Hiperparatiroidi
 - 9.Hemoglobinopati
 - 10.Nakil sonrası reddedilmiş böbrek (failed renal allograft)
 - 11.Diğer nedenler: kansere bağlı kemik iliği tutulumu, amiloidoza bağlı kemik iliği tutulumu, diyalizde formaldehit kalıntıları, folik asit eksikliği, vitamin B12 eksikliği, gebelik, hipotiroidi, ACEI, ARB...
-

Yan Etkiler

Eritropoez uyaran ajanlarla tedavi yukarıda bahsedilen olumlu etkilerinin yanısıra istenmeyen bazı yan etkilere de yol açabilir (Tablo 19). Bu yan etkilerin çoğu yakın takip ve gerekli müdahalelerle azaltılabilir, şiddeti hafifletilebilir.

Eritropoez uyaran ajanlarla tedavide hastaların yaklaşık % 30-40'ında, genellikle tedavinin ilk dönemlerinde hipertansiyon ortaya çıkabilir veya hipertansiyonun şiddeti artar ancak hastaların çoğunda uygun antihipertansif tedavi ve sıvı çekilmesi ile hipertansiyon kolaylıkla kontrol altına alınır.

Eritropoez uyaran ajanlarla tedavi, anemiyi düzelterek daha önce mevcut olan sol ventrikül hipertrofisini kısmen geriletir ancak kan basıncı kontrol

edilemez ise sol ventrikül hipertrofinine yol açabilir. Bu nedenle ESA kullanan hastalarda kan basıncının kontrolü hayati derecede önemlidir.

1998 yılında dikkat çeken bir sorun olan saf eritrosit aplazisi formül içeriğinin değiştirilmesi (polysorbate 80 ve kaplanmamış kapakların [stopper] yerine artık fluoro-resin kaplanmış kapaklar kullanılmaktadır) ile 2004 yılından itibaren giderek azalmıştır.

Tablo 19. Eritropoez uyaran ajanlarla tedavinin yan etkileri

-
- 1.Hipertansiyon
 - 2.Demir yetersizliği
 - 3.Bayılma?
 - 4.Tromboembolik olaylar?
 - 5.Diyalizer klirensinde azalma
 - 6.Hiperpotasemi ve hiperfosfatemi
 - 7.Miyalji ve influenza benzeri semptomlar?
 - 8.Cilt altı injeksiyon yerinde arı sokması gibi ağrı
 - 9.Pure red cell aplasia (Saf eritrosit aplazisi)
-

Eritropoez uyaran ajanlarla tedavi, demir tüketimini artırdığı için demir yetersizliğine yol açabilir. Bu nedenle, herhangi bir kontrendikasyon yoksa ESA tedavisi kullanan tüm hastalara rutin olarak ve sürekli her gün ağızdan demir tedavisi verilmelidir.

DEMİR TEDAVİSİ

Demir tedavisi oral veya parenteral uygulanabilir. Tüm hemodiyaliz hastalarında aralıklı olarak vücut depo demiri değerlendirilmelidir. Pratikte serum demir, transferrin ve ferritin düzeyi ölçülür. Toplam vücut depo demirinin 800-1200 mg ve Hemoglobindeki toplam demirin 2500 mg olduğu akılda tutulmalıdır.

1.Serum demir ve transferrin düzeyi: Normal serum demiri 60-190 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi (transferrin) 250-450 µg/dl ve normal doyumluk derecesi (serum demir/serum transferrin oranı) yüzde olarak % 20-45'tir. Serum demir ve demir bağlama kapasitesi ölçülerek doyumluk derecesi % olarak hesaplanır. Doyumluk derecesi % 15-20 arasında ise göreceli demir eksikliği, % 15'ten az ise mutlak demir eksikliği kabul edilir.

2.Serum ferritin düzeyi: Serum ferritin düzeyi, demir deposunun azlığı veya fazlalığını yansıtan bir parametredir. Ferritinin bir akut faz reaktanı olması, herhangi bir ateş, infeksiyon veya inflamasyon esnasında nonspesifik olarak

artması pratikte bir takım yanlıgılara neden olabilir. Serum ferritin düzeyine bakarak hastalar aşağıdaki şekilde değerlendirilebilir;

A.> 1000 $\mu\text{g/litre}$: Demir fazlalığı

B.400-1000 $\mu\text{g/litre}$: Depo demiri yeterli

C.150-400 $\mu\text{g/litre}$: Hb 8 gr/dl'den küçük ise demir yetersizliği olabilir

D.100-150 $\mu\text{g/litre}$: ESA tedavisi alan hastalarda depo demiri sınırda

E.<100 $\mu\text{g/litre}$: ESA tedavisi alan hastalarda depo demiri yetersiz

Demir eksikliği saptanan hastalarda ESA tedavisine başlamadan önce 1 ay süre ile demir tedavisi verilmelidir. Hemodiyaliz hastalarının vücut depo demiri yakından takip edilmeli, herhangi bir kontrendikasyon yoksa (serum ferritin düzeyi > 500 $\mu\text{g/litre}$ olmadıkça) düzenli demir tedavisi verilir. Hemodiyaliz hastalarında demir kaybı fazladır. Her diyalizde 20 ml'ye kadar kan kaybedilebilir. Hematokriti % 30 olan bir hastada 20 ml kan ile yaklaşık 6 ml eritrosit ve 6 mg demir kaybedilir (1 ml eritrosit kaybı yaklaşık 1 mg demir kaybına eşdeğerdir). Toplam vücut depo demirinin kadınlarda yaklaşık 800 ve erkeklerde 1200 mg olduğu hatırlanırsa, haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi uygulanan bir hasta bir yıl içinde vücut depo demirinin önemli miktarını tüketebilir.

Demir hastalara ağızdan veya parenteral verilebilir. Ağızdan demir ferrous sulfate, ferrous fumarate ve ferrous gluconate şeklinde verilebilir. Ferrous sulfate, ferrous fumarate ve ferrous gluconate sırasıyla % 20, % 33 ve % 12 elementer demir içerir. Günde 100-150 mg elementer demir genellikle yeterlidir. İdeal olarak, demir preparatı herhangi bir öğünden en az 2 saat önce veya sonra, aç karnına alınmalıdır. Demir tedavisinin başlıca yan etkileri bulantı, dispepsi, karın krampları ve kabızlıktır; bu gastrointestinal yakınmalar, aç karnına alınınca daha fazladır ve tedaviye uyumsuzluğa neden olabilir. Gastrointestinal yakınmaları azaltmak veya önlemek amacı ile günlük toplam doz küçük-sık dozlara bölünebilir, demir preparatı tok karnına alınabilir veya kullanılan demir preparatı değiştirilebilir. Diğer bir yöntem de oral demir preparatını gece yatarken vermektir. Demir preparatına bağlı kabızlığı önlemek için sorbitol (% 70'lik, 12-24 saatte bir 30 ml) kullanılabilir. Son yıllarda geliştirilen yavaş salınımlı demir preparatları ve polisakkarit-demir kompleksleri ile tolerans daha iyidir ancak bu preparatlar diğer oral preparatlardan daha pahalıdır. Oral demir

tedavisini tolere edemeyen veya oral tedaviye rağmen demir yetersizliği düzeltilemeyen hastalarda parenteral demir tedavisi planlanmalıdır.

Parenteral demir intramüsküler (kas içine) veya İV verilebilir, günümüzde İV yol tercih edilmektedir. Ülkemizde hem intramüsküler hem de parenteral uygulanabilecek demir preparatları da mevcuttur. Parenteral demir tedavisinin avantajları hasta uyum problemini ortadan kaldırması, gastrointestinal yan etkisinin olmaması ve demir depolarının dolması ile birlikte EPO ihtiyacını azaltmasıdır.

Demir ihtiyacının hesaplanmasında hastanın Hb düzeyi ve depo demiri göz önünde tutulur. Hemogloblin değerini 1 gr/dl yükseltmek için gerekli olan elementer demir miktarı 2-2.5 mg/kg'dır. Toplam doz hesaplanırken, vücut depo demiri için de en az 500 mg eklenmelidir. İntravenöz demir tedavisi takibinde serum demir düzeyi, serum demir bağlama kapasitesi, doyumluk derecesi veya serum ferritin düzeyi kullanılır.

Demir dekstran, demir saccharate ve demir gluconate, İV olarak verilebilir. İntravenöz demir preparatlarının dozu ve sıklığı konusunda mutlak bir görüş birliği yoktur ancak bu ilaçların kullanımı konusunda yeterli deneyim sağlanmıştır. Bu bölümde ülkemizde mevcut olan İV demir dekstran (Cosmofer®) ve demir saccharate (Venofer®) uygulaması ile ilgili genel prensiplerden bahsedilecektir. İntravenöz kullanılacak diğer bir ilaç olan demir glukonat (Ferrlecit®) ülkemizde mevcut değildir.

İntravenöz demir dekstran: İntravenöz demir dekstran tedavisinin en önemli ve korkulan yan etkisi anafilaksidir. Anafilaksi riski demir dekstran kullanımını sınırlandırmıştır. Anafilaksi riskini azaltmak amacı ile yeni bir demir dekstran molekülü olan düşük molekül ağırlıklı Cosmofer® geliştirilmiştir. Bu bölümde sadece Cosmofer®'den bahsedilecektir.

İntravenöz demir dekstran tedavisinin başlıca yan etkileri;

1. Anafilaktik reaksiyon: Demir dekstran uygulaması sırasında İV epinefrin başta olmak üzere anafilaksi tedavisinde gerekebilecek tedavi yöntemleri hastanın yanında hazır bulundurulmalıdır.

2. Hipotansif reaksiyonlar: Doz ile ilişkilidir.

3. Gecikmiş reaksiyonlar: Genellikle 4-48 saatte başlayıp, 3-7 gün sürer. Lenfadenopati, miyalji, artralji, ateş ve baş ağrısına yol açabilir.

Anafilaksi riskini azaltmak amacı hastaya önce test dozu uygulanmalıdır. Test dozunda 0.5 ml Cosmofer® (25 mg demir içerir) kullanılır. Hastalar uygulama sırasında ve uygulamayı takiben 1 saat gözlem altında tutulmalıdır. Cosmofer® % 0.9'luk NaCl içinde verilebilir. Test dozundan sonra haftada 2-3 kez 100-200 mg demire karşılık gelen doz hastaya verilebilir. Hipotansiyon riskini azaltmak için yavaş infüzyon şeklinde verilebilir. Tedavi süresi hesaplanan toplam demir dozuna göre planlanır.

Intravenöz demir saccharate: Ülkemizde mevcuttur (Venofer®). Intravenöz demir saccharate ilk dozda 25-50 mg, ikinci dozda 100 mg ve takibeden dozlarda 100-200 mg verilir; uygulama sıklığı genellikle haftada iki kezdir. Demir saccharate, hemodiyaliz seansı sonunda ven içine yavaş olarak dakikada 1 ml (100 mg/5 ml'lik ampul) veya 100 ml % 0.9'luk NaCl içinde 15-30 dakikada verilebilir. Tedavi süresi hesaplanan toplam demir dozuna göre planlanır.

Intravenöz demir saccharate tedavisinin yan etkisi oldukça azdır; nadiren anafilaksi ve hipotansiyon gelişebilir.

Son yıllarda üzerinde tartışılan konulardan birisi hemodiyaliz hastalarına sürekli ve daha düşük dozda intravenöz demir verilmesidir. Ağızdan demir tedavisini tolere edemeyen veya tedaviye uyumsuz hastalarda düşük doz intravenöz tedavisi bir alternatif olabilir. Bu uygulama ile demir depolarının sürekliliği ve daha düşük doz ESA tedavisi hedeflenmektedir. Öte yandan fazla demirin hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Ferritinin bir akut faz reaktanı olması, demir ile mortalite arasında ilişki saptayamayan çalışmaların varlığı konuyu daha karmaşık hale getirmektedir. Düşük doz intravenöz demir tedavisinin dozu ve sıklığı konusunda bir görüş birliği yoktur. Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, Amerika Birleşik Devletleri) 2006 yılında yayınlanmış olan anemi kılavuzuna göre demir tedavisinin hedefleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Hedef demir parametreleri

Hasta grubu	Hedef değerler	
	Ferritin (µg/litre)	Transferrin doygunluk derecesi
Hemodiyaliz	200	% 20
Periton diyalizi	100	% 20
Diyalize girmeyen kronik böbrek hastası	100	% 20

Bu kılavuza göre eğer hastanın serum ferritin düzeyi >500 $\mu\text{g/litre}$ ise intravenöz demir vermek için yeterli kanıt yoktur. Ancak serum ferritin düzeyi >500 $\mu\text{g/litre}$ olan hastalarda intravenöz demir kullanımı için ESA tedavisine yanıt, Hb düzeyi, transferrin doygunluk derecesi ve hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir.

Bilinçsiz ve yanlış İV demir tedavisinin iyi bilinen diğer bir yan etkisi ise hemosiderozistir.

KAYNAKLAR

1. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogelee P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology* 1994; 14: 205-218.
2. Maschio G. Protecting the residual renal function: How do ACE inhibitors and calcium antagonists compare. *Nephron* 1994; 67: 257-262.
3. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-423.
4. Akpolat T, Utaş C. Hematolojik sorunlar ve eritropoietin kullanımı. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T, Utaş C (eds). Erciyes, Kayseri 1997: 154-167.
5. Akpolat T, Başkol M. Üremik kemik hastalığı. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T, Utaş C (eds). Erciyes, Kayseri 1997: 168-186.
6. Kopple JD. Nutritional and nondialytic management. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, Glasscock RJ (ed), Mosby-Year Book, St. Louis 1993: 297-306.
7. Remuzzi G, Rossi EC. Hematologic consequences of renal failure. *The Kidney*. Brenner BM (ed). 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 2170-2187.
8. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy. *The Kidney*. Brenner BM (ed). 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 2187-2274.
9. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları.
10. Adamson JW, Eschbach JW. Erythropoietin for end-stage renal disease. *NEJM* 1998; 339: 625-627.
11. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Suppl 3).
12. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1).
13. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3).
14. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 3).
15. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1571-5.
16. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE.htm>
17. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N ve ark. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *NEJM* 2006; 355: 2071-2084.
18. Singh AK, Szczech L, Tang KL ve ark. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *NEJM* 2006; 355: 2085-2098.
19. Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of Anemia — Payoffs and Problems. *NEJM* 2006; 2144-2146.
20. <http://www.ndt-educational.org/guidelines.asp>

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

DİYALİZ HAKKINDA GENEL BİLGİLER, HEMODİYALİZ

Tekin AKPOLAT, Cengiz UTAŞ

DİYALİZ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılır.

DeneySEL olarak ilk hemodiyaliz uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. İnsanda ilk hemodiyaliz uygulaması ise 1944 yılında Hollandalı bir hekim olan Kolff tarafından yapılmıştır. Bu uygulamada yarı geçirgen membran olarak sellülöz asetat membran ve antikoagülan olarak heparin kullanılmıştır. İlk periton diyalizi uygulaması ise 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir.

Otuz-kırk yıl önce, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar günler-haftalar içinde kaybedilirdi. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda önce yaşam süresini uzatmış, daha sonra yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır. Kronik böbrek yetmezliği medikal tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesi ile vasküler girişim yolu yaratmada sağlanan başarılar da bu hastalarda yaşam süresi ve kalitesinin artmasına katkıda bulunmuştur.

FİZYOLOJİK PRENSİPLER

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır (Şekil 1 ve 2).

Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Difüzyonu etkileyen başlıca parametreler;

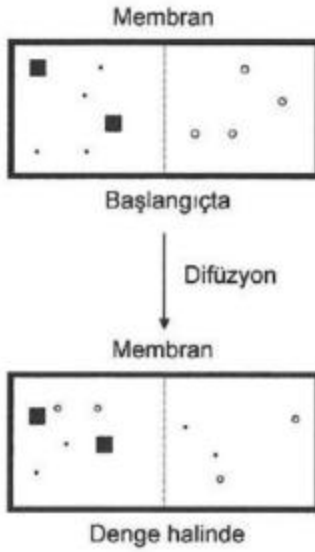
- 1.Membranın her iki yanındaki konsantrasyon farkı
- 2.Solütün molekül ağırlığı ve hızı
- 3.Membran direncidir.

Membranın bir yanında hastanın kanı, diğer yanında ise diyalizat bulunur. Diyalizatta üre, kreatinin gibi artık ürünler bulunmaz, böylece üre ve kreatinin difüzyonu en etkin şekilde gerçekleşir. Hemodiyaliz için kullanılan diyalizatta potasyum konsantrasyonu 2.0 mEq/L ise, plazma potasyum konsantrasyonu 6.0 mEq/L olan bir hastadan diyalizata doğru potasyum transferi olur. Periton diyalizinde, standart diyalizatta potasyum bulunmaz; böylece potasyum difüzyonu en etkin şekilde gerçekleşir. Hemodiyalizde difüzyonun etkinliğini artırmak için zıt akımlar prensibi uygulanır, yani hastanın kan akımı ile diyalizat akımı ters yönlüdür.

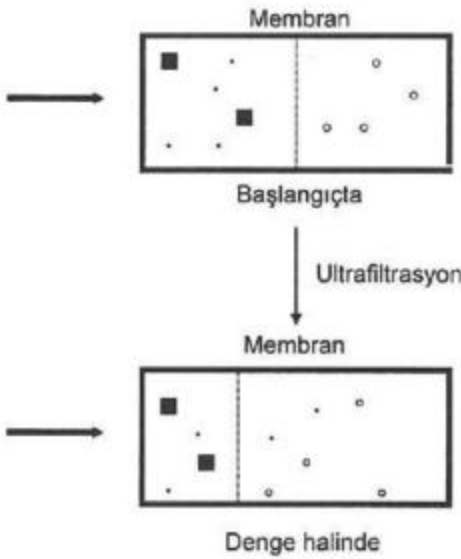
Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden (konveksiyon), ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur. Ultrafiltrasyona yol açan basınç hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizinde (Continuous ambulatory peritoneal dialysis, SAPD) farklıdır. Hemodiyalizde ultrafiltrasyona yol açan basınç hidrostatik basınç, SAPD'de ise ozmotik basınçtır. SAPD tedavisinde kullanılan diyalizatın glukoz konsantrasyonu değiştirilerek gerekli ozmotik basınç sağlanır. SAPD tedavisinde, hastanın pozisyonuna bağlı olarak değişen hidrostatik basıncın (otururken en fazla, yatarken en az) da ultrafiltrasyona katkısı vardır.

Diyaliz iki membran aracılığı ile uygulanabilir:

- 1.Sentetik bir membran aracılığı ile hemodiyaliz



Şekil 1. Difüzyon: Küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın iki yanına da geçebilir



Şekil 2. Ultrafiltrasyon: Küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın iki yanına da geçebilir, ancak basıncın etkisi ile denge halinde geçiş tek taraflı

2.Periton aracılığı ile periton diyalizi: Periton membranı kapiller endotel, bazal membran, gevşek destek dokusu ve mezotel hücrelerinden oluşur ve bu membranın yüzeyi erişkinde yaklaşık 2.2 m²'dir. Peritonun kan akımının 70-110 ml/dakika olması ve kan basıncı düşüncü kan akımının korunması peritonun diyaliz için uygun bir membran olmasını sağlar. Diyalizat ısısının peritona verilmeden önce vücut ısısına getirilmesi periton diyalizinin üre klirensini yaklaşık % 35 artırır. Akut peritonitte de su ve solüt geçirgenliği artar.

Diyaliz tedavisi akut veya kronik olarak uygulanabilir. Akut diyalizde hemodiyaliz, periton diyalizi veya yavaş-sürekli yöntemler uygulanabilir. Kronik diyaliz tedavisinde ise hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanabilir.

AKUT DİYALİZ ENDİKASYONLARI

Akut diyaliz tedavisi, bazı hastalarda hayat kurtarıcıdır. Akut diyaliz tedavisi uygulanması gereken başlıca klinik durumlar aşağıda özetlenmiştir;

1.Akut böbrek yetmezliği: Ayrıntılı bilgi için ilgili konuya (Konu 12A) bakınız.

2.Kronik böbrek yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10-15 ml/dakikanın altına inince kronik diyaliz tedavisine başlanabilir, her hasta kendi koşullarında değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değerlere düşmeden çeşitli nedenlerle hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefalopati, üremik akciğer, kanama, bulantı, kusma...) gelişebilir. Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarlar.

3.Hiperpotasemi

4.Metabolik asidoz

5.Hiperkalsemi

6.Hipervolemi

7.Hiperürisemi

8.Hiperfosfatemi

9.Metabolik alkaloz

10.Hiponatremi

11.Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmeler.

DİYALİZ TEDAVİSİNİN KONTRENDİKASYONU

Diyaliz tedavisinin mutlak bir kontrendikasyonu yoktur. Böbrek yetmezliğine eşlik eden bazı hastalıkların varlığında göreceli (relative, rölatif) bir kontrendikasyon vardır (Tablo 1). Bu hastalıkların ortak noktası kronik ve tedavisi olmayan hastalıklar olmasıdır. Bu hastalarda, diyaliz tedavisi ile gerek yaşam süresi, gerekse yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler izlenmemiştir. İlerlemiş kansere istisnai tek hastalık multipl miyelomdur; multipl miyelomada hastalık ilerlemiş olsa bile diyaliz tedavisi uygulanmalıdır. Diyaliz tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda yasal ve etik sorunlar da söz konusu olabilir.

Tablo 1. Böbrek yetmezliğine eşlik eden, diyaliz tedavisinin rölatif kontrendike olduğu hastalıklar

Alzheimer hastalığı
Multi-infarkt demans
Hepatorenal sendrom
Ensefalopati ile birlikte ilerlemiş siroz
İlerlemiş kanser

Diyaliz tedavisinin medikal yönleri yanında sosyal ve ekonomik boyutları da vardır; diyaliz tedavisi gerek hasta gerekse hasta yakınlarının sosyal hayatlarını etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde bir diyaliz hastasının yıllık maliyeti yaklaşık 65.000 dolar civarındadır. Diyaliz tedavisinde hedef hastanın yaşamasının sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır. Diyaliz tedavisi ile 5 yıllık hasta yaşamı yaklaşık % 34'tür.

HEMODİYALİZ

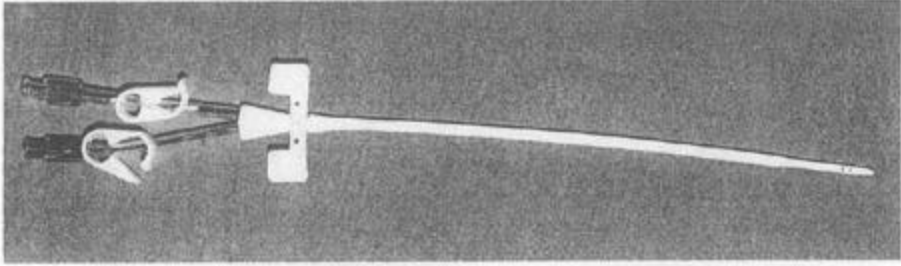
Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200-600 ml) ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılırlar.

Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu sağlanmalıdır. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde kullanılan en

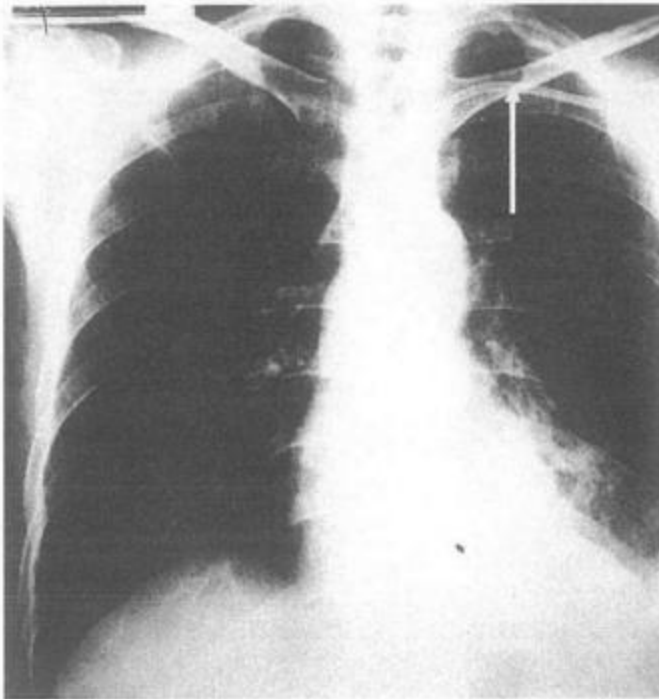
yaygın yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklavyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir (Şekil 3-6). Scribner şantı artık kullanılmamaktadır (Şekil 7). Kalıcı vasküler giriş yolları başlıca iki tanedir;

1.Arteriyovenöz greft (Şekil 8)

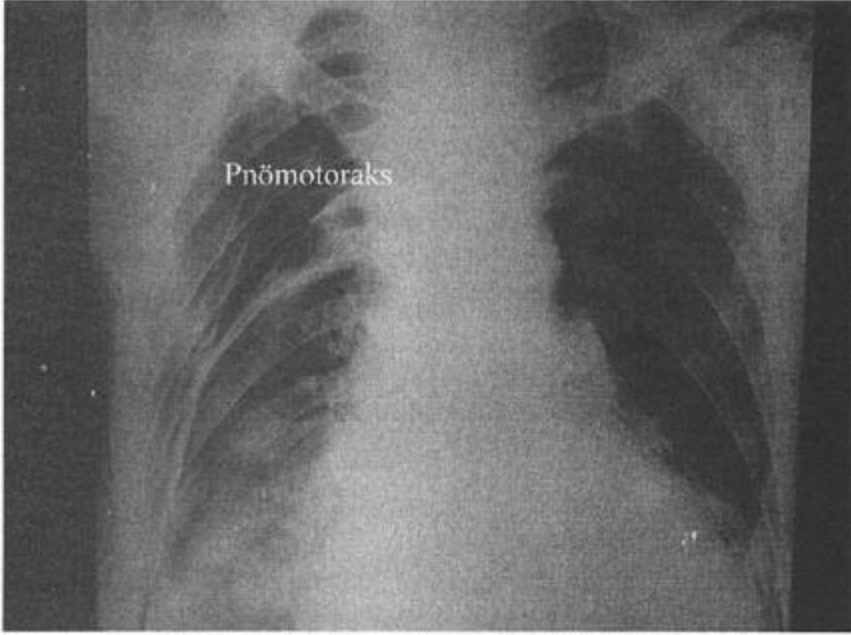
2.Arteriyovenöz fistül (Şekil 9): Arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak önkol ve kol kullanılır. Açılan fistülün olgunlaşıp kullanılabilir hale gelmesi için ortalama 2-3 hafta beklemek gerekir.



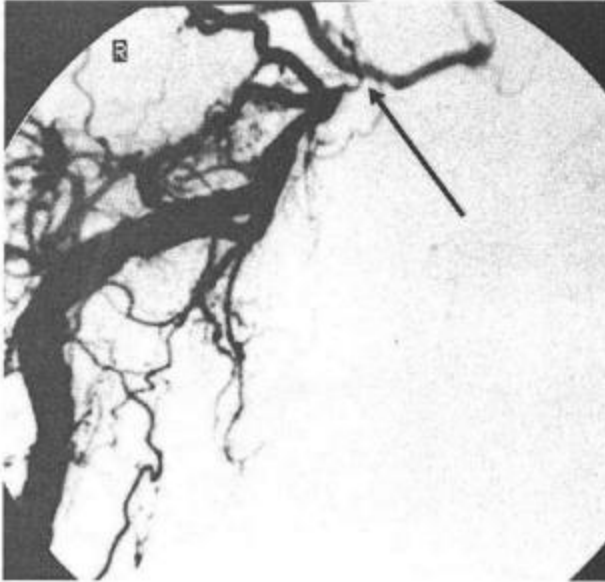
Şekil 3. Çift lümenli hemodiyaliz kateteri



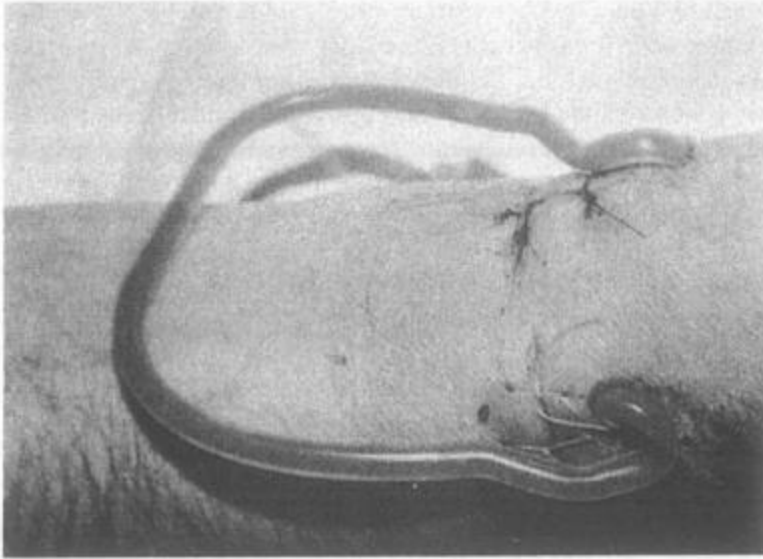
Şekil 4. Sol bazalde infiltrasyon ve sol subklavyen vene takılmış kateter (Arka-ön akciğer grafisi)



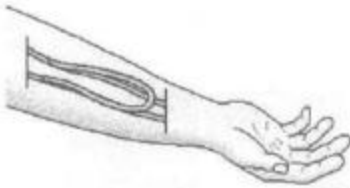
Şekil 5. Subklavyen ven kateterizasyonuna bağlı pnömotoraks ve tedavi amacı ile takılmış göğüs tüpü (Arka-ön akciğer grafisi)



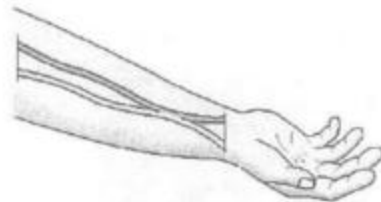
Şekil 6. Subklavyen vene kateter takılmasını takiben gelişen darlık ve kollateraller (Anjiyografi)



Şekil 7. Scribner şanti. Ülkemizde artık kullanılmamaktadır, Kırgızistan'dan gelen bir hastamıza takılmıştı.



Şekil 8. Arteriyovenöz greft



Şekil 9. Arteriyovenöz fistül

Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmaması için sistem içindeki kanın antikoagüle edilmesi gerekebilir. Antikoagülasyon hasta için risk taşıyorsa sistem serum fizyolojik ile sık yıkanarak diyaliz yapılabilir.

Diyaliz membranının (diyalizer) bir yüzünde hastanın kanı diğer yüzünde ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini artırmak

amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Membranlar hollow fiber (içi boş kapillerler) veya parallel plate (paralel tabakalar) yapısında olabilirler (Şekil 10-11). Membranların kimyasal içeriği sellülöz, substituted sellülöz, sentetik sellülöz veya sentetik olabilir. Sellülöz membranlar en ucuz membranlardır; ancak diyaliz işlemi esnasındaki bazı yan etkilerden ve diyaliz amiloidozundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Sentetik membranlar daha etkin diyaliz yapılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle günümüzde sentetik membranların kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Her diyaliz seansında ayrı diyalizer kullanılmaktadır, aynı diyalizer ile ikinci bir diyaliz yapılmamaktadır. Ancak yeniden kullanım (reuse) uygulaması ile bir diyalizerle birden fazla diyaliz yapmak olanağı vardır.

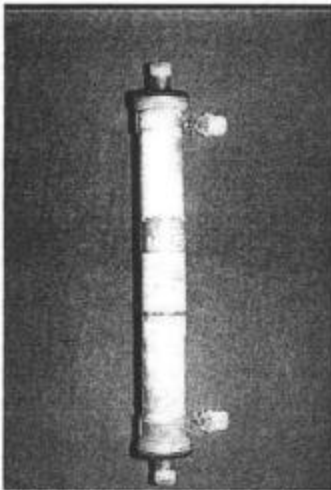
Hemodiyaliz makinesinin çeşitli fonksiyonları vardır;

1.Kan pompası: Diyalizere yeterli ve dengeli kan akımı gelmesini sağlar

2.Diyalizat hazırlanması: Su sisteminden gelen su (bir diyaliz işlemi esnasında yaklaşık 150-200 litre su harcanır) ile konsantre diyalizati uygun oranlarda karıştırır

3.Monitörler aracılığı ile sistemin değişik kısımlarında basınç, konduktivite ve ısıyı ölçer, hava detektörü aracılığı ile sisteme kaçmış havayı saptar

4.Heparin pompası, bikarbonatlı diyaliz, sodyum ayarlaması, ultrafiltrasyon kontrolü ve tek iğne ile diyaliz gibi seçenekler sunar



Şekil 10. Hollow-fiber diyalizer



Şekil 11. Paralel tabaka diyalizer

Diyaliz esnasında kullanılan suyun steril olması zorunlu değildir, ancak saflaştırılmış su olması gereklidir. Hasta kanı ile temasa geçen, hazırlanmış diyalizatta bakteri sayısı mililitrede 2000 koloniden az olmalıdır. Diyalizatlar içerdikleri tampon maddeye göre ikiye ayrılırlar; asetat ve bikarbonat. Hemodiyaliz işlemi esnasındaki hipotansiyondan sorumlu tutulan faktörlerden birisi asetatdır. Bikarbonat diyalizi daha fizyolojiktir. Günümüzde bikarbonat diyalizi tercih edilmektedir. Bikarbonatlı diyalizatın içeriği Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bikarbonatlı diyaliz solüsyonu (mEq/litre)

Na	135-145
K	0-4
Ca	2.5-3.5
Cl	98-124
Mg	0.5-0.75
Asetat/asetik asit	2-4
Bikarbonat	30-40*
Dekstroz	11
pH	7.1-7.3
pCO ₂ (mm Hg)	40-110

* Metabolik alkalozda azaltılmalıdır

Hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanır. Yetersiz diyaliz bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir nedendir. Hemodiyaliz tedavisi uygun cihaz ve ekipmanla evde veya hastanede yatak başında da yapılabilir.

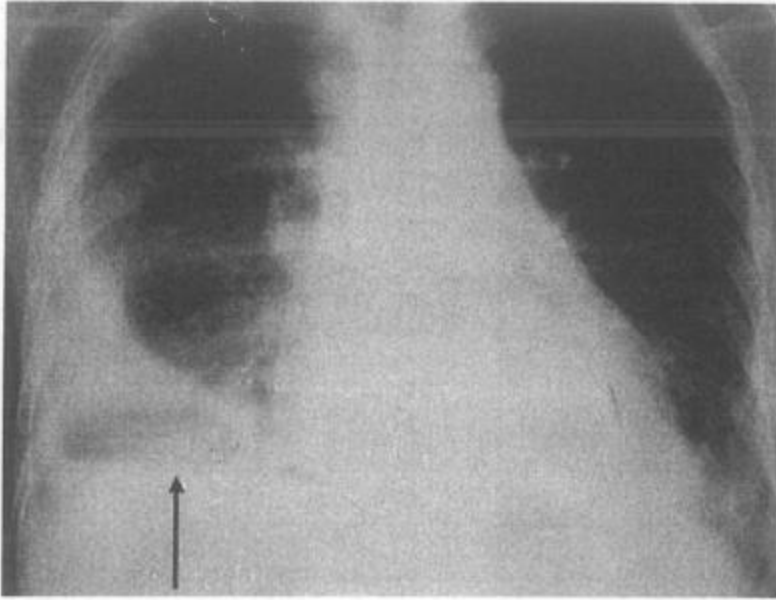
Hemodiyaliz esnasında hastalarda çeşitli komplikasyonlar gelişebilir;

- 1.Hipotansiyon
- 2.Kas krampları
- 3.Bulantı ve kusma
- 4.Baş ağrısı
- 5.Göğüs ve sırt ağrısı
- 6.Kaşıntı

7. Ateş ve titreme
8. Disequilibrium (dengesizlik) sendromu
9. İlk kullanım (first use) sendromu
10. Anafilaksi
11. Aritmi
12. Kardiak tamponad
13. İntrakraniyal kanama
14. Bayılma
15. Hemoliz
16. Hava embolisi
17. Nötropeni ve kompleman aktivasyonu
18. Hipoksi
19. İlaçların vücuttan uzaklaştırılması

AKUT DİYALİZDE TEDAVİ SEÇİMİ

Günümüzde, akut diyaliz tedavisinde tercih edilen diyaliz yöntemi hemodiyalizdir. Hemodiyaliz, plazma sıvı ve solüt kompozisyonunu periton diyalizinden 4-8 kat daha hızlı düzeltir. Bu durum hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda problem yaratabilir. Günümüzde akut periton diyalizi sadece hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda uygulanabilir (Şekil 12). Akut diyaliz tedavisinde alternatiflerden birisi de yavaş-sürekli yöntemlerdir; böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda sorun üre, kreatinin gibi artık ürünlerden ziyade sıvı birikimi olabilir. Hastalar parenteral beslenme, antibiyotik uygulaması, kan transfüzyonu gibi nedenlerle günde 3-5 litre sıvı alabilirler ve bu hastalarda bir hemodiyaliz seansı esnasında 3-5 litre sıvının uzaklaştırılması sorun yaratabilir.



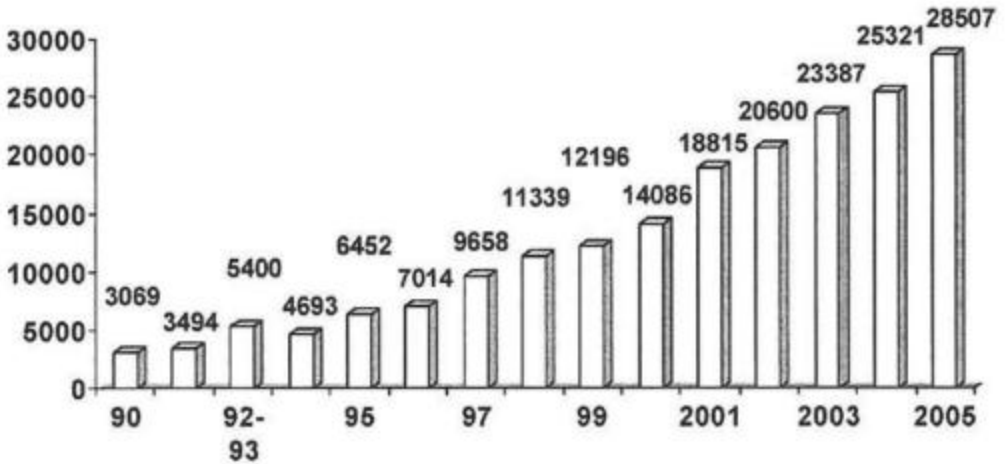
Şekil 12. Sağ bazalde plevral kalınlaşma ve sol bazalde infiltrasyon (Arka-ön akciğer grafisi). Akut periton diyalizi uygulamasına bağlı sağ diafram altında hava-sıvı seviyesi. Karın içi organ perforasyonunda da diafram altında hava-sıvı seviyesi izlenebilir.

KRONİK DİYALİZDE TEDAVİ SEÇİMİ

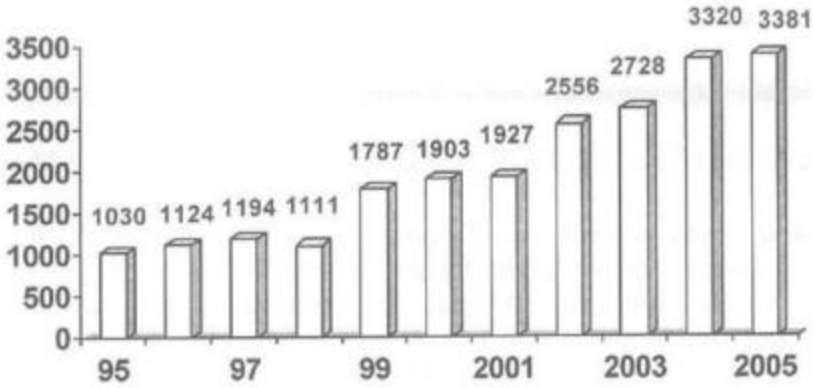
Hastanın tıbbi, demografik ve psikososyal durumu göz önünde bulundurularak kronik diyaliz tedavisi planlanır. Diyaliz tedavisi uygulanan hastalar içinde SAPD tedavisi uygulanan hasta oranı ülkelere göre değişmektedir (Tablo 3). Günümüzde daha yaygın olarak uygulanan kronik diyaliz yöntemi hemodiyaliz tedavisidir. Türk Nefroloji Derneği 2005 yılı verilerine göre ülkemizde yaklaşık 28.500 hemodiyaliz ve 3.500 düzenli periton diyalizi hastası mevcuttur, yani düzenli periton diyalizi uygulanan hasta oranı yaklaşık % 12'dir (Şekil 13-14).

Tablo 3. Değişik ülkelerde diyaliz hastaları içinde sürekli periton diyalizi (SAPD veya CCPD, continuous cyclic peritoneal dialysis) uygulanan hasta oranı (%).

Ülke	%
Meksika	70
Yeni Zelanda	43
Hollanda	26
Danimarka	25
Avustralya	22
İsveç	22
Kanada	19
Norveç	17
İtalya	12
Türkiye	12
İsrail	11
Yunanistan	9
Amerika Birleşik Devletleri	8
Tayvan	8
Uruguay	8
Rusya	8
Almanya	5
Japonya	4



Şekil 13. Ülkemizde hemodiyaliz hastalarının yıllara göre dağılımı



Şekil 14. Ülkemizde düzenli periton diyalizi tedavisi gören hastaların yıllara göre dağılımı

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları şunlardır;

1.Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 kez 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması

2.Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması

3.Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması

4.Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması

5.Karına ait komplikasyonların görülmemesidir.

SAPD tedavisinin avantajları ise aşağıda belirtilmiştir;

1.Periton kütle (solüt, solute) transferinin dengeli-devamlı olması

2.Haftada 3 kez yapılan standart hemodiyalize kıyasla, orta ve büyük moleküllü üremik toksinlerin haftalık klirenslerinin daha yüksek olması

3.Hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlelerinde artış sağlayarak, hemoglobin konsantrasyonunu artırması

4.Daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, buna karşılık hipertansiyonun daha etkili kontrolü

5.Hastanın daha bağımsız olması

6.Hepatit C bulaşmasının daha az olması.

KRONİK DİYALİZ TEDAVİSİNE NE ZAMAN BAŞLAMALI?

Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalarda bir süre sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve bu hastalar diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarlar. Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre glomerüler filtrasyon değeridir. Glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesinde pratikte en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir.

Kreatinin klirensi 10-15 ml/dakikanın altına inince kronik diyaliz tedavisine başlamalıdır. Diyabetik hastalarda, kreatinin klirensi 15 ml/dakikadan daha yüksek düzeylerde iken kronik diyaliz tedavisine başlamak gerekebilir; çünkü diyabetik hastalarda diyaliz tedavisine başlamadan kan basıncı yüksekliğini kontrol altına almak mümkün olmayabilir. Diyabetik hastalarda, kontrolsüz hipertansiyonun başta diyabetik retinopati olmak üzere diyabetik vasküler hastalık üzerine çok olumsuz etkileri vardır.

Kreatinin klirensi 10-15 ml/dakikanın üzerinde olduğu halde hastalarda, üremiye bağlı nöropati, perikardit, malnütrisyon veya kanama gibi belirti ve bulgular gelişirse de kronik diyaliz tedavisine başlanmalıdır.

DİYALİZ YETERLİLİĞİ

Diyaliz tedavisi gören hastaların yaşam kalitelerinin artması ve yaşam sürelerinin uzaması için diyaliz tedavisi yeterli olmalıdır.

Hemodiyaliz: Rezidüel üre klirensi 2 ml/dakika/1.73 m²'nin altında olan hastalarda spKt/V minimum 1.2 olmalıdır, hedef spKt/V dozu ise 1.4'tür.

Periton diyalizi: Rezidüel üre klirensi dahil olmak üzere haftalık Kt/V dozu en az 1.7 olmalıdır.

KAYNAKLAR

1.Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. Seminars in Nephrology 1994; 14:292-299.

- 2.Zawada ET. Indications for dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 3-9.
- 3.Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T, Utaş C (eds). Erciyes, Kayseri 1997.
- 4.Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1-10.
- 5.Van Stone JC, Daugirdas JT. Physiologic principles. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 13-29.
- 6.Turgan Ç. Hemodializde son gelişmeler. H.Ü.T.F. İç Hastalıkları Bülteni 1986; 10: 75-85.
- 7.Davison AM. Options in renal replacement therapy. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996: 1304-1315.
- 8.Van Stone JC. Hemodialysis apparatus. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 30-52.
- 9.Mallick NP. Structure and outcome measurements-EDTA-ERA registry. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996: 1388-1397.
- 10.Türk Nefroloji Derneği, Yıllık Registry Raporları.
- 11.Am J Kidney Dis 2006; 48 (Suppl 1).
- 12.<http://www.usrds.org>

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ (SAPD)

Fehmi AKÇİÇEK

Son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon ve hemodiyalize alternatif diğer bir tedavi yöntemi Sürekli Ayaktan Periton Diyalizidir (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, SAPD). Türkiye’de son yıllarda giderek yaygınlaşan bir tedavi şeklidir. Türk Nefroloji Derneği 2005 yılı verilerine göre ülkemizde düzenli periton diyalizi tedavisi uygulanan hasta sayısı 3381’dir. Uygun hasta seçimi (Tablo 1) ile hasta yaşam süresi hemodiyaliz ile eşittir.

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi, periton boşluğuna doldurulan diyalizatın birkaç saatlik bir dengelenme süresinden sonra, yenisi ile değiştirildiği basit bir yöntemdir. Genellikle günde dört kez yapılan işlem, hasta tarafından ve hastane dışında gerçekleştirildiği için, SAPD tedavisinin başarısı eğitimi de içeren alt yapının yetkinliğine bağlıdır. Teknik olarak yalnızca üç unsura gereksinim göstermektedir:

(1)Kateter: Periton boşluğuna sürekli bir ulaşım için gereklidir. Periton boşluğuna uzun bir süre kalmak üzere yerleştirilen kateterin doku reaksiyonunu azaltacak, fibrin ve debris ile lümenin tıkanmasını önleyecek şekilde biyoyumlu olması gerekmektedir (silikon kateter). Buna karşılık kateterin aşırı hareketliliğini ve mikroorganizmaların periton boşluğuna ulaşmasını engelleyen keçelerin (cuff), lokal olarak fibroblast proliferasyonunu ve granülasyon dokusu gelişimini uyaracak özelliklere sahip olması önemlidir (dakron keçeler). En sık kullanılan kateterler, bir tanesi peritona giriş yerine, diğeri karın duvarından çıkış yerine yakın yerleştirilen 2 adet keçeeye sahiptir (Şekil 1).

Tablo 1. SAPD için hasta seçimi**ÖNCELİKLE SAPD DÜŞÜNÜLEN HASTALAR**

TIBBİ ENDİKASYONLAR: Dolaşım dengesizliği olan hastalar, vasküler girişim yolu sorunu olan hastalar, kan transfüzyonu ile ilgili zorluklar
DEMOGRAFİK ENDİKASYONLAR: 0-5 yaş grubu
PSİKOSOSYAL ENDİKASYONLAR: Hemodiyaliz merkezinin uzaklığı, hastanın yoğun isteği, serbest ve bağımsız kalma isteği

SAPD İÇİN UYGUN GÖRÜLEN HASTALAR

TIBBİ ENDİKASYONLAR: Diyabetes mellitus, kalp-damar hastalıkları, kronik hastalıklar (pıhtılaşma bozuklukları, hepatit, HIV pozitif hastalar, periferik damar hastalıkları, hemofili, anemi), renal transplantasyon adayları
PSİKOSOSYAL ENDİKASYONLAR: Aktif yaşam biçimi, seyahat eden hastalar, sürekli injeksiyonlardan korku, serbest diyet isteyen hastalar

SAPD İÇİN UYGUN GÖRÜLMİYEN HASTALAR

TIBBİ: Malnütrisyon, karın içi yapışıklık, mental gerilik, hiatal herni (reflü özafajiti varsa), şiddetli hipertrigliseridemi
DEMOGRAFİK: Evi olmayan hastalar, 1 ay içinde renal transplantasyon yapılacak hastalar
PSİKOSOSYAL: Hijyenik alışkanlığı olmayan hastalar, uyumsuz hastalar, demans

SAPD İÇİN KONTRENDİKASYONLAR

TIBBİ: Şiddetli bağırsak hastalıkları (akut divertikülit, akut iskemik bağırsak hastalığı, karın içi apseler), gebeliğin 3. trimestri
PSİKOSOSYAL: Aktif depresyon, entellektüel düzeyi düşük hastalar

(2)Uygun formüllerde diyaliz solüsyonları: Plastik torbalar içinde kullanıma sunulan (genellikle 2 L) diyalizatlar, mezotelyal hücrelere ve periton yüzeyini nemlendiren yüzey aktif maddesine zarar vermeyecek niteliklere sahip olmalıdır (Tablo 2). Tablo 2’de belirtilen solüsyonlarda glukoz veya dekstroz vardır. Glukoza temel alan solüsyonların periton membranına zarar vermesini önlemek ve beslenmeye destek olmak amacı ile yeni solüsyonlar geliştirilmiştir.

A.Extraneal®: % 7.5 icodextrin içerir, % 3.86 glukoz içeren solüsyona alternatiftir. Glukoz içermez, ultrafiltasyon amacı ile kullanılır.

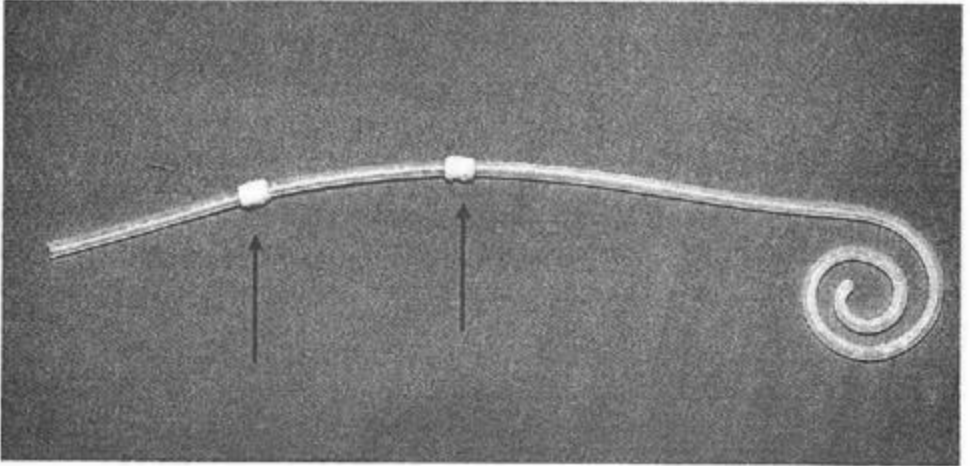
B.Nutrineal®: % 1.1 amino asit içerir. Beslenmeye destek amacı ile kullanılır.

C.Physioneal®: Fizyolojik pH’ya sahip, bikarbonat-laktat içeren bir solüsyondur.

D.Balance®: Nötr pH’ya sahip, düşük glukoz parçalanma ürünü (glucose degradation product) içeren bir solüsyondur.

E.Gambrosol™ trio: Nötr pH'ya sahip, düşük glukoz parçalanma ürünü içeren bir solüsyondur.

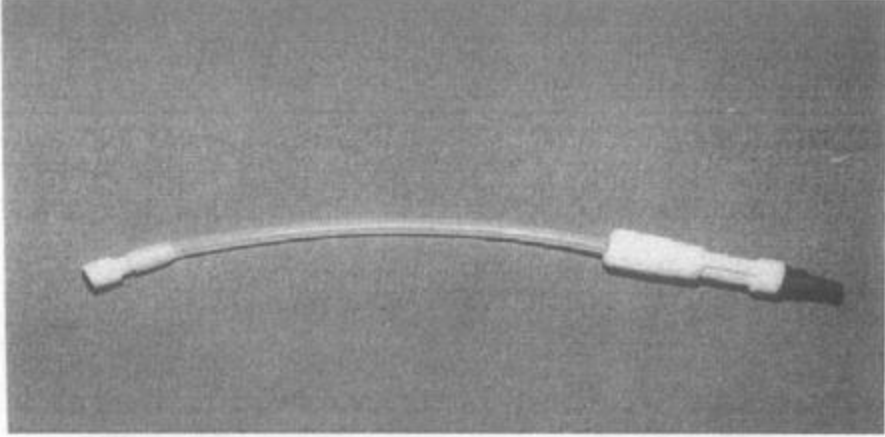
(3)Bağlantı sistemleri: Değişimler sırasında diyalizati içeren torba ve boşaltma torbası, bir transfer seti ile katetere bağlanmaktadır (Şekil 2-4). İnfeksiyonların önemli bir nedeni olan kontaminasyon bu değişimler sırasında meydana geldiği için, hastanın işlemi en az dokunma ile tamamlayabilmesi önemlidir. İki torbanın tek işlem ile katetere bağlanmasına olanak sağlayan ve işlem tamamlandıktan sonra bağlantı yerinden ayrılarak, hastanın üzerinde torba taşımaması gereksiz kılan Y-transfer seti, infeksiyon ile ilgili komplikasyonları belirgin olarak azaltmıştır.



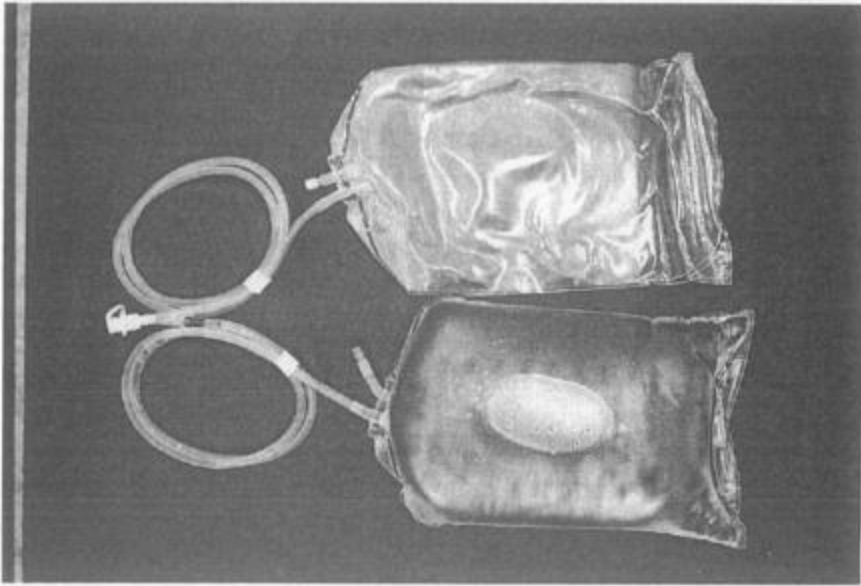
Şekil 1. Çift keçeli (cuff) kıvrımlı (Curlett) kateter

Tablo 2. Diyaliz solüsyonları

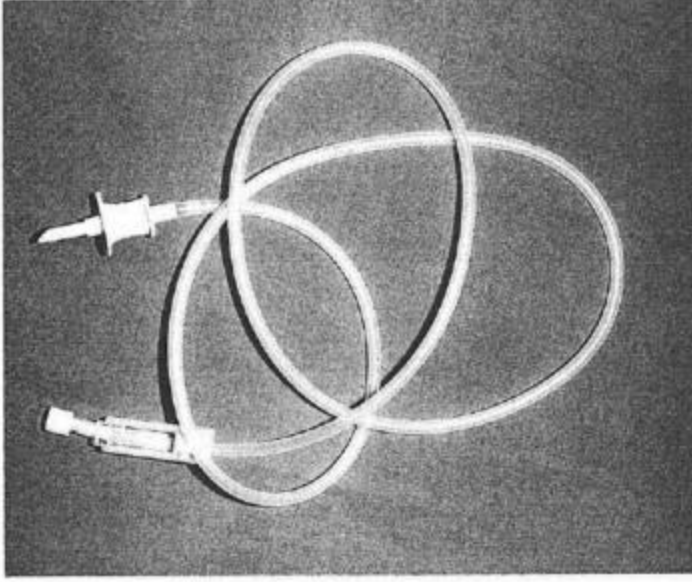
	mmol/litre
Na	132
Ca	1.25-1.75
Mg	0.5-1.5
Cl	95-102
K	0
Laktat	35-40
pH	5.5
Glukoz (%)	1.36, 2.27, 3.86
Dekstroz (%)	1.5, 2.3, 4.25
Ozmolarite (mOsm/L)	346, 396, 486
Diyaliz solüsyonları	1, 1.5, 2, 2.5, 3 litre olabilir.



Şekil 2. Kateter ile solüsyon arasındaki ara set (3-6 ayda bir değiştirilmelidir)



Şekil 3. Çift torba sistemi



Şekil 4. Sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisinde kullanılan 'spike' bağlantı sisteminde ara set (bu sistem günümüzde artık nadiren kullanılıyor).

SAPD küçük molekül ağırlıklı maddelerin yeterli klirensini, en küçük diyalizat volümünü kullanarak gerçekleştirmektedir. Bir metabolitin vücutta birikimi, yapım oranı ile rezidüel böbrek fonksiyonu ve diyalizat klirensi arasındaki farka dayanmaktadır.

C=G/K (C: Dengelenme düzeyi, G: Metabolit meydana gelme oranı, K: Klirens)

Buna göre protein alımı 1.2 gr/kg/gün olan bir hastada 8200 mg/gün üre nitrojeni (BUN) meydana gelmektedir. Eğer BUN 80 mg/dL düzeyinde tutulmak isteniyorsa, 7.1 ml/dak klirens gereksinim vardır. Bu ise ortalama vücut yüzeyine sahip bir hastada, **günlük klirensin 10 L** olmasını gerektirmektedir. SAPD günde 4 kez yapılan 2 litrelik değişimler ve bunlarla birlikte sağlanan ultrafiltrasyonun (UF) da katkısı ile, klirens için gerekli olan 10 L/gün diyalizatı sağlama esasına dayanmaktadır. Diyalizat periton boşluğuna doldurulup, belirli bir zaman süresi boyunca bekletildiğinde (3 saatten fazla), kan ve diyalizat üre nitrojeni diffüzyon yolu ile bir denge haline gelmektedir. Diyalizata ozmotik bir ajanın (glukoz gibi) eklenmesinin yarattığı ozmotik güç ile, vasküler yaktan daha fazla sıvının periton boşluğuna çekilmesi sağlanabilmektedir. Sağlanan UF miktarı diyalizatın içerdiği glukozun konsantrasyonu ile, yaklaşık olarak doğru

orantılıdır. Söz konusu bu iki kinetik fenomen (difüzyon ve ozmozis), SAPD'nin temel felsefesini oluşturmaktadır.

SAPD aşağıda belirtilen avantajları nedeni ile tercih edilmektedir: (1) periton kütle transferinin dengeli - devamlı olma özelliği, (2) haftada 3 kez yapılan standart hemodiyalize kıyasla, orta ve büyük molekülü üremik toksinlerin haftalık klirenslerinin daha yüksek olması, (3) hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlelerinde artış sağlayarak, hemogloblin konsantrasyonunu artırma, (4) daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, buna karşılık hipertansiyonun daha etkili kontrolü.

Uygulanan diyaliz tedavisinin yeterliliği açısından hastanın kendisini iyi hissetmesi, aktivite düzeyi, iştah durumu, yeterli hematokrit düzeyinin korunması, kan basıncının yeterli denetimi, stabil kardiyopulmoner durum ve sinir iletim hızlarının düzelmesi veya stabil olması gibi klinik parametreler yol göstericidir. Buna karşılık haftalık toplam kreatinin klirensi (Ccr) ve üre kinetik modeli (Kt/V) ile, uygulanan tedaviyi nicel olarak da değerlendirmek olasıdır. Rezidüel üre klirensi dahil olmak üzere haftalık Kt/V dozu en az 1.7 olmalıdır.

SAPD tedavisinin düzenlenmesi: Hastaların periton membranlarının özellikleri birbirinden farklıdır. Erigen (solüt) transport oranı ve etkinliği hastadan hastaya farklılık gösterdiği gibi, aynı hastada zaman içinde değişebilmektedir. UF için de aynı durum söz konusudur. Kreatinin, glukoz gibi erigenlerin diyalizat-plazma oranlarını ölçen Periton Dengelenme Testi (PDT), hastanın periton membranının permeabilite (geçirgenlik) oranlarını ve böylece hastanın gereksinimi olan diyaliz dozunu doğru olarak belirlemeye yardımcı olmaktadır (Şekil 5 ve Tablo 3). Hastanın serum ve diyalizat örneklerinden elde edilen değerler, çok sayıda hastanın sonuçlarına göre hazırlanmış standart grafiklere işaretlenmektedir. Kreatinin için düşük bir diyalizat-plazma (D/P) oranına sahip olan hastaların erigen transportları azdır ve giderek üremik hale gelirler. Bu nedenle böyle hastalarda hemodiyaliz tedavisine geçilmelidir. Buna karşılık, herhangi bir bekletme zamanındaki diyalizat glukozunun, 0. bekletme zamanındaki diyalizat glukozuna oranı (D/D_0) düşük, yani glukoz absorpsiyonu hızlı ise; UF için gerekli olan diyalizat/plazma osmotik güç farkı yetersiz olacaktır. Böyle hastalar sıvı yüklenmesi ve bunun sonucu gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar açısından önemli risk taşıdıklarından SAPD için uygun değildir. SAPD'nin en önemli uzun dönem komplikasyonları şunlardır:

1.İnfeksiyon: Çıkış yeri infeksiyonu ve peritonit, SAPD'yi terk etme zorunluluğu yaratan en önemli nedenlerdir. Hastanın yeterli eğitimi, kateterin ve keçelerin doğru yerleştirilmesi, postoperatif kateter immobilizasyonu (2-8 hafta), infeksiyon sıklığını azaltmaktadır. Etken çoğu kez gram pozitif

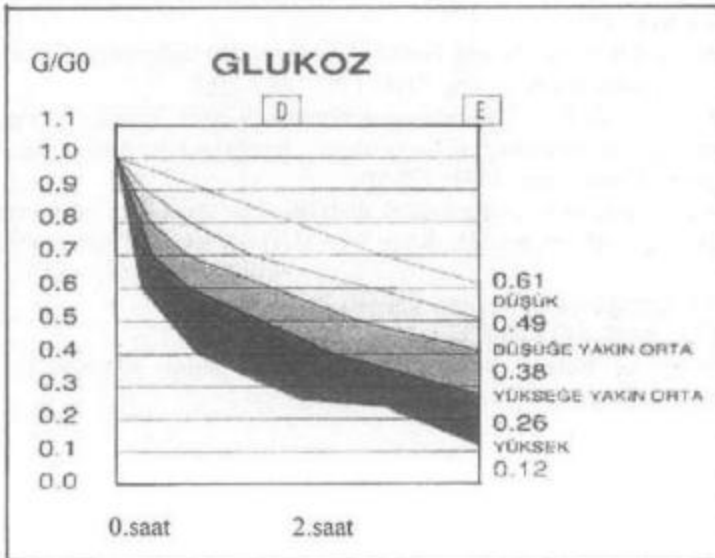
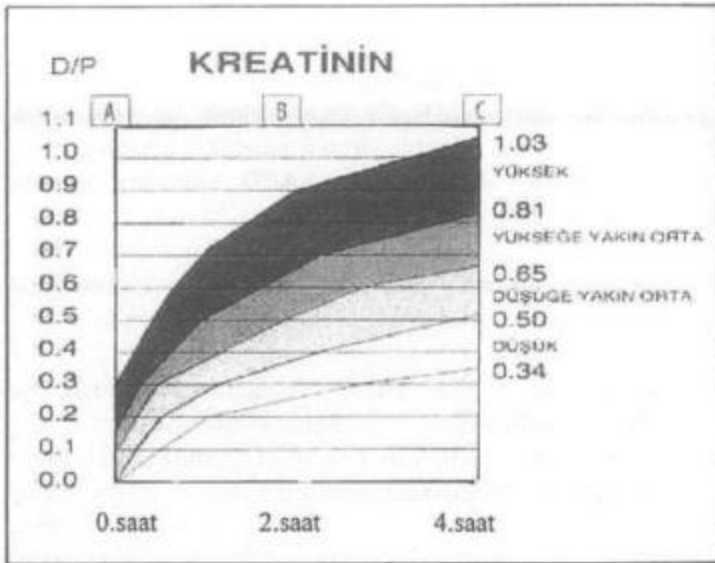
organizmalardır (Staphylococcus epidermidis %40, staphylococcus aureus %10) ve uygun antibiyotikler ile tedavi olasıdır. Kateterin iki keçenin arasında kalan parçası olan tünelin enfeksiyonu, daha nadir meydana gelmektedir Ancak genellikle tıbbi tedaviye az yanıt vermekte ve kateterin değiştirilmesini gerekli kılmaktadır. Uygun antibiyotikler ile 7 gün içinde kontrol altına alınamayan peritonitlerin varlığında, özellikle tünel enfeksiyonu da eşlik ediyorsa, kateterin değiştirilmesi düşünülmelidir.

2.Peritoneal serozit, peritonda olan kronik değişiklikler, sklerozan peritonit: Periton sıvısının bulanık ve hücre içeriği yönünden zengin olduğu (polimorf nüveli, eozinofil ve nötrofil) halde, kültürlerin negatif geldiği bir durum olan peritoneal serozitin uzun dönemde periton membranı üzerine olan etkileri bilinmemektedir. SAPD hastalarında en sık karşılaşılan kronik periton değişikliği diffüz peritoneal opasifikasyondur. Mezotelyumun hyalinize kollagen bir bant ile yer değiştirmesi sonucu gelişen tabaklanmış periton sendromunda, periton kuru ve buruşmuştur. Histolojik değişimler mural fibrozise kadar ilerleyerek, intestinal obstrüksiyona neden olabilmektedir. Nadir görülmekle birlikte, yeni oluşan fibröz bir kılıf ile karakterize olan sklerozan enkapsüle peritonit, intestinal obstrüksiyona neden olabilmekte ve oldukça fatal seyretmektedir (% 50-80). İmmunosupressif tedavinin skleroz progresyonunu önleyebileceği ileri sürülmektedir.

Tablo 3. Periton dengelenme testine göre tedavinin düzenlenmesi

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, CCPD: Continuous cyclic peritoneal dialysis (Devamlı devirli PD), APD: Aletli periton diyalizi

Katı Geçiş	SAPD'ye beklenen yanıt		Tercih edilen diyaliz yöntemi
	Ultrafiltrasyon	Diyaliz	
Yüksek	Düşük	Yeterli	CCPD gündüzleri boş SAPD geceleri boş
Yükseğe yakın orta	Düşük-Orta	Yeterli	Standart SAPD veya APD
Düşüğe yakın orta	İyi	Yeterli Yetersiz	Standart SAPD Yüksek doz PD APD
Düşük	Çok iyi	Yetersiz	Yüksek doz PD Hemodiyaliz



- A: Diyaliz/Plazma (D/P) kreatinin 0.saad
 B: D/P kreatinin 2.saad C: D/P kreatinin 4.saad
 D: 2.saad diyalizat glukoz/0.saad diyalizat glukoz (G/G0)
 E: 4.saad diyalizat glukoz/0.saad diyalizat glukoz (G/G0)

Şekil 5. Periton dengelenme testi

3.Dislipidemi ve obesite: Periton diyaliz solüsyonlarından aşırı miktarda glukozun emilmesi (500-800 kcal/gün) en önemli nedendir. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) periferik metabolizmasını sağlayan hepatik trigliserit lipaz aktivitesindeki azalma sonucu, VLDL trigliserit ve apolipoprotein düzeylerinde belirgin bir artma meydana gelmektedir. Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeylerinde de orta derecede bir yükselme söz konusudur. Buna karşılık yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyi azalmıştır. Bu durumun SAPD hastaları için ciddi bir atherojenik risk unsuru yarattığı düşünülmektedir.

4.Diğer: Hipotansiyon, basınçla ilgili problemler (fitik, hidrotoraks, skrotal ödem), diyalizat sızıntısı, psikolojik problemler, hipoproteinemi....

Sürekli periton diyalizi (PD) SAPD dışında da değişik şekillerde uygulanabilir. Bunlardan başlıca iki tanesi aşağıda belirtilmiştir.

- 1.CCPD: Continuous cyclic peritoneal dialysis (Devamlı devirli PD)
- 2.IPD: Intermittant peritoneal dialysis (Aralıklı PD)

KAYNAKLAR

- 1.Gokal R, Nolph KD. The Textbook of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994.
- 2.Gokal R. Peritoneal dialysis. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Cameron S ve ark (eds), Oxford University Press, New York, 1992:1480-1505.
- 3.Moncrief JW, Popovich R. Understanding peritoneal dialysis: kinetics in the clinical setting. The Principles and Practice of Nephrology. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). B.C. Decker, Philadelphia, 1991: 778-80.
- 4.Diaz-Buxo JA. Technology of peritoneal dialysis. The Principles and Practice of Nephrology. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). B.C. Decker, Philadelphia, 1991: 772-777.
- 5.Türk Nefroloji Derneği, Yıllık Registry Raporları.
- 6.Am J Kidney Dis 2006; 48 (Suppl 1).
- 7.Günlük Nefroloji ve Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı. Akpolat T, Utaş C (editörler). Ömür Matbaacılık AŞ, İSTANBUL, 2006.

KONU 14C

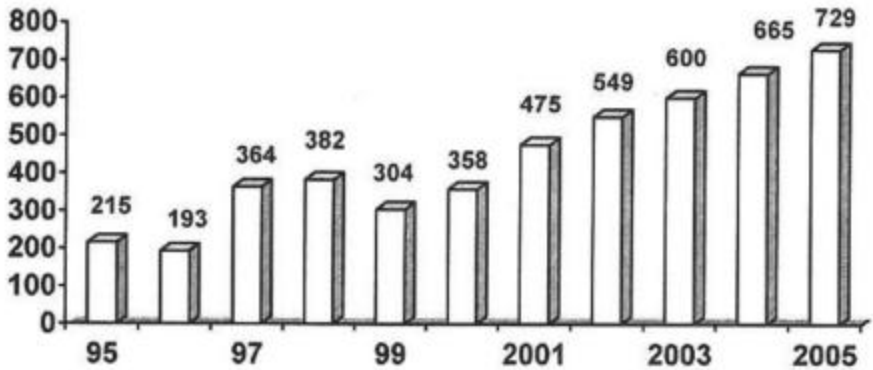
RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

RENAL TRANSPLANTASYON

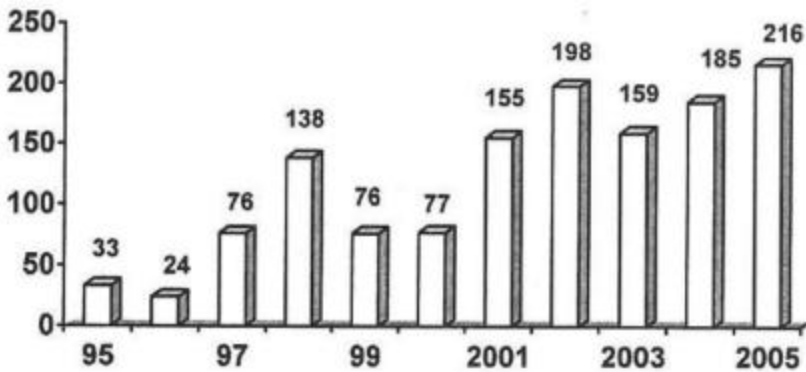
Tevfik ECDER, Tekin AKPOLAT

Transplantasyon, son dönem böbrek yetersizliğinin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü, gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzatır. Böbrek naklinden sonra 5 yıllık yaşam oranı böbrek nakli yapılmış olan hastalarda yaklaşık olarak % 69'dur. 5 yıllık yaşam oranı diyaliz hastalarında ise yaklaşık % 32'dir. Böbrek naklinde en başarılı sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olan vericilerden yapılan nakillerde olmaktadır (10 yıllık greft yaşam oranı % 82). Kadavra kaynaklı vericilerden yapılan nakillerde 10 yıllık greft yaşam oranı yaklaşık olarak % 47'dir. 1 haplotip uyumu olan vericilerden (anne, baba, kardeş) yapılan nakillerle kan bağı olmayan vericilerden yapılan nakillerde 10 yıllık greft yaşam oranının benzer (% 64) olması nedeni ile son yıllarda doku uygunluk antijenlerinde hiç uyum olmayan vericilerden nakil yapan merkez sayısı artmaktadır. İnsan dışında bir canlıdan transplantasyon (ksenotransplantasyon) şu anda mümkün olmamakla birlikte çalışmalar ümit vericidir. Ülkemiz renal transplantasyon rakamları ne yazık ki istenen düzeyde değildir (Şekil 1-2). Türk Nefroloji Derneğinin en son verilerine göre 31.12.2005 tarihi itibarı ile ülkemizdeki bugüne kadar yapılan renal transplantasyon sayısı 7.643'tür. Amerika Birleşik Devletlerinde ise sadece 2004 yılında 15.671 (9025 kadavra [% 58], 6646 canlı [% 42]) böbrek nakli yapılmıştır. Ülkemizde kadavra kaynaklı böbrek nakli oranı % 30 civarındadır. Son yıllarda bir artış gözlenmekle birlikte, toplam böbrek nakli sayısının düşük olduğu da göz önünde

bulundurulursa kadavra kaynaklı böbrek nakli sayısının istenilen düzeyin çok altında olduğu kolaylıkla anlaşılır.



Şekil 1. Ülkemizde renal transplantasyonun yıllara göre değişimi



Şekil 2. Ülkemizde kadavra kaynaklı renal transplantasyonun yıllara göre değişimi

Böbrek transplantasyonu yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır; uyum kuralları kan transfüzyonundaki gibidir (O grubu genel verici, AB grubu genel alıcı); Rh sisteminin ise bir önemi yoktur. Son yıllarda kan grubu uyumsuz böbrek nakilleri konusunda gelişmeler olmuştur. Alıcı ile verici arasında uyum aranan ikinci sistem, doku grubu olarak bilinen HLA sistemidir. HLA sistemi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş doku uygunluk antijenlerini içerir. HLA bölgesindeki antijenler 1.

sınıf (A,B,C) ve 2. sınıf (D,DR,DP,DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Böbrek transplantasyonunda önemli olan A,B ve DR antijenleridir; her insanda ikişer tane bulunur ve bunların önemi A:B:DR=2:3:5 olarak kabul edilebilir. Böbrek transplantasyonunda en iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır; vericide alıcıda olmayan DR, B, A antijenleri arttıkça alıcının böbreği reddetme olasılığı artmaktadır. Son yıllarda elde edilen veriler canlı vericilerden yapılan böbrek nakillerinde doku uygunluk antijenlerindeki uyumun önemini azaltmış ve hastaların böbrek bulma şansını arttırmıştır. Alıcının takılan böbreği kabul etmesini minör doku uygunluk antijenleri de etkilemektedir. Hastanın primer böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyonu sayısı, gebelik sayısı ve daha önceki transplantasyonlar da başarıyı etkileyen faktörlerdir. Bazı durumlarda renal transplantasyon kontrendikedir (Tablo 1).

Tablo 1. Renal transplantasyonun kontrendikasyonları

HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikor varlığı (Pozitif T hücresi cross-match)
Metastatik veya tedavi edilmemiş kanser
Aktif enfeksiyon
Kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu
Ciddi kalp yetersizliği veya koroner yetersizliği
Ciddi akciğer hastalığı
Aktif vaskülit veya glomerülonefrit
Düzeltilemeyen alt üriner sistem hastalığı
Aktif peptik ülser
Tedaviye uyumsuzluk
Tedavi edilemeyen psikoz
Primer oksalozis*

* Karaciğer ve böbrek transplantasyonu birlikte yapılabilir

Gerekli hazırlıklardan sonra vericiden alınan böbrek koruyucu sıvıdaki işlemi takiben alıcının iliak fossasına retroperitoneal olarak yerleştirilir ve renal arter, ven ve üreterin uygun teknikte anastomozu yapılır.

İMMUNOSUPRESSİF TEDAVİ

İmmunosupressif ilaçlar, allograft rejeksiyonunun tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır (Tablo 2). Günümüzde rejeksiyonu önlemek için yaygın olarak kullanılan ilaçlar kalsinörin (calcineurin) inhibitörleri (takrolimus, siklosporin A), antiproliferatif ajanlar (azatioprin, mikofenolat mofetil, sirolimus) ve steroidlerdir. Rejeksiyon ataklarının tedavisinde steroidler veya antilenfosit preparatlar gereklidir. Hastanın ve vericinin özelliklerine göre

ikili veya üçlü veya dördü immunosupresif tedavi protokolleri uygulanır (Tek yumurta ikizlerinden yapılan transplantasyonlarda immunosupresyon yapılmaz).

Tablo 2. Böbrek naklinde kullanılan immunosupresif ilaçlar

Kalsinörin (calcineurin) inhibitörleri
Siklosporin A (cyclosporine A)
Takrolimus (tacrolimus)
Antiproliferatif ajanlar
Azatioprin (azathioprine)
Mikofenolat mofetil (mycophenolate mofetil)
Sirolimus
Kortikosteroidler
Prednizolon (prednisolon)
Metilprednizolon (methylprednisolone)
Antikor preparatları
OKT3
Basiliximab (basiliximab)
Ritüksimab (rituximab)
Daclizumab
Alemtuzumab
Antitimosit globulin (antithymocyte globulin)

Günümüzde immunosupresif ilaç seçeneklerinin artması nedeni ile tedavi protokolleri merkezlere göre değişmektedir. Sıklıkla kullanılan 2 protokol aşağıdadır:

1. Takrolimus (veya siklosporin A) + mikofenolat mofetil + steroid
2. Takrolimus (veya siklosporin A) + sirolimus + steroid.

Erken dönemde rejeksiyon riski daha yüksek olduğundan ilaç dozları başlangıçta daha yüksek tutulur. Yüksek riskli hastalarda antikorlar da indüksiyon amacı ile kullanılır.

Kortikosteroidler, interlökin (IL) 1 ve 6 salınımını azaltır ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Aktif hale gelmiş lenfosit gruplarının lizisinde de görev alabilir. Yan etki olarak infeksiyonların sıklığında ve şiddetinde artışa neden olur. İştah artması, tuz ve su retansiyonu sonucu kiloda artış ve hipertansiyon sık olarak görülür. Yüzde, boyunda ve gövdedeki yağ dağılımını etkiler. Osteoporozu kolaylaştırır. Kompresyon kırıkları ve femur başında aseptik nekroz görülebilir. Diğer yan etkiler arasında miyopati, gastrointestinal hassasiyet, glukoz intoleransı, hiperlipidemi, yara iyileşmesinin gecikmesi, akneler, katarakt oluşumu, psikoz ve çocuklarda büyüme gecikmesi sayılabilir.

Azatioprin, 6-merkaptopurinin bir türevidir. Karaciğerde 6-merkaptopurine dönüşerek immunosupresif etkisini gösterir. Hücre içine geçen 6-merkaptopurin, inozitol ile yarışarak pürin nükleotidleri olan adenozin ve

guaninin sentezini engeller. Böylece DNA ve RNA yapımı baskılanır. Kemik iliği supresyonu en sık rastlanan yan etkisidir. Sıklıkla kendini lökopeni ile gösterir. Trombositopeni veya megaloblastik anemi de görülebilir. Allopürinol ile birlikte kullanılırsa, azatioprinin metabolizması yavaşlayacağından dolayı ciddi kemik iliği supresyonu ortaya çıkabilir. Bir diğer önemli yan etkisi ise hepatotoksisitedir. Serum transaminaz ve bilirubin düzeylerinde geçici yükselmelere veya kolestaza neden olabilir. Uzun süreli kullanımı tümör gelişim riskini artırır. Ayrıca iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal şikayetlere ve alopesiye neden olabilir.

Mycophenolate mofetil (RS-61443), mikofenolik asitin morfolinoetil esteridir ve inozin monofosfat dehidrojenazın nonkompetitif inhibitörüdür. Böylece intrasellüler guanin nukleotid havuzu ve "de novo" pürin sentezi azalır; T ve B lenfositler mitojenik uyarılara karşı cevapsız kalır. Kalsinörin inhibitörleri ile kullanıldığında hasta ve greft yaşam süresinde uzama, erken ve geç rejeksiyonda azalma olduğu saptanmıştır. Günümüzde büyük ölçüde azatioprinin yerini almıştır. En önemli yan etkileri hematolojik (anemi ve lökopeni) ve gastrointestinal sistem (ishal) ile ilişkilidir. Kullanımı sırasında sitomegalovirus infeksiyonu riski artabilir, pnömosistis daha az görülür.

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin A siklofilin, takrolimus ise takrolimus bağlayıcı proteinle oluşturduğu kompleksle kalsinörine bağlanıp fosfataz aktivitesi göstermesini engellerler. Böylece T hücre aktivasyonunu arttıran çeşitli sitokinlerin (IL2, IL4, interferon γ ve tümör nekrozis faktör- α gibi) de salınımı azalır.

Siklosporin-A, transplantasyonda başarının artmasında önemli bir role sahiptir; böbrek naklinde immunosupresif tedavi tarihçesi siklosporin öncesi ve sonrası diye ikiye ayrılabilir. En önemli yan etkisi nefrotoksitesidir. Hepatotoksiste, dişeti büyümesi, hipertansiyon, hirsutismus, tremor, nörotoksiste, özellikle fungal ve viral infeksiyonlara yatkınlık ve artmış kanser riski siklosporinin diğer yan etkileridir. Siklosporin ile birçok ilaç arasında etkileşim vardır (Tablo 3-4).

Takrolimus (FK-506), toprak mantarından elde edilen bir makrolid antibiyotiktir. Hasta ve greft yaşam süresi siklosporin ile benzerdir. Siklosporin gibi nefrotoksiste ve hemolitik üremik sendroma yol açabilir. Ancak siklosporinden farklı olarak hipertansiyon, hiperlipidemi ve kozmetik problemlere daha az, diyabet ve nörotoksisteye daha fazla neden olur. Takrolimus ilaç düzeyini etkileyen çok sayıda faktör vardır (Tablo 3-4).

Sirolimus (Rapamisin), toprak mantarlarından elde edilmiş bir makrolid antibiyotiktir. Aynı şekilde etki eden everolimus (RAD) benzer içeriğe sahiptir, ancak yarı ömrü daha kısadır. Her iki ilaç da hücre bölünmesinde düzenleyici role sahip Target of Rapamycin'i (TOR) inhibe ederek etki ederler. TOR inhibisyonu hücre bölünme siklusunun G1-S fazındaki sitokin bağımlı hücresel çoğalmayı inhibe eder. Etkisini hem kan hücreleri hem de diğer hücrelerde gösterir. Takrolimus ile aynı proteine bağlandığından başlangıçta siklosporinle kullanılmış, ancak sonradan yapılan çalışmalarda takrolimus ile birlikte kullanıldığında da etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. En önemli yan etkiler, hiperlipidemi, trombositopeni ve yara iyileşmesinde gecikmedir. Bunun dışında akut tubuler nekrozun düzelmesinde gecikme, proteinüri, ağız ülserleri, cilt lezyonları ve pnömonitis gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Sirolimus ve everolimusun antineoplastik ve arteriyel koruyucu etkileri de vardır.

Poliklonal antikorlar olan antilenfositik globülin (ALG) ve antitimositik globulin (ATG) rejeksiyonun hem tedavisinde, hem de profilaksisinde kullanılabilir. Bunlar dolaşımdaki lenfositlere bağlanarak hücrenin lizisine yol açar. Ayrıca T hücre reseptörlerini maskeleyerek lenfosit fonksiyonlarını önler. Bu ilaçların uygulanmasından sonra, lenfositlere bağlı olarak sitokinlerin dolaşıma geçmesi sonucunda erken dönemde ateş ve titreme görülebilir. Ayrıca bulantı, kusma, diyare, miyalji, artralji, eritematöz döküntü ve trombositopeni de olabilir. İnfeksiyonlara duyarlılık artar.

Tablo 3. Siklosporin ve takrolimus kan düzeyini düşüren etkenlerden bazıları

Grup/Ajan	Takrolimus	Siklosporin A
Antibiyotik/antimikrobiyeller		
Caspofungin	X	?
Nafcillin	?	X
Rifabutin	X	?
Rifampin	X	X
Antikonvülzanlar		
Karbamezepin	X	X
Fenobarbital	X	X
Fenitoin	X	X
Diğer ilaçlar		
Octreotid	?	X
Orlistat	?	X
Ticlopidin	?	X
Sirolimus	X	X
Bitkisel çay		
St. John's worth karışık bitki çayı	X	X

Tablo 4. Siklosporin ve takrolimus kan düzeyini arttıran etkenlerden bazıları

Grup/Ajan	Tacrolimus	Siklosporin A
Kalsiyum kanal blokörleri		
Diltiazem	X	X
Nikardipin	X	X
Nifedipin	X	?
Verapamil	X	X
Antifungaller		
Klotrimazol	X	?
Flukonazol	X	X
Itrakonazol	X	X
Ketokonazol	X	X
Vorikonazol	X	?
Antibiyotikler		
Klaritromisin	X	X
Eritromisin	X	X
Quinipristin/dalfopristin	?	X
Troleandom	X	?
Glukokortikoidler		
Metilprednisolon	X	X
Gastrointestinal prokinetik		
Sisaprid	X	?
Metoklopramid	X	X
Diğer ilaçlar		
Allopurinol	?	X
Amiodaron	?	X
Bromokriptin	X	X
Kloramfenikol	X	?
Simetidin	X	?
Kolşisin	?	X
Danazol	X	X
Etinil estradiol	X	?
Omeprazol	X	?
Lansoprazol	X	?
Proteaz inhibitörleri	X	?
Nefazodon	X	?
Magnezyum alüminyum hidroksit	X	?
Yiyecekler		
Greyfurt	X	X
Greyfurt suyu	X	X

Monoklonal antikörler, T hücre antijen reseptörünün sabit zincirine karşı oluşturulmuş antikörlerdir. OKT3, T lenfosit yüzeyindeki CD3 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikördür. CD3 (T3) proteinleri antijenin bağlanma bölgesindeki sinyalleri hücre içine göndererek immun yanıtta çok önemli bir rol oynamaktadır. OKT3, CD3'e bağlanarak T hücresinin tüm fonksiyonlarını bozar.

Alemtuzemab, CD52'ye karşı monoklonal antikor olup, lenfositleri belirgin azaltır. Yan etkileri ilk doz reaksiyonu, nötropeni, anemi, nadiren pansitopeni ve otoimmünitedir. İmmün yetmezlikle ilişkili olabilecek infeksiyon ve kanser gelişimi gibi yan etkileri konusunda bilgi sınırlıdır.

Basiliksımab ve daklizumab CD25'e karşı monoklonal antikorlar olup, rejeksiyon açısından düşük ve orta riskli hastalarda indüksiyonda kullanılırlar. Aktive T hücrelerinin yüzeyinde bulunan IL2 reseptörünün α zincirine bağlanarak, IL-2 aracılıklı cevapları engeller. Akut rejeksiyonu önler, ancak tedavi etmezler.

Ritüksımab CD20'ye karşı monoklonal antikor olup, özellikle lenfomalarda kullanılır ve B lenfositlerini elemine edici etkisi vardır. Alloantikor cevabı gelişen hastalarda immunsupresif ilaçlar, immun globulin ve plazmaferezle beraber tedavide kullanılır.

İntravenöz immünglobulinler tek başına veya plazmaferezle birlikte humoral rejeksiyon tedavisi veya desensitizasyon protokollerinde kullanılır. Anti-HLA antikorlarını inhibe eder ve anti-HLA reaktif T ve B hücrelerini elimine eder veya uzun süreli baskılar. İmmünglobulin G sentezi için sitokin sinyalini inhibe eder.

Bunların dışında dihidrooratat dehidrogenaz inhibitörleri (leflunamid [romatoid artritte kullanılır], FK 778), sfingozin-1 fosfat reseptörlerine bağlanan FTY720, T hücre B7'ye bağlanarak CD28 sinyali ve sinyal 2'i engelleyen LEA29Y gibi ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

BÖBREK TRANSPLANTASYONUNUN KOMPLİKASYONLARI

Böbrek transplantasyonu sonrasında çeşitli cerrahi ve medikal komplikasyonlar görülebilir.

CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Yara infeksiyonları, kanama, greft rüptürü, idrar kaçağı, arteriyel tromboz, venöz tromboz, lenfösel, renal arter darlığı ve tıkanma görülebilecek cerrahi komplikasyonlardır.

MEDİKAL KOMPLİKASYONLAR

Posttransplant dönemde görülen medikal komplikasyonlar iki ana başlık altında incelenebilir: Allogreftte gözlenenler ve sistemik komplikasyonlar.

A. Allogreftte gözlenen komplikasyonlar

1.Rejeksiyonlar: Rejeksiyon, vücudun grefte karşı immun yanıtıdır ve greft kaybının en önemli nedenidir. Dört ana başlık altında incelenir.

a.Hiperakut Rejeksiyon: Hastanın kanında, donörün 1. sınıf major transplantasyon antijenlerine karşı sitotoksik antikorların mevcudiyeti durumunda ortaya çıkar. Söz konusu anijenler ile, hastanın kanında pretransplant dönemde gelişmiş antikorlar, transplantasyon operasyonu sırasında, renal arter ve venin anastomozu bittikten ve deklampaj yapıldıktan hemen sonra, hızla reaksiyona girer. Kompleman sistemi ve pıhtılaşma kaskadı aktifleşir; allogreftte ileri doku hasarı meydana gelir. Tedavisi yoktur. Allogreft aynı seansta çıkarılıp atılır. Ameliyat öncesi dönemde yapılan lenfosit "cross-match" testi bu komplikasyonu önceden belirlemede büyük önem taşır.

b.Akselere (Hızlanmış), Rejeksiyon: Transplantasyondan 2 ile 7 gün sonra ortaya çıkar. Genellikle humoral immun sistem sonucu gelişir. Alıcının vericideki alloantijenlere karşı nakilden önce sensitizasyonu sonucu gelişir, bazen iskemik akut tübüler nekrozla beraber de görülür. Klinikte primer nonfonksiyon veya başlangıçtaki kısa süreli greft fonksiyonundan sonra oligoanüri ile kendini gösterir. Tanıda vericiye özgül antikorların gösterilmesi ve renal biyopsi yararlıdır. Peritubuler kapillerlerde C4d boyanması ve verici 1. sınıf antijenlerine karşı spesifik antikorların gösterilmesi tanı koydurucudur. Tedavi güç olup, erken tanı önemlidir. Tedavide plazmaferez, immune globulin ve immünsupresyonun artırılması ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

c.Akut Rejeksiyon: En sık rastlanılan rejeksiyon tipidir. Genellikle transplantasyondan sonraki ilk 3-6 ay içerisinde görülür. Fakat, transplantasyondan yıllar sonra da ortaya çıkabilir. İmmunosupresif tedavide sağlanan gelişmeler sonucunda son yıllarda daha az görülmektedir. Günümüzde klinik bulgular daha silik olmakla birlikte, bazı olgularda allogreftte ağrı ve hassasiyet, ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi klinik belirti ve bulgular görülebilir. Kesin tanı allogreft biyopsisi ile konulur.

Patogeneizde humoral ve hücresele faktörler rol almakla birlikte, biyopside hücresele cevaba ait bulgular genellikle daha belirgindir. Tedavide önce yüksek

doz steroid, yanıt alınmazsa poliklonal antikorlar (ATG, ALG), OKT3 kullanılır. Akut rejeksiyon sıklıkla geri döner ancak kronik rejeksiyon gelişimi ve kısa greft ömrü ile ilişkilidir.

d.Kronik Rejeksiyon: Başlangıcı, transplantasyonu izleyen ilk aylara kadar uzanabilirse de, belirtiler çoğu kez transplantasyondan yıllar sonra görülür. Klinikte, sıklıkla, masif proteinüri, nefrotik sendrom, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. Gelişiminde immün ve immün olmayan nedenler rol oynadığından günümüzde daha çok kronik allogreft nefropatisi tanımlaması kullanılmaktadır. Kronik allogreft nefropati gelişimde rol oynayan risk faktörleri iki başlık altında incelenebilir:

- 1.Alloantijen bağımlı yani immunolojik faktörler: Geçirilmiş akut rejeksiyon atakları, doku uygunluk antijenlerindeki uyumsuzluk oranı, daha önceki sensitizasyon, yetersiz immunosupresif tedavi, tedaviye uyumsuzluk....
- 2.Alloantijen bağımsız faktörler: İskemik hasar ve gecikmiş greft fonksiyonu, yaşlı verici, verici ve alıcı arasında vücut kitlesi açısından uyumsuzluk olması (örneğin iri bir hastaya küçük bir böbrek takılması), kalsinörin inhibitör toksisitesi, hipertansiyon, infeksiyonlar, proteinüri...

Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Akut rejeksiyon bulgusu varsa steroid, kalsinörin inhibitör toksisitesi bulguları varsa bu ilaçların dozunun azaltılması veya kesilmesi denenebilir.

Rejeksiyon tanısı için genellikle böbrek biyopsisi yapılır, günümüzde böbrek biyopsisinde izlenen rejeksiyon bulgularını değerlendirmek, yorumlamak için Banff sınıflandırması kullanılır (Tablo 5). Aynı böbrek biyopsisinde birden fazla lezyon izlenebilir.

2.Akut tübüler nekroz: Kadavra donörlerden yapılan böbrek transplantasyonu sonrasında postoperatif oligoanürinin en sık rastlanılan nedeni akut tübüler nekrozdur. En önemli patogenetik faktör tübüler iskemidir.

3.Primer böbrek hastalığının allogreftte nüksü: Son dönem böbrek yetersizliğine neden olan primer böbrek hastalığı veya sistemik hastalıklar allogreftte de nüksedebilir. Primer hastalığın nüksü, her zaman allogreft kaybı ile sonuçlanmaz; bunun nedeni muhtemelen, uygulanan immunosupresif tedavilerdir.

4.“De novo” böbrek hastalığı: Son dönem böbrek yetersizliğine neden olan primer hastalık dışında başka bir hastalık allogreftte ortaya çıkabilir.

Tablo 5. Banff sınıflandırma sistemi

1.Normal

2.Antikor aracılıklı rejeksiyon: Kısmen donöre karşı saptanan antikorlar ve C4d pozitifliğine bağlı rejeksiyon.

Tip I- Minimal inflamasyonla birlikte akut tübüler nekroz benzeri histoloji.

Tip II- Marjinaliyasyon ve/veya trombozla birlikte kapiller glomerulonefrit.

Tip III- Arteriyel-transmural inflamasyon/fibrinoid değişiklikler.

3.Sınırdaki değişiklikler: İntimal arterit olmaksızın, hafif tübülitis (1-4 mononükleer hücre/tübüler kesit) ve intertisiyumun en az % 10-25'inde tutulum vardır. Bu bulgular akut rejeksiyon için şüpheli fakat tanı koydurucu değildir.

4.Akut/aktif hücresel rejeksiyon:

Tip IA- Belirgin intertisiyel inflamasyon (parankimin %25'inden fazlası etkilenir) ve orta derecede tübülitis (>4 mononükleer hücre/tübüler kesit).

Tip IB- Belirgin intertisiyel inflamasyon (parankimin %25'inden fazlası etkilenir) ve şiddetli tübülitis (>10 mononükleer hücre/tübüler kesit).

Tip IIA- En az bir arteriyel kesitte hafif-orta derecede arterit.

Tip IIB- Luminal alanın %25'inden fazlasının kaybolması ile ilişkili şiddetli arterit.

Tip III- Transmural arterit, ve/veya arteriyel fibrinoid değişiklikler ve damardaki lenfositik inflamasyonla ilişkili medial düz kas hücrelerinde nekroz.

5.Kronik allogreft nefropatisi: Alloimmün hasarla olan veya olmayan fibrozis.

5.Üriner sistem infeksiyonları: Transplantasyon yapılmış hastalarda en sık görülen bakteriyel infeksiyonlar, üriner sistem infeksiyonlarıdır. Posttransplant ilk 3-6 ay içinde görülen üriner infeksiyonlar, transplant piyelonefritine ve sepsise yol açabilir. Geç dönemde gelişen infeksiyonların morbidite ve mortalite riski daha düşüktür.

6.Kalsinörin (calcineurin) nefrotoksitesisi: Nefrotoksitesite kalsinörin inhibitörlerinin önemli bir yan etkisidir. Bu ilaçlar dozla ilişkili olarak özellikle afferent arteriyelde olmak üzere geriye dönüşümlü vazokonstriksiyon yaparlar. Uzun süreli kullanımlarında sıklıkla intertisiyel fibrozise neden olurlar. Kalsinörin inhibitörleri trombotik mikroangiopati, yetersiz sodyum atılımı ve hipertansiyona da neden olabilirler. Kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanılması halinde, nefrotoksitesite riski azalmaktadır.

B.Sistemik komplikasyonlar

1.İnfeksiyonlar: Cerrahi teknikte, immunosupresif tedavide, infeksiyonların tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen, böbrek transplantasyonundan sonra infeksiyöz komplikasyonlar ciddiyetini hala korumaktadır. Transplantasyon sonrası dönemde profilaktik antibiyotik uygulamaları, infeksiyonların sıklığını anlamlı şekilde azaltabilir. İnfeksiyonlar görülme zamanına göre 3 gruba ayrılır:

a. Posttransplant 1. ay: Bu dönemde görülen infeksiyonlar ya pretransplant dönemde kazanılmış olan infeksiyonların klinik olarak belirgin hale gelmesi ile ortaya çıkar veya yara, kateter giriş yeri ve akciğer infeksiyonları şeklindedir. Eğer donörde infeksiyon varsa, allogreft ile nakledilen infeksiyonlar da, bu dönemde ortaya çıkar.

b. Posttransplant 1.-6. ayda görülen infeksiyonlar: Bu dönemde, uygulanan immunosupressif tedavinin dozu yüksek olduğundan, maksimal immunosupresyon için yeterli zaman geçtiğinden ve sık görülen rejeksiyon atakları nedeniyle pek çok hastaya antirejeksiyon tedaviler uygulandığından dolayı oportünistik infeksiyonlar görülebilir. En sık rastlanılan etkenler, kandida, sitomegalovirus (CMV), kriptokok, aspergillus, pnömosistis karinii ve koliform bakterilerdir.

c. Posttransplant 6. aydan sonra görülen infeksiyonlar: Bu dönemde, daha önceden kazanılmış olan bazı infeksiyonların (örneğin CMV korioretiniti, kronik hepatit gibi) uzayan etkileri dışında, genel popülasyonda görülenlere benzer tipte infeksiyonlar (örneğin grip, pnömokoksik pnömoni, üriner sistem infeksiyonu) ve oportünistik infeksiyonlar (örneğin kriptokok ve listeria gibi ajanlara bağlı merkezi sinir sistemi infeksiyonları) görülebilir.

2. Sıvı-elektrolit, asid-baz dengesi ile ilgili bozukluklar: Özellikle canlı vericilerden yapılan transplantasyonların erken döneminde, bazen, masif düzeylere varabilen poliüri görülür. Yine bu dönemde, tubulus fonksiyonlarının henüz yeterli düzeyde olmaması nedeniyle, elektrolit kayıpları ortaya çıkabilir. Bu kayıplar, ön planda sodyum, potasyum, klorür ve fosforu içerir. Ayrıca, siklosporin kullanan hastalarda hiperpotasemi görülebilir.

3. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları: Posttransplant geç dönemde görülen en sık ölüm nedeni koroner arter hastalığıdır. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları yaşlılarda, erkeklerde, diyabetiklerde, çok sigara içenlerde, kan kolesterol düzeyi yüksek olanlarda ve hipertansif hastalarda daha fazla görülmektedir.

4. Pulmoner komplikasyonlar: Akciğer infeksiyonları posttransplant dönemde çok önemli bir komplikasyondur ve ölümle sonuçlanabilir. Bu durum bakteriyel, viral, oportünistik ajanlara veya noninfeksiyöz nedenlere (örneğin, sıvı yüklenmesi, tümörler, şimik iritanlar) bağlı olabilir.

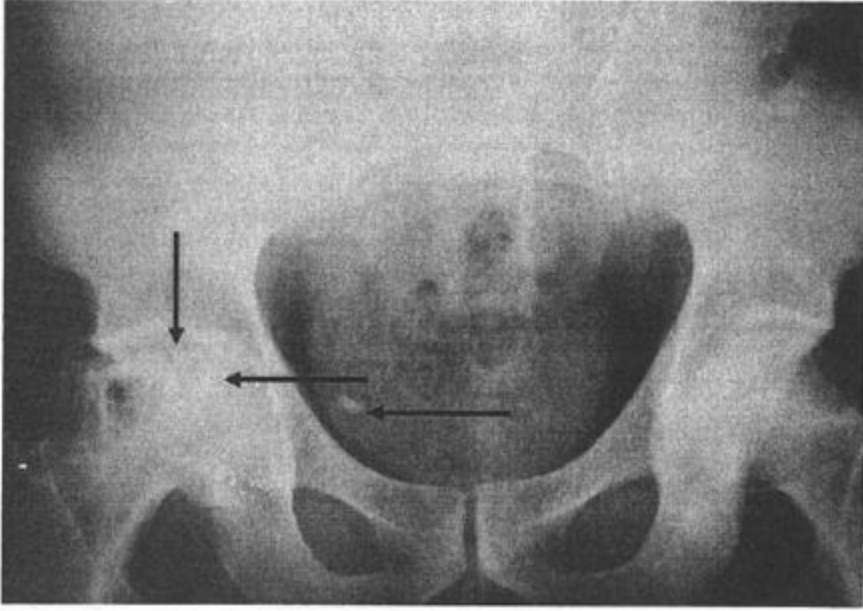
5. Gastrointestinal sistem komplikasyonları: Bu komplikasyonlar gastrointestinal kanala, pankreasa, karaciğer ve safra yollarına ait olabilir. Orofarenkste kandidiasis, mukoza ülserasyonları, periodontal hastalık, gingiva

hipertrofisi, viral ve bakteriyel infeksiyonlar ve kanserler görülebilir. Üst gastrointestinal sistem kanamaları olabilir. Kolonda divertikülit, ülserasyon, kanama, perforasyon ve kanser görülebilir. Pankreatit oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Karaciğer enzimlerinde akut, geçici veya kronik yükselmeler olabilir. Bunun en sık nedeni hepatitlerdir (özellikle hepatit C). Hepatit viruslarına bağlı kronik persistan hepatiti olan hastalarda, sık olarak aktif forma dönüş olabilir. Bazen CMV, herpesvirüs ve Epstein-Barr virüsüne bağlı hepatitler de görülebilir. Ayrıca siklosporin-A, azathioprine, antihipertansifler ve lipid düşürücü ilaçlar toksik hepatite yol açabilir.

6.Hematolojik komplikasyonlar: En sık görülen hematolojik komplikasyonlar anemi, eritrositoz, lökopeni ve trombositopenidir. Aneminin nedenleri azathioprine bağlı kemik iliği toksisitesi, böbrek fonksiyonlarının giderek kötüleşmesi ve bazı rejeksiyonlar sırasında görülen mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. Eritrositoz, çok sık görülen bir komplikasyondur. Predispozan nedenler olarak, nativ böbreklerin yerinde bırakılması, primer hastalığın glomerülonefrit olması, pretransplant dönemde kan transfüzyonlarının yapılmış olması ve erkek cinsiyet sayılabilir. Hematokritin %55'in üzerine çıkması durumunda tedavi edilmesi gerekir. Azatioprin, mikofenolat mofetil ve sirolimus anemi, trombositopeni ve lökopeniye yol açabilir ve bu durumda ilaç dozlarının azaltılması gerekebilir. Lökopeni ALG, ATG gibi preparatlarla veya araya giren infeksiyonlarla ilişkili de olabilir. Trombositopeni nedenleri de, nötropeni nedenlerine çok benzer, bazen trombosit tüketimi yapan ağır rejeksiyonlar sırasında da trombositopeni görülebilir.

7.Endokrin ve metabolik komplikasyonlar: Sekonder hiperparatiroidisi olanlarda ve transplantasyon öncesinde uzun etkili D vitaminleri kullananlarda hiperkalsemi olabilir. Ayrıca sekonder hiperparatiroidi, tübüler fonksiyon bozukluğu ve yüksek doz steroidlerin kullanılması nedeniyle idrarla olan kayıplar sonucu hipofosfatemi de görülebilir. Kortikosteroid ve siklosporin-A'ya bağlı olarak posttransplant dönemde diyabet ortaya çıkabilir. Ayrıca hiperlipidemi de sık karşılaşılan bir sorundur.

8.Lokomotor sistem komplikasyonları: Bunlar arasında aseptik nekroz sık görülen bir komplikasyondur. Patogenezinde en önemli rolü kortikosteroidler oynar. En fazla femur başı tutulur (Şekil 3). Ayrıca özellikle alt ekstremitelerin proksimal adalelerini tutan steroid miyopatisi de görülebilir. Daha nadir olarak sistemik bir infeksiyona sekonder veya ekleme yapılan bir girişim sonucunda infeksiyöz artrit gelişebilir.



Şekil 3. Sağda aseptik femur başı nekrozu (Ön-arka pelvis grafisi). Pelvis içinde bir adet flebolit, taşla karışabilir.

9.Psikiyatrik komplikasyonlar: Posttransplant dönemde depresyon veya steroid psikozu ile karşılaşılabilir. Ciddi psikiyatrik problemlerden korunmanın en iyi yöntemi pretransplant dönemde hastaların ayrıntılı olarak psikiyatrik incelemeden geçirilmesidir.

10.Göz ile ilgili komplikasyonlar: Böbrek transplantasyonundan sonra göz ile ilgili en sık rastlanılan komplikasyon katarakttır. Steroidi kullanım süresi ve dozu arttıkça, komplikasyon daha ağır seyreder. Diğer komplikasyonlar içerisinde, az görülmesine rağmen, CMV retiniti büyük önem taşır ve bazen körlükle sonuçlanabilir. Ayrıca, gözün viral ve fungal infeksiyonları da posttransplant dönemde sorunlara yol açabilir.

11.Kanser: Genel popülasyona göre bu grupta kanser insidansı 100 misli daha fazladır. En sık görülenleri deri kanserleri, Hodgkin dışı lenfomalar, Kaposi sarkomu, serviks ve uterus kanserleri, vulva ve perine kanserleri, hepatobiliyer sistem kanserleridir. Azatioprine deri, serviks ve vulva kanserlerinin, siklosporin-A ise, lenfoma, Kaposi sarkomu ve böbrek tümörlerinin ortaya çıkmasını daha fazla uyarmaktadır.

BÖBREK VERİCİSİNDEKİ KOMPLİKASYONLAR

Donör nefrektomi iki yöntemle yapılabilir: Açık veya laparoskopik nefrektomi. Laparoskopik donör nefrektomi daha az ağrı, skar neden olması, ve hastanede yatış süresini kısaltması, vericinin kısa sürede normal aktivite ve işine dönmesini kolaylaştırması nedeniyle son yıllarda giderek daha fazla merkezde uygulanmaktadır. Yöntemin başlıca dezavantajları ise erken dönemde greft fonksiyonunun yetersiz olması, ameliyatın daha uzun sürmesi ve maliyetidir.

Donör nefrektomiden sonra erken dönem komplikasyonlar anestezi ve ameliyata aittir. Onbinde 3 oranında mortalite vardır. Erken dönemde % 1.8-3 oranında yara enfeksiyonu, kanama, böbrek yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner tromboemboli, sepsis, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlara rastlanır. Bu komplikasyonlar laparoskopik cerrahi yapılanlarda açık nefrektomi yapılanlardan daha sık görülür.

Canlı vericilerin 10-20 yıllık takiplerinde bu hastalarda proteinüri, glomerüler filtrasyon değerinde azalma ve hipertansiyon görülebilir. Glomerüler filtrasyon değerindeki azalma böbrek yetmezliği oluşturacak düzeyde değildir. Son yıllarda canlı böbrek vericilerindeki hipertansiyon sıklığının benzer yaş, cins ve çift böbrekli hastalardan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

KAYNAKLAR

1. Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37: 1363-1378.
2. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 631-667.
3. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları.
4. Ramos EL, Tilney NL, Ravenscraft MD. Clinical aspects of renal transplantation. *The Kidney*. Brenner BM, Rector FC (eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991: 2361-2407.
5. Strom TB, Carpenter CB. Immunobiology of kidney transplantation. *The Kidney*. Brenner BM, Rector FC (eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1991: 2336-2360.
6. Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365-376.
7. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in renal transplant recipients. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 1667-1672.
8. Waples MJ, Belzer FO, Uehling DT. Living donor nephrectomy: A 20-year experience. *Urology* 1995; 45: 207-210.

9. Akpolat T, Arık N. Diyaliz Hakkında Genel Bilgiler, Hemodiyaliz, Renal Transplantasyon. Nefroloji El Kitabı. Akpolat T, Arık N (eds). 1. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996: 197-207.
10. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4 Suppl 2): S3-21.
11. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.
12. Racusen, LC, Colvin, RB, Solez, K, Mihatsch, MJ. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708-714.
13. <http://www.unos.org>
14. <http://www.usrds.org>
15. <http://www.uptodate.com>
16. Colm CC, Midford E. Clinical aspects of renal transplantation. *Brenner & Rector's The Kidney*. Brenner BM (ed). WB Saunders, Philadelphia, 2004.
17. *Handbook of Kidney Transplantation*. Danovitch GM (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005

KONU 15

OBSTRÜKTİF NEFROPATİ

Turgay ARINSOY

Üriner sistemde oluşan tıkanıklıkların sonucunda gelişen hastalıkları tanımlamak için genellikle hidronefroz, obstrüktif üropati ve obstrüktif nefropati deyimleri eş anlamlı olarak kullanılmaktadır; ancak aralarında anlam farklılıkları bulunmaktadır. Tıkanan kısmın proksimalinde dilatasyon oluşur. Renal kaliks, pelvis ve üreterde oluşan dilatasyona hidronefroz denilir. Burada unutulmaması gereken nokta hidronefrozun obstrüksiyon dışı nedenlerle de oluşabileceğidir (veziköüreteral reflü, gebelik, primer megaüreter, akut piyelonefrit ...). Obstrüktif üropati ise renal kaliksten eksternal üretral meatusa kadar herhangi bir düzeyde oluşan tıkanıklığı anlatmak için kullanılmaktadır. Obstrüktif nefropati deyimini ile de idrar akımında oluşan engellemeye ikincil böbreklerde meydana gelen patolojik ve işlevsel değişiklikler tariflenmektedir. Üriner sistem obstrüksiyonları böbrek yetmezliğine yol açan reverzibl (geri dönüşümlü) nedenlerdendir, bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir.

İNSİDANS: Üriner obstrüksiyon nadir olmayan bir hastalıktır. Otopsi bulgularına dayanılarak yapılan bir araştırmada tüm yaş grupları kombine edildiğinde erkeklerde % 3.9, kadınlarda % 3.8 sıklığındadır. 20-60 yaşları arasında gebelik ve pelvik kanserlere ikincil olarak kadınlarda daha sık iken, 60 yaşın üstündeki olgularda prostat hastalıkları nedeniyle erkeklerde daha fazla görülmektedir.

NEDENLERİ: Üriner obstrüksiyon nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yetişkinlerde taş, prostat hastalıkları ve jinekolojik kanserler en sık rastlanılan nedenlerdir.

FİZYOPATOLOJİ: Normal şartlarda oluşan idrarın kaliklerden mesaneye kadar iletilmesi düz adalelerin peristaltik kasılmaları sonucunda oluşur. Proksimal üreterde istirahat basıncı 0-10 mm Hg iken, peristaltik kasılmalar esnasında 20-70 mm Hg'ya kadar yükselmektedir. Üreterin peristaltik kasılmaları longitudinal ve sirküler tarzdadır ve üreter içinde oluşan basınç

artışı renal pelvise ileilmemektedir. Normalde intrapelvik basınç 4-6.5 mm Hg'dır.

Akut tam üreteral tıkanmada artan intralüminal basınç nedeniyle intrapelvik basınç 50-70 mm Hg'ya kadar yükselerek toplayıcı kanallar ve tübülüslerde basınç artışına neden olur. Artan intratübüler basınç glomerüler filtrasyon değerinin (GFD) azalmasına neden olur. Çünkü ;

GFP : (KHP- KOP) - (THP-TOP)

GFP: Glomerüler filtrasyon basıncı

KHP: Kapiller hidrostatik basınç

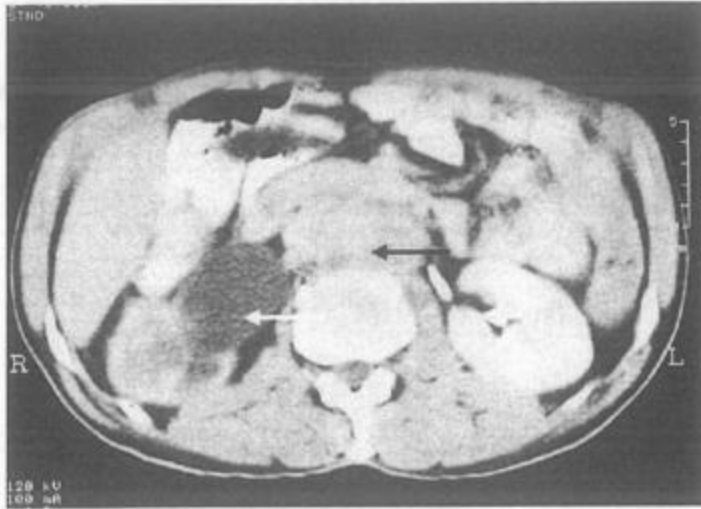
Tablo 1. Obstrüktif nefropati nedenleri

İNTRİNSİK NEDENLER

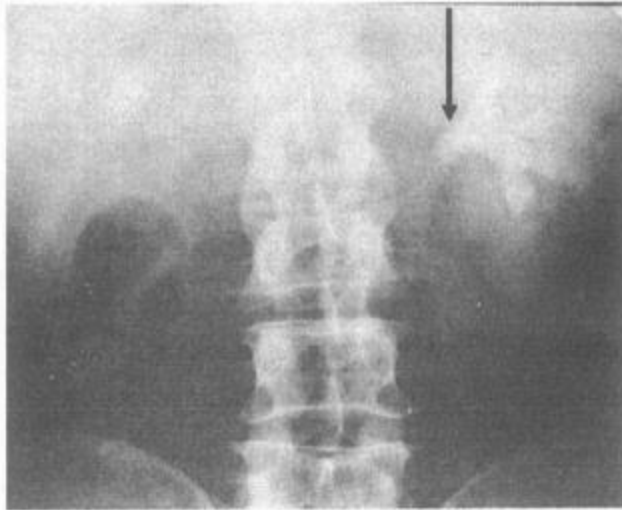
- Taş
- Kan pıhtısı
- Nekrotik papilla
- Fungal tıkaç
- Ürik asit kristalleri
- Üreteropelvik darlık
- Üreterovezikal darlık
- Nörojenik mesane
- Mesane boynu darlığı
- Üreter striktürleri (yapışıklıkları) (Tbc, taş, radyoterapi sonrası, şistozomiazis)
- Üretra striktürleri (enfeksiyon ya da kateter sonrası)
- Üretral valvler
- Meatal darlık
- Mesane, üreter ve üretra tümörleri (Şekil 1-5).
- Travma

EKSTRİNSİK NEDENLER

- Benign prostat hipertrofisi ve karsinomu
- Pelvik tümörler (özellikle jinekolojik kanserler)
- Retroperitoneal fibrozis
- Retroperitoneal tümörler ve enfeksiyonlar
- Gastrointestinal hastalıklar (Crohn hastalığı, pankreatit, divertikülit...)
- Üreteral ligasyon
- Vasküler değişiklikler (Anevrizma, aberrant damar)
- Gebelik
- Cerrahi işlemler



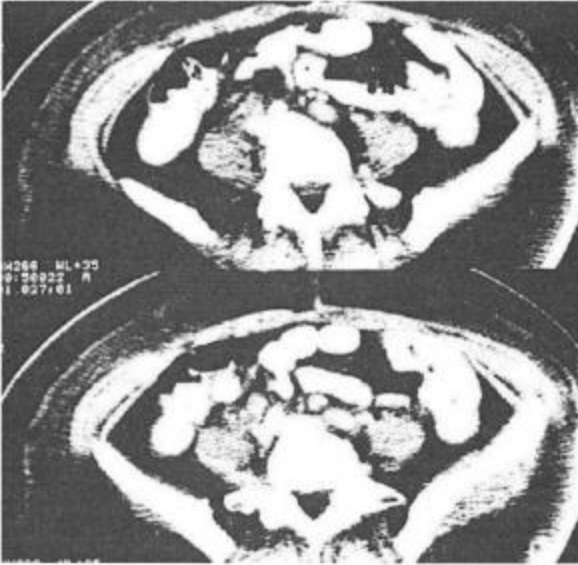
Şekil 1. Üreter tümörüne bağlı hidronefroz ve paraaortik lenf bezleri (Abdominal tomografi)



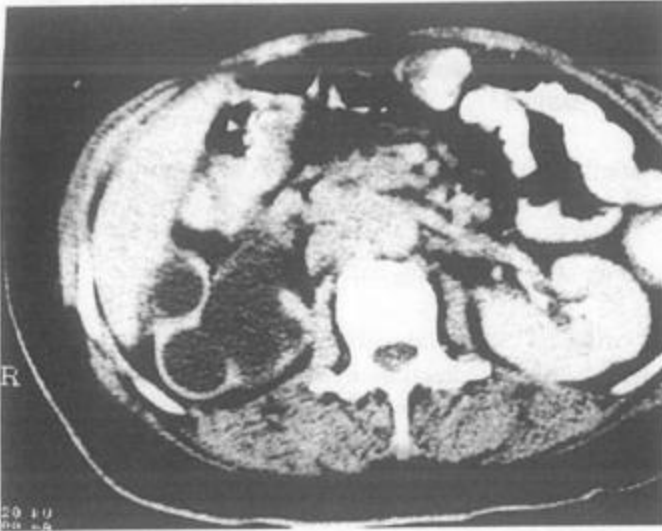
Şekil 2. Üreter tümörü olan hasta, sağ böbrek fonksiyon göstermiyor, solda toplayıcı sistem genişlemiş (Intravenöz piyelografi)



Şekil 3. Mesane tümörüne bağlı mesanede dolma defekti ve sağ böbrekte fonksiyon azalması (Intravenöz piyelografi)



Şekil 4. Tümöre bağlı sağda üreter tıkanması (Abdominal tomografi). Üreter genişlemiş ve kontrast madde tutmamış.



Şekil 5. Şekil 4'teki hastada tıkanmış üreter proksimalinde genişlemiş pelvikalisiyel sistem (Abdominal tomografi)

KOP: Kapiller onkotik basınç

THP: Tübüler hidrostatik basınç

TOP: Tübüler onkotik basınç

Yukarıdaki formülde de görüldüğü gibi tübüler basıncın artışı GFP'nin azalmasına ve dolayısıyla da GFD'nin düşmesine neden olacaktır. 24 saat sonra tübüler basınç düşmeye başlar. Bunun nedenleri:

1) Üreterin dilatasyonu ve duvar tonusunun azalması

2) GFD'nin azalması ile oluşan ultrafiltratın azalması

3) İdrarın üriner toplayıcı sistem boyunca geri emilerek sistemik dolaşıma dönmesidir.

Kronik obstrüksiyonlarda THP'nin normale yakın düzeylere gelmesine karşın, GFD düşük kalmaya devam etmektedir. Akut obstrüksiyonun ilk saatlerinde renal kan akımı artar, ancak 12-24 saat sonra normalin % 40'ına iner.

Başlangıçta renal kan akımının artmasında vazodilatatör prostaglandinler (PG E₂) rol oynarken geç dönemde thromboksan A₂ sentezi artmakta ve renal vazokonstrüksiyona neden olarak renal kan akımının azalmasına yol açmaktadır. Renal kan akımının azalması ile doğal olarak GFD de düşmektedir. Özet olarak kronik dönemde GFD azalmasının nedenleri:

1)Renal kan akımında azalma

2)Ultrafiltrasyon koefisientinde (katsayısında) (K_f) azalma (renin-anjiyotensin II artışına bağlı olarak)

3)Renal parankimal atrofi şeklinde sayılabilir.

Obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasından sonra GFD'nin normale dönmesinde en önemli etken tıkanmanın süresidir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda 1-2 haftalık tam tıkanmada başlangıç GFD'nin % 70-100'ü geri dönerken, 4 hafta süren tıkanmalarda ancak % 20-30'u geri dönebilmektedir. Genellikle tıkanmanın ortadan kaldırılmasından sonraki 2-4 hafta içinde maksimal iyileşme gerçekleşmektedir. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi üriner tam tıkanmaların tedavisinde geç kalındığı takdirde kalıcı böbrek hasarı ve olayın bilateral olması halinde de kaçınılmaz olarak son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.

TÜBÜLER FONKSİYON BOZUKLUKLARI: Obstrüktif nefropatide oluşan tübüler fonksiyon bozuklukları;

1)Kısmi tıkanıklıklarda karakteristik olarak idrarın konsantrasyon yeteneği bozulması ve poliüri oluşması

2)Distal tübüliden hidrojen ve potasyum sekresyonunda azalması şeklinde özetlenebilir.

POSTOBSTRÜKTİF DİÜREZİS: Bilateral tam tıkanıklığın ortadan kaldırılması ile aşırı bir diürez meydana gelir, oluşan bu tabloya postobstrüktif diürez adı verilmektedir. Bu dönemde yoğun şekilde su, sodyum ve diğer elektrolit kayıpları oluşmaktadır. Eğer bu kayıplar yeterince yerine konulamaz ise hipovolemi ve ciddi elektrolit bozuklukları ortaya çıkar. Günlük idrar miktarının 50 litreye kadar çıktığı vakalar bildirilmişse de ortalama günlük idrar volümü 6-8 litre kadardır ve birkaç gün sürmektedir. Postobstrüktif diürezin oluşumunda sodyum ve suyun tübüler geri emilim bozukluklarının, üre gibi biriken toksik maddelerin neden olduğu solüt diürezinin, tıkanıklık sırasında

ekstrasellüler sıvıda biriken su ve sodyum yükünün ve azalmış renal konsantrasyon kapasitesinin rol oynadığı kabul edilmektedir.

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER: Uzun süren tam tıkanıklıklarda böbrekte aşırı büyüme, pelvis ve kalikslerde dilatasyon, medüllada harabiyet ve kortekste incelleme saptanmaktadır. Erken dönemde özellikle toplayıcı kanallarda olan genişleme dikkat çekmektedir ve glomerüller başlangıçta korunmuştur. İleri dönemde ise tübüler atrofinin yanında kronik interstisyel inflamatuvar değişiklikler ve glomerüller hiyalinizasyon gelişmektedir.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR: Kronik obstrüktif nefropatiler genellikle sinsi seyirlidir. Belirti ve bulguların çoğu nonspesifiktir ve bu nedenle kronik böbrek yetmezliği ortaya çıkana kadar tanı gözden kaçabilir.

Bilateral tam tıkanıklıklarda veya fonksiyone tek böbreği olup da tam tıkanıklık oluşan olgularda anüri ve akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişir. Kısmi tıkanıklıklarda ise poliüri karakteristik belirtidir. Alt üriner sistem obstrüksiyonlarında (Örneğin prostat hastalıkları, mesane tümörleri, nörojenik mesane....) dizüri, idrar akımında ve atımında azalma, terminal damlama, akut üriner retansiyon gibi belirtiler görülür. Akut üreteral tıkanmalarda böğür ağrısı tipiktir ve genellikle pelvik bölgeye doğru yayılım gösterir. Taş, papiller nekroz gibi olgularda renal kolik olarak tanımlanan çok şiddetli tarzda ağrı oluşurken, kısmi tıkanıklıklarda künt vasıfta bir ağrı söz konusu olabilir. Özellikle diürez sırasında ağrının artması üreteropelvik darlıklar için tipiktir. İleri derecede hidronefroz olgularında böbrekler palpe edilebilir hale gelir ve bazen obstrüksiyonun ilk bulgusu olabilir. Yine mesane boynu tıkanıklıklarında, mesane suprapubik bir kitle şeklinde ele gelebilir (glob vezikale). Akut üreter tıkanmalarında kostovertebral açığı duyarlılığı oluşur. Üriner infeksiyon obstrüktif nefropatinin sık rastlanılan komplikasyonlarından ve üriner infeksiyonun belirti ve bulguları ortaya çıkar. Hipertansiyon üriner tıkanıklıklarda nadir olmayan bir bulgudur. Bilateral tıkanmalarda genellikle biriken sodyum ve suyun, ünilateral (tek taraflı) olgularda ise artan renin düzeyinin hipertansiyon oluşumuna katkısı vardır.

LABORATUVAR BULGULARI

İdrar incelemesi: Bulgular altta yatan nedene göre değişmektedir, özel bir bulgu yoktur. Örneğin nefrolitiazis, papiller nekroz ve tümöral olgularda makroskopik ya da mikroskopik hematüri görülür. Üriner infeksiyon oluşmuşsa bakteriüri ve piyüri vardır. Kronik obstrüksiyonlarda hafif-orta derecede proteinüri (1-2 gr/gün) oluşabilir. Ürolitiazis olgularında çeşitli kristaller

görülebilmektedir. Hidronefroz olgularında polisitemi gelişebilmektedir (eritropoietin artışına bağlı olarak).

Biyokimyasal inceleme: Akut üriner obstrüksiyon nedeni ile oluşan akut böbrek yetmezliği olgularında BUN ve kan kreatinin düzeyleri artar, ancak BUN artışı kreatinin artışına göre daha fazladır (BUN/kreatinin > 15). Bu nedenle başlangıçta prerenal akut böbrek yetmezliği ile karışabilir. İdrar ozmolalitesi yüksektir (>750 mOsm/kg). Fraksiyone sodyum ekskresyonu akut tübüler nekrozun tersine düşüktür. İdrar/plazma kreatinin oranı artmıştır. İleri dönemde ise idrar ozmolalitesi düşer, idrar/plazma kreatinin oranı azalır. Sonuç olarak ileri dönemde idrar ve kan bulguları prerenal azotemi özelliklerini kaybeder ve akut tübüler nekroz ile uyum gösterebilir (Bakınız Akut Böbrek Yetmezliği, Konu 12A, Tablo 3).

TANI: İyi alınmış bir öykü, ayrıntılı bir fizik muayene, kan ve idrar incelemelerinden sonra tanıya ulaşılabiliyorsa de kesin tanı için sıklıkla radyolojik inceleme gerekmektedir.

1)Yatarak karın grafisi: Renal taşların gösterilmesi için ilk yapılacak tetkiktir. Böbrek taşlarının % 90'ı radyoopaktır, ayrıca böbrek boyutları hakkında bilgi sahibi olunulabilir.

2)Abdominal ultrasonografi (US): Obstrüktif olaylarda kolay yapılması ve noninvaziv olması nedeniyle ilk yapılması gereken radyolojik incelemedir. Böbrek boyutları, toplayıcı sistemde oluşan dilatasyon kortekste olan inceleme ve renal taşlar US ile tespit edilebilir. Ayrıca mesane ve prostata ait lezyonların gösterilmesinde çok yararlı bir yöntemdir. Ancak, akut tıkanmalarda minimal dilatasyon olacağından normal US bulguları akut obstrüksiyonu ekarte ettirmez. Hidronefroz olgularının tanısında US'nin sensitivitesi (duyarlılığı) % 90, spesifitesi (özelliliği) ise yaklaşık % 100'dür.

3)İntravenöz piyelografi (İVP): Kontrast maddeye bağlı gelişen toksik nefropati ve allerjik reaksiyon riskine rağmen İVP halen obstrüktif olaylarda tanı için sık kullanılan yöntemlerdendir. İVP ile hem böbreklerin fonksiyonları, hem de tıkanıklığın düzeyi ve derecesi hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Tıkanan kesimin proksimalinde dilatasyon oluşur. Mesane boynu tıkanıklıklarında miksiyondan sonra mesanenin boşalmadığı gözlemlenir. Böbrek fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğu durumlarda yeterli görüntü elde edilemeyeceğinden ve toksisite riski artacağından İVP yapılmamalıdır.

4)Bilgisayarlı tomografi: Obstrüktif olayların çoğunda tanı için kullanılmamakla birlikte diğer incelemelere göre üstünlüğü olduğu durumlar da

söz konusudur. Özellikle retroperitoneal bölgede yer alan kitlelerin ve üriner sistem tümörlerinin görüntülenmesinde yararlıdır.

5)Retrograt piyelografi: Genel anestezi gerektirmesi ve infeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle günümüzde çok gerekmedikçe uygulanmamaktadır. Sistoskopi ile üreter orifisinden üretere kateter yerleştirilir ve kontrast madde verilerek üriner sistem görüntülenir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile yeterli bilgi edinilemediği durumlarda özellikle de alt ve orta üretere ait patolojilerde yararlı olmaktadır.

6)Antegrat piyelografi: Tanı ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Yeterince genişlemiş olan kalikslere ya da pelvis içine perkütan olarak kateter yerleştirilir. Buradan verilen kontrast madde ile tıkanıklığın hangi düzeyde olduğu saptanabilirken, aynı zamanda kateter ile drenaj sağlanabilir (Perkütaneöz nefrostomi).

TEDAVİ: Yüksek dereceli veya bilateral tam tıkanmalara bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği olgularında zaman kaybetmeden girişim yapılmalı ve idrar akımı sağlanmalıdır. Tıkanıklık mesanenin distalinde ise üretral kateter veya suprapubik kateter yerleştirilerek geçici olarak idrarın boşaltılması sağlanabilir. Eğer tıkanıklık mesanenin üstünde bir yerde ise perkütaneöz nefrostomi veya retrograt olarak üreterin kateterizasyonu ile idrar akımı yeniden elde edilir (Şekil 6). Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda varsa ağrı dindirilmeli, sıvı elektrolit dengesi düzeltilmeli, infeksiyonlar için uygun antibiyotik tedavisine başlanmalı ve gerekiyorsa diyaliz yapılmalıdır.

Düşük dereceli akut obstrüksiyonlarda ya da kronik kısmi tıkanmalarda ise cerrahi girişim için birkaç hafta beklenebilir. Ancak aşağıda sıralanan koşullar varsa zaman kaybetmeden cerrahi işlem yapılmalıdır

1)Tekrarlayan üriner infeksiyon atakları

2)Hastada belirgin semptomların olması (Şiddetli ağrı, dizüri, miksiyon zorlukları)

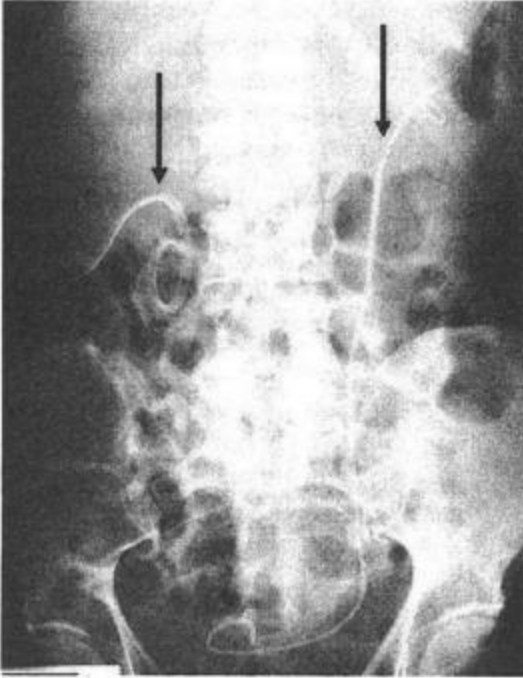
3)Üriner retansiyon

4)İlerleyici böbrek hasarına ait bulguların ortaya çıkması.

Cerrahi tedavi sonucunda tıkanıklığın giderilmesi ile böbrek fonksiyonlarının korunması sağlanacak ve kronik böbrek yetmezliği gelişimi engellenecektir. Abdominal US veya floroskopi önderliğinde gerçekleştirilen perkütanöz

nefrostominin yaygınlaşmasından sonra acil cerrahi müdahalelerde belirgin azalma olmuştur. Böylece hastalar optimum koşullarda opere edilmekte, morbidite ve mortalitede de önemli ölçüde düşüş olmaktadır. Son yıllarda antegrat veya retrograt olarak yerleştirilen internal kateterler (Örneğin double J kateter) ile uzun dönemde diürez sağlanabilmektedir. Bu yöntem özellikle metastatik kanserlere veya retroperitoneal tümörlere ikincil gelişen tıkanıklıkların tedavisinde çok yararlı olmaktadır.

Üriner sistem tıkanmalarının tedavisinde infeksiyonla mücadele oldukça önemli bir noktadır. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre uygun antibiyotik başlanılmalı, en sık etkenin gram (-) bakteriler olduğu akılda tutulmalıdır. Kronik obstrüksiyonlarda yerleştirilen kateterler uzun süre kalacak ise idrar kültürlerinde bakteri üremesi kaçınılmazdır. Eğer yalnızca kültür sonuçlarına bakarak antibiyotik verilecek olursa hem steril idrar elde edilemeyecek hem de süperinfeksiyon riski oluşacaktır. Bu nedenle ateş, titreme, kateter giriş yerinde inflamasyon gibi bulgular olmadıkça antibiyotik verilmemelidir.



Şekil 6. İki taraflı hidronefrozu olan bir hasta (Direkt üriner sistem grafisi). Sağ tarafa perkütan nefrostomi, sol tarafa double J kateter konmuş.

Postobstrüktif diürez döneminde oluşan poliüri sırasında hipopotasemi, hiponatremi, hipernatremi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları ve dehidratasyona bağlı olarak periferik vasküler kollaps gelişebilmektedir. Bu dönemde uygun sıvı-elektrolit tedavisine özen gösterilmelidir. Tıkanıklığın kaldırılması ile oluşan poliüri genellikle birkaç günde düzelir. Ancak fazla miktarda sıvı verilirse yapay olarak poliüri dönemi uzatılmış olur. Günlük idrar miktarı ve idrar elektrolitleri yakın izlenmeli ve hipovolemi, hipotansiyon, hipopotasemi, hipomagnezemi, hiponatremiyi engelleyecek şekilde sıvı ve elektrolit tedavisi yapılmalıdır. Sonuç olarak obstrüksiyonların erken tedavisi ile kalıcı böbrek hasarının önlenebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.Wilson DR. Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1980; 18: 281-292.
- 2.Klahr S. Obstructive uropathy. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*. Glasscock RJ (ed). Mosby-Year Book, St. Louis, 1992: 81-87.
- 3.Klahr S, Bander SJ. Obstructive nephropathy. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989: 889-909.
- 4.Barbaric ZL. Percutaneous nephrostomy for urinary tract obstruction. *AJR* 1984; 143: 803-809.
- 5.Timothy HM. Urinary obstruction. *Medicine International* 1991; 87: 3618-3624.

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

Zelal ADIBELLİ, Serhat ÜNAL

Üriner sistem (ÜS) infeksiyonları sık görülen infeksiyonlardan biri olup, nozokomial infeksiyonlar içinde de birinci sıradadır. Asemptomatik bakteriüriden, ürosepsise kadar değişik klinik spektrumda kendisini gösterir.

TANIMLAR

ÜS infeksiyonu, daha çok bakterilerle oluşan, ÜS'in çeşitli bölümlerindeki infeksiyonu ifade eder. ÜS infeksiyonu bakteriüriye neden olur. Normalde steril olması beklenen idrarda infeksiyon veya kontaminasyon sonucu bakteri olması bakteriüri'yi tanımlar. Kontaminasyon ve infeksiyonu ayırtetmek amacıyla "**önemli bakteriüri**" (significant bacteriuria) kavramı ortaya çıkmıştır. Önemli bakteriüri kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. "Önemli bakteriüri" kriterleri

- Semptomatik kadınlarda, $\geq 10^2$ cfu (colony forming unit) koliform bakteri/ml
- Semptomatik kadınlarda, $\geq 10^5$ cfu non-koliform bakteri/ml
- Semptomatik erkeklerde, $\geq 10^3$ cfu bakteri/ml
- Asemptomatik kadın hastalarda, ardarda iki örnekte, $\geq 10^5$ cfu bakteri/ml
- Asemptomatik erkek hastalarda, tek örnekte, $\geq 10^5$ cfu bakteri/ml
- Semptomatik hastada, suprapubik kateterizasyonla alınan örnekte üreme
- Üriner kateteri olan hastada, $\geq 10^2$ cfu bakteri/ml

Klinik semptom ve bulgularla beraber önemli bakteriüri bulunmasına **ÜS infeksiyonu** denir. ÜS infeksiyonu, lokalizasyonuna göre alt ya da üst ÜS infeksiyonu şeklinde seyredebilir.

Alt ÜS infeksiyonu (sistit vb.), dizüri, sık idrara çıkma ve acil idrar yapma hissi semptomlarıyla kendini gösteren, mesane infeksiyonudur. Aynı

semptomlar üretrit, vajinit ve infeksiyon olmaksızın oluşan mesane inflamasyonunda da görülebilir.

Üst  S infeksiyonu (akut piyelonefrit), böbrek parankim ve/veya toplayıcı sisteminin infeksiyonu olup, alt üriner sistem infeksiyonu bulgularına ilave olarak ateş, terleme, titreme ve b g r ağrısı ile karakterizedir.

Kronik piyelonefrit ise, böbreğin spesifik histopatolojik görünümünü ifade eder. Böbrek interstisyum ve tübüllerinin ilerleyici inflamasyonuna sekonder asimetrik tutulum vardır. Etiyolojisini çoğunlukla rekürren infeksiyonlar oluşturmakla birlikte, kronik obstrüksiyon, ürik asit nefropatisi, analjezik kullanımı, hipokalemik nefropati de sorumlu tutulmaktadır.

 S'i ilgilendiren apseler, parankim içinde ise **intrarenal**; böbrek çevresindeki yumuşak dokuda ise **perinefrik apse** adını alır. Piyelonefrit veya bakteremiye sekonder gelişirler.

Asemptomatik bakteriüri,  S'e ait semptomu olmayan hastada önemli bakteriüri olmasıdır. Tanısı, yakınması olmayan hastada en az iki idrar kültüründe aynı mikroorganizmanın ($\geq 10^5$ colony-forming unit [CFU] bakteri/ml) gösterilmesiyle konur.

Akut prostatit, prostat bezinin akut bakteriyel infeksiyonudur. Ani gelişen ateş, perineal ağrı ve işeme esnasında gelişen irritasyon ile karakterizedir. Çoğunlukla bakteri riyle beraberdir.

Kronik prostatit de, prostat bezinin infeksiyonudur, ancak inflamasyon düşük derecede ve sürekli olarak ve  S'in çeşitli bölgelerinde relapslarla karakterizedir.

Akut  retral sendrom (piyüri/dizüri sendromu)'da ise, semptomlara rağmen önemli bakteriüri yoktur.

Ürosepsis,  S infeksiyonuna sekonder gelişen yaşamı tehdit eden semptomatik bakteremidir. Hastane dışı gelişen  rosepsiste, çoğunlukla akut piyelonefrit veya renal apse tespit edilirken; nozokomial ürosepsis ise sıklıkla kateterizasyonu takiben gelişir.

Uygun tedaviye rağmen  S infeksiyonları tekrar edebilirler. **Reinfeksiyon**, farklı bir mikroorganizmayla, **relaps** ise aynı mikroorganizmayla, tedavinin

bitiminden sonra gelişen nüksü tanımlar. Altı ay içerisinde ≥ 3 ÜS infeksiyonu gelişmesine **rekürren** ÜS infeksiyonu denir.

Özellikle tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından, komplike olmayan ve komplike ÜS infeksiyonları ayırımı yapılmıştır. **Komplike olmayan ÜS infeksiyonu**, ÜS'de yapısal ve/veya fonksiyonel anomalisi olmayan normal konakçıdaki alt veya üst ÜS infeksiyonunu tanımlar. **Komplike ÜS infeksiyonu** ise, "ÜS taşı, böbreğin kistik hastalıkları, obstrüksiyon, anatomik anomaliler, nörojenik mesane, yabancı cisim, diyabetes mellitus, gebelik, renal transplantasyon, metabolik veya immünolojik hastalıklar, prostat infeksiyonları, düşkün-yaşlı hastalar" faktörlerinden en az bir tanesinin ÜS infeksiyonuna eşlik etmesi durumuna verilen isimdir.

EPİDEMİYOLOJİ

ÜS infeksiyonları genel olarak kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Bunun sebebi kadınlarda genital anatomi (üretra, vajen- anüs yakınlığı, üretranın kısa olması) ve antibakteriyel prostat sekresyonunun yokluğudur. Yeni doğan döneminde erkek/kız oranı eşit olup, %1-2 sıklığında görülür. Okul öncesi dönemde kız çocuklarında %3-5, erkeklerde ise %0.5 oranındadır. Oran, okul döneminde erkek çocuklarında azalmaya devam ederek %0.05'e inerken, kız çocuklarında %5 oranı korunur. Erişkin kadınlarda görülme sıklığı cinsel aktiviteyle orantılıdır. Cinsel temasta bulunmayan kadınlarda %0.5-2 oranında görülürken, bu oran cinsel temasta bulunan kadınlarda %4-8'e kadar ulaşır. Kadınların ÜS infeksiyonlarına daha yatkın olmalarının kan grubu antijenleriyle ilişkili olduğu, Lewis non-sekretuar [Le(a+b-), Le(a-b-)] antijenleri, veya P1, B grubu antijenleri taşımanın hijyenden daha önemli faktörler olduğu düşünülmektedir. Erişkin kadınların %40-50'si hayatları boyunca en az bir kere ÜS infeksiyonu geçirdiklerini söylemektedirler. Erişkin erkeklerde görülme sıklığı %0.5'tir. Yaşlılarda her iki cinste görülme sıklığı artar. Kadınlarda %10-20; erkeklerde %2 oranında görülür.

ETİYOLOJİ

ÜS infeksiyonlarında çoğunlukla etkenler bakteriler olup, nadiren virusler ve mantarlar da olabilir.

Çoğunlukla etkenler, barsak florasından kaynaklanan fakültatif anaerob bakterilerdir. *Escherichia coli* en sık görülen etkidir. Hastane dışı ÜS infeksiyonlarının %75-95'ini oluşturur. Bunu diğer enterik gram negatif bakteriler (*Proteus* ve *Klebsiella*) ve *Staphylococcus saprophyticus* izler. Genç

kadınlardaki akut semptomatik ÜS infeksiyonlarının %5-20'sinden ise *S. saprophyticus* sorumludur ve *E. Coli*'den sonra **ikinci sırada** yer alır. Daha nadir görülen, grup B *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* kadınlarda vajen ve perineal deriden köken alır.

Hastane kaynaklı ÜS infeksiyonlarında *E. coli* yine %50 oranında ilk sırayı alırken, bunu *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus*, *S. epidermidis* izler. Hastanede yatış süresi uzadıkça *E. coli* ve *Proteus* gibi etkenlerin görülme sıklığı azalırken, *P. aeruginosa* ve *Serratia* gibi mikroorganizmaların görülme sıklığı artmaktadır. Hastane kaynaklı ÜS infeksiyonlarında grup B *Streptococcus* daha çok diyabetik hastalarda; *S. epidermidis* ise üriner kateterizasyon yapılmış hastalarda izole edilmektedirler. Son yıllarda *Enterococcus* da sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır. 1983 yılında CDC (Centre for Disease Control and prevention) tarafından, *Enterococcus* 'un *E. coli*'den sonra ikinci sırada yer aldığı ve hastane kaynaklı ÜS infeksiyonlarının yaklaşık %15'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir.

PATOGENEZ

Mikroorganizmalar ÜS'e üç yolla ulaşırlar:

- 1.Lenfatik yayılım
- 2.Hematojen yayılım
- 3.Asendan yayılım

En çok asendan yolla olur. Kolon florasındaki bakteriler önce perine, vajen ve takiben periüretral alanı kolonize eder. Buradan üretraya ilerleyen bakteriler ÜS infeksiyonuna neden olurlar.

ÜS infeksiyonlarının lokalizasyonu ve şiddeti, bakteri inokulum miktarı, konakçı faktörleri ve etkenin virülansına bağlıdır.

Patogenezde etkili olan faktörler iki ana grupta toplanabilir:

I. Mikroorganizmaların özellikleri

A-Bakteri sayısı: Sayı arttıkça infeksiyon oluşması kolaylaşır.

B-Bakteriyel özellikler:

- 1)Hareketlilik

2)Üreaz yapımı

3)Adhezyon (Yapışma): Her *E. coli* ÜS infeksiyonuna yol açmaz. Üropatojenik olanlar O, K ve H serogrubundandır. Bunlarda P pilus adı verilen, epitel hücrelerdeki özel reseptörlere bağlanmayı sağlayan yapılar bulunur. Hemolizin ve aerobaktin üretirler.

4)Siderophore: Konakçıdan bakteri için gerekli bir mikrobesein olan demirin emilimini sağlar.

5)Protektinler: Bakteri dış yüzeyinde, konakçının savunma mekanizmalarından koruyan polisakkarit yapısında koruyucu katlar bulunmaktadır

6)Lipopolisakkarit: Toksik etkileri ile inflamasyonu tetikler.

7)Toksinler: α hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör I.

II.Konakçıya ait koruyucu faktörler:

1)İşemenin mekanik yıkayıcı etkisi

2)Epitel hücre eksfoliasyonu

3)İdrar oligosakkaridleri

4)İdrar immünglobülinleri (sekretuar IgA)

5)Tamm-Horsfall proteini

6)Mukozal mukopolisakkaridler

7)Erkeklerde prostat sekresyonu, kadınlarda vajen, perineal ve üretranın normal florası

8)İdrarın bakteri üremesini engelleyici etkisi

9)Polimorfonükleer lökositler: Bakterilerin doğrudan uyarılması sonucu kemotaksis ile gelen polimorfonükleer lökositler çeşitli sitokinler salgırlar.

10)Sitokinler: İnterlökin (IL) 1, IL8, IL6, tümör nekrozis faktör...

11)Laktoferrin: Bakteriostatik etkisi ile ortamdaki demiri sekestre ederek bakteri çoğalmasını önler ve bakterilerin membran geçirgenliğini artırarak doğrudan bakterisidal etki gösterir.

12)Hümmoral immün sistem: Bakterilerin O, H, K antijenlerine karşı antikor yanıtı oluşur.

13)Hücre aracılı bağışıklık: T hücre sitokinleri ile epitelyal hücrelerin savunma mekanizmalarını harekete geçirir.

Bu koruyucu faktörlerde bir eksiklik olması ya da bunların yaşlılık, diyabetes mellitus, üriner sistem taşı veya değişik faktörlerle oluşan obstrüksiyon gibi predispozan nedenlerle (Tablo 2) bozulması ile ÜS infeksiyonları oluşur.

Tablo 2. İdrar yolu infeksiyonu için predispozan faktörler

-
- Cinsiyet ve cinsel aktivite
 - Gebelik
 - Yaşlılık
 - Üriner sistem taşı
 - Diyabetes mellitus
 - Obstrüksiyon
 - Nörojenik mesane disfonksiyonu
 - Vezikoureteral reflü
 - Bakteriyel virülans faktörleri
 - Genetik faktörler (P kan grubu negatif kişilerde piyelonefrit sıklığı daha az; kan grubu antijeni sekrete etmeyen kişilerde rekürren ÜS infeksiyonları daha sık görülür)
 - Ürolojik girişim veya cerrahi
 - Üretral kateter
 - Renal transplantasyon
 - Spermisid kullanımı
 - Vajinal diafram kullanımı
 - Sistosel
-

KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Alt ÜS infeksiyonlarında (sistit) majör yakınma dizüri olup, diğer belirtiler acil idrar yapma ihtiyacı, suprapubik rahatsızlık hissi ve sık sık, az miktarda idrar yapmadır. Ateş ve sistemik yakınmalar yoktur. Dizüri, sadece alt ÜS infeksiyonuna ait bir yakınma olmayıp, genitoüriner travma, üretral iritasyon, allerjik reaksiyon, vulvovajinitte de görülebilir. Kesin olmamakla birlikte, işemenin başlamasıyla olan dizüri daha çok sistit, perineuma lokalize ve daha çok işemenin sonuna doğru olan dizüri ise vulvovajinit göstergesidir. Fizik muayene yol gösterici değildir. Suprapubik hassasiyet %10 oranında görülür.

Üst ÜS infeksiyonlarında ise alt ÜS infeksiyonu belirti ve bulgularına ilave olarak ateş, titreme ve böğür ağrısı vardır. Belirti ve bulgular günler ve hatta saatler içerisinde akut olarak başlar. Ateş ortalama olarak 39.5-40.5°C arasındadır. Baş ağrısı, bulantı, kusma olabilir. Fizik muayene bulguları non-spesifik olup, kostovertebral açı hassasiyeti görülebilir. Ayırıcı tanıda ÜS obstrüksiyonu, akut renal infarktüs, papiller nekroz ve diğer intraabdominal patolojiler akla gelmelidir. Bazı üst ÜS infeksiyonu olan kadınlarda, piyelonefrit yakınmaları olmaksızın sadece dizüri olabilir. Bu durum subklinik piyelonefrit olarak tanımlanmıştır. Bazen hastalar asemptomatik dahi olabilir veya semptomlar minimal ve sessiz olarak uzun süre devam edebilir. Klinik olarak sistit olan hastaların %50'sinde subklinik piyelonefrit bulunmaktadır. Son çalışmalarda yaşlı, hastane veya bakımevlerindeki asemptomatik kadınların yaklaşık %67'sinde; asemptomatik diyabetik kadınların ise yaklaşık %50'sinde

üst ÜS infeksiyonu varlığı tespit edilmiştir. Bakteriürisi olan hastalarda subklinik piyelonefrit için risk faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Bakteriüri varlığında "Subklinik piyelonefrit" için risk faktörleri

-
- Alta yatan üriner sistem anomalisi
 - Diyabetes mellitus
 - Immunsupresyon
 - Çocuklukta ÜS infeksiyonu geçirme hikayesi
 - 7-10 günden fazla süren sistit semptomları
 - Bir önceki yıl akut piyelonefrit geçirme hikayesi
 - Relaps
 - Yaşlı, hastane veya bakımevindeki kadınlar
-

Renal apselerin kortikal intrarenal olanları daha çok mikroorganizmaların hematojen yayılımıyla oluşur. Yaklaşık %90'ında etken *Staphylococcus aureus*'tur. Baktereminin kaynağı genellikle deri, oral kavite, akciğer veya kemiktir. Hemodiyaliz, diyabetes mellitus, intravenöz ilaç kullanımı predispozan nedenleri oluşturur. Kortikomedüller lokalizasyonlu intrarenal apseler ise daha çok reflü ve obstrüksiyona sekonder gelişirler. Etken mikroorganizmalar, çoğunlukla gram negatif enterik bakterilerdir. Perinefrik apseler genellikle intrarenal süpüratif bir odağın perinefrik alana boşalmasıyla oluşur. Predispozan faktörler, obstrüksiyon, travma, diyabetes mellitus ve steroid kullanımımıdır. Bazen perinefrik apse, hematojen yayılım veya yakındaki infeksiyon odağından direkt komşuluk yoluyla gelişebilir. Belirtiler genelde her lokalizasyondaki apse için aynı olup, tedrici olarak 1-3 haftada başlar. Ateş ve titreme hemen hemen her hastada, böğür ağrısı ve hassasiyeti ise hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülür. Diğer nadir görülen belirtiler, bulantı, kusma, karın ağrısı ve hematüridir. Hastaların %40'ında alt ÜS belirtileri görülürken, yaklaşık %40 oranında kitle palpe edilebilir. **Tanıda gecikilirse veya tedavi edilmezse mortalitesi yaklaşık %50'dir.**

Ürosepsis, ÜS'den kaynaklanan semptomatik bakteremidir. Genellikle gram negatif mikroorganizmalarla gelişen bakteremi çoğunlukla geçici olmakla birlikte, bazen şok ve ölüme neden olabilir. Çeşitli klinik tablolarda gelişir:

- ÜS'in instrumentasyonu veya kateterizasyonu
- Renal apse
- Akut piyelonefrit
- ÜS obstrüksiyonu

- Konakçının savunma mekanizmalarının zayıflaması

Ateş en sık görülen bulgudur. Ancak yaşlı, düşkün ve steroid alan hastalarda gözlenmeyebilir. Paradoks olarak hipotermi görülebilir ve kötü prognoz göstergesidir. Diğer bulgular, mental değişiklikler, hiperventilasyon, primer respiratuar alkaloz, ileri dönemlerde hipotansiyon, kardiyak outputta artma, periferik vasküler dirençte azalma ve laktik asit birikimine bağlı metabolik asidozdur. Bütün bunların sonunda çoklu organ yetmezlikleri gelişebilir. Yoğun bakım hastaları sıklıkla kateterize edildiklerinden, ÜS infeksiyonu yoğun bakım ünitelerinde sık görülen infeksiyon ve sepsis nedenidir ve kateterizasyon sonrası gelişen antibiyotik-rezistan patojenler için önemli bir kaynak oluşturur. Bu nedenle, kateterize yoğun bakım hastalarında gelişen bakteriürünün sepsis nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır.

ÜS'de gaz görülmesi 3 durumu düşündürür:

- 1.Diagnostik inceleme veya travma sonrası hava girmesi,
- 2.Diğer organlardan fistül gelişmesi,
- 3.Enterobakter veya anaeroblar gibi gaz oluşturan mikroorganizmalarla infeksiyon.

Amfizematöz piyelonefrit, renal parenkim veya çevre dokularında gaz oluşumuyla seyreden bir infeksiyondur. Fulminan seyirli olup, mortalitesi çok yüksektir. Özellikle obstrüksiyon veya kontrolsüz diyabetes mellitusu olan hastalarda görülür. Histopatolojik olarak yaygın nekrotizan piyelonefrit, apse oluşumu, papiller nekroz ve vasküler trombus görülür. Ayırıcı tanısında tümör içinde gaz oluşumu, travma sonrası renal infarkt gibi durumlar düşünülmelidir.

TANI

İdrarın görünümü (koku, çöküntü, bulanıklık) tanıda ilk izlenimi verir. İdrar pH'sının ≥ 7.5 olması *Proteus* gibi üre parçalayan mikroorganizmalarda görülür. Kalsiyumun alkali ortamda presipitasyonu ile oluşan staghorn (geyik-boynuzu) taşlar (şekil 1) kuvvetle *Proteus* infeksiyonunu düşündürmelidir. *Klebsiella* da ekstrasellüler polisakkarit oluşturmasından dolayı, taşı olan hastalarda daha sıklıkla etken olabilir. pH ölçümü antibiyotik seçiminde de önemlidir, zira bazı antibiyotiklerin aktivitesi ortamın pH'sıyla ilişkilidir.

Uygun teknikle alınmış orta akım steril idrarın mikroskopik incelemesi tanı için en hızlı ve değerli laboratuvar incelemesidir. İdrarın mikroskopik incelemesinde çok fazla epitel hücre, kontaminasyonun göstergesidir. Normalde idrarda beyaz küre bulunmaz. Büyük büyütmede ≥ 10 beyaz küre bulunmasına piyüri denir ve ÜS infeksiyonu lehine bir bulgudur. Santrifüj edilmemiş idrarın gram boyasıyla incelemesinde büyük büyütmede en az bir bakterinin görülmesi, %85 oranında kültürde $\geq 10^5$ cfu bakteri/ml üremesiyle korelasyon gösterir.

ÜS infeksiyonlarının kesin tanısı idrar kültürüyle konur. Klinikte en çok kullanılan orta akım örneğidir. Uygun temizlikten sonra, bir miktar idrar dışarı yapılır. Orta akım idrarı, steril idrar kültür tüpüne alınır. Üriner kateter ve suprapubik aspirasyon yöntemleriyle de idrar kültürü alınabilir. ÜS infeksiyonu diyebilmek için $\geq 10^5$ cfu bakteri/ml üreme olması gerekir. Ancak bazı istisnalar vardır (Bakınız Tablo 1).

Rutin kültür tekniklerinde üreme olmamasına rağmen devam eden piyüri, ÜS tüberküloz infeksiyonu olasılığını düşündürmelidir. Sabahki ilk idrar sedimentinin kültürü *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonu tanısı için daha değerlidir. İdrarda asit rezistan basil incelemesinin tanısal değeri düşüktür, çünkü *M. tuberculosis* idrardaki diğer saprofitik mikobakterilerle (*M. smegmatis*) karışabilir.

Dipstik yöntemi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği piyüri varlığını saptamada kullanılır. İdrar örneğinde >10 lökosit/ mm^3 olduğunda sensitivitesi (duyarlılığı) ve spesifitesi (özelliliği) oldukça yüksektir.

İdrarda bakteriüriyi saptamak için kullanılan hızlı indirekt yöntemlerden biri de idrarda nitrit testidir. Enterokoklar nitratları redükte etmezler. Dilüe idrar ve antibiyotik tedavisinde yanlış negatiflik sıktır. Nitrit testinde yanlış pozitiflik oranı oldukça düşüktür.

“Antikor-kaplı bakteri” yöntemi idrar sedimentindeki bakterilerin işaretli anti-insan gamma globülinleriyle karşılaştırılması esasına dayanır. Üst ÜS infeksiyonlarında %90 oranında bakteriler antikor kaplıdır. Alt ÜS infeksiyonlarında çoğunlukla bakteriler antikor kaplı değildir. Bu testin üst ÜS infeksiyonlarında sensitivitesi %88, spesifitesi ise %76 olup, prostatit, hemorajik sistit, çocuklarda ve üretral flora kontaminasyonu varlığında yalancı pozitif sonuç verebilir.

I.Genç kadınlarda akut komplike olmayan sistit

En sık görülen etkenler *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*' dir. Tanı idrar kültüründe $\geq 10^2$ cfu koliform bakteri/ml veya $\geq 10^5$ cfu non-koliform bakteri/ml gösterilmesiyle konulur. Kullanılan antibiyotiklerin idrar konsantrasyonlarının yeterli olması nedeniyle oral yoldan tek doz veya üç gün gibi kısa süreli tedavi kavramları ortaya atılmıştır. Bunun için uygun olan antibiyotikler trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ, bir çift doz tablet bid) ve florokinolon (ofloksasin, 200 mg bid; siprofloksasin, 250-500 mg bid; norfloksasin, 400 mg bid) grubu antibiyotiklerdir. Son yıllarda TMP-SMZ direncinin artması nedeni ile TMP-SMZ direncinin $>10-20$ olduğu bölgelerde tedavide ilk seçenek kinolon grubu antibiyotik olmalıdır. Ayrıca Nitrofurantoin ile 7 günlük tedavi veya tek doz fosfomisin kullanımı diğer alternatif tedavilerdir. Yapılan çalışmalarda üç günlük tedavinin tek doz tedaviden daha etkin olduğu gösterilmiştir. β -laktam (ampisilin, 500 mg qid; amoksisilin, 500 mg qid) ve β -laktamaz inhibitörlü β -laktam (sulbaktam+ampisilin, ampisilin dozunda; klavulanik asit+amoksisilin, amoksisilin dozunda) antibiyotikler, idrardan kısa sürede elimine edilmeleri nedeniyle kısa süreli tedavi için çok uygun değildir. Bu grup antibiyotiklerle kısa süreli tedavi en az beş gün süreyle uygulanmalıdır. Ancak β -laktamların kısa süreli tedavide etkin olmaması ve sık bakteriyel direnç izlenmesi nedeni ile kullanılması tercih edilmez. Ayrıca β -laktamların florayı elimine ettikleri için vajinal kandidiyazise neden olabilirler.

II.Kadınlarda rekürren infeksiyonlar

İlk defa sistit ile başvuran kadınların %20'sinde rekürren infeksiyon görülmektedir. Bunun nedeni genellikle ekzojen kaynaklı reinfeksiyonlar olup, anatomik veya fonksiyonel bozukluk genellikle görülmez. Tedavi yaklaşımı Şekil 3'te gösterilmiştir.

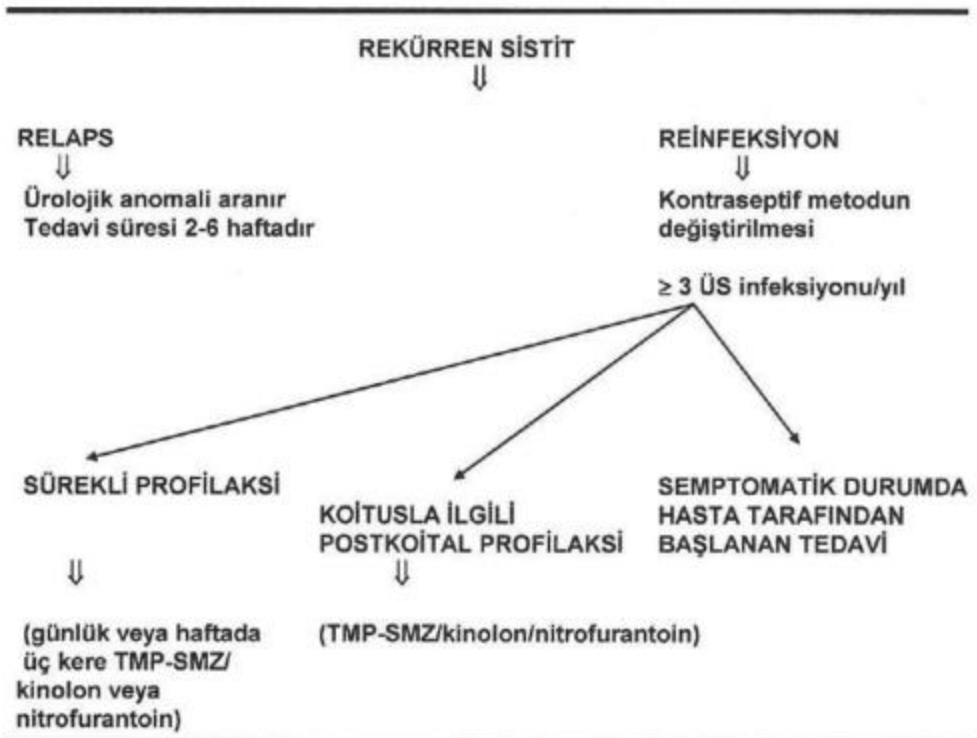
III.Genç kadınlarda akut komplike olmayan piyelonefrit

Gram negatif sepsisten, hafif böğür ağrısı ile beraber olan sistit benzeri tabloya kadar değişik klinik spektrumda kendini gösterir. Yaklaşık %80 vakada etken *E. coli*'dir. %15-20 vakada kan kültürleri de pozitifdir. Bulantı, kusma ve sistemik toksik bulguları olmayan ve ağızdan alabilen hastalarda parenteral tedavi gerekmez, ayaktan yakın takip yapılabilir. Bu hastalarda etken mikroorganizmanın duyarlılık paternine göre 7-14 günlük kinolon veya TMP-SMZ tedavisi önerilmektedir. Gram pozitif mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonlarda oral amoksisilin veya amoksisilin-klavulonat alternatif

tedavilerdir. Bu kriterlere uymayan kadın hastaların yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi başlanması gerekir. Belirti ve bulguların 48-72 saat içinde kaybolması beklenir. Aksi takdirde kültürler tekrar edilmeli; apse ve/veya obstrüksiyonun ekarte edilmesi için radyolojik tetkikler yapılmalıdır.

IV.Komplike ÜS infeksiyonları

Klinik spektrum yine hafif sistitten yaşamı tehdit eden ürosepsise kadar değişik tabloda kendini gösterir. Etkenler de geniş bir spektrumda görülür. Bu nedenle ampirik tedavide daha geniş spektrumlu antibiyotikler seçilir (sulbaktam+ampisillin; klavulanik asit+amoksisilin; sefuroksim, sefaklor gibi ikinci jenerasyon sefalosporinler; sefotaksim, seftriakson gibi üçüncü jenerasyon sefalosporinler; aminoglikozidler; kinolonlar). Daha sonra etken mikroorganizmaya göre dar spektrumlu antibiyotiğe geçilmeli ve tedavi süresi 14 gün olmalıdır. Özellikle enterokok ve Pseudomonas infeksiyonlarında tedavi daha uzun tutulmalı ve tedavinin bitiminden iki-üç hafta sonra kültürler tekrarlanmalıdır. Altta yatan neden de mutlaka tedavi edilmelidir.



Şekil 3. Kadınlarda "Rekürren Sistit" tedavisi

V.Genç erkeklerde ÜS infeksiyonları

Elli yaşın altındaki erkeklerde ÜS infeksiyonu görülme sıklığı son derece nadir olup, genellikle altta yatan ürolojik anomali mevcuttur. Bu nedenle komplike ÜS infeksiyonu olarak kabul edilip ona göre tedavi edilirler. Ancak başka bir risk faktörü bulunmayan genç sağlıklı erkeklerde 7-10 gün süreli TMP-SMZ veya kinolon türevi ilaçların verilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

VI.Prostat infeksiyonları

Akut ve sık relapslarla karakterize kronik prostatit tedavisinde, kullanılacak antibakteriyel ajanın etken mikroorganizmaya yeterli aktivitesi yanında, proteinlere az bağlanması, yağda çözünürlüğünün fazla olması ve alkali ortamda etkili olması gerekmektedir. Bunun için en uygun ajanlar kinolonlar olup, özellikle norfloksasin önerilmektedir.

VII.Aseptomatik bakteriüri

Daha çok çocuklar, gebeler ve yaşlılarda görülen, aseptomatik bakteriüri tedavisi halen kesinlik kazanmamıştır. Bakteriüri, erkek çocuklarında yaşamın ilk yılında %3.7, kız çocuklarında %2 oranında görülür. Bunların yaklaşık yarısı da aseptomatiktir. Beş yaşına kadar bakteriürisi olan çocukların %30-50'sinde vezikoüreteral reflü saptanmıştır. Kalıcı renal harabiyete yol açacağından, bu dönemdeki aseptomatik bakteriüri çocukların tedavi edilmesi önerilmektedir. Beş yaşından sonra bakteriüri ve renal harabiyet ilişkisi kesin olmadığından, bu yaş grubundaki aseptomatik çocukların tedavisi konusu kesinlik kazanmamıştır.

Gebelerde aseptomatik bakteriürinin semptomatik ÜS infeksiyonu ve obstetrik komplikasyonlarla olan ilişkisi gösterildiğinden bu hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. Tedavi kültürde üretilen mikroorganizmanın duyarlılığına uygun bir antibiyotik ile 10-14 gün süre ile verilmelidir.

Aseptomatik bakteriüri, 65 yaşın üstündeki kadınlarda %20, erkeklerde ise %10 oranında görülür. Benign bir durum olduğu düşünülmektedir. Rutin olarak tedavisi önerilmemektedir.

Gram-negatif bakteremi ve ürosepsis gelişmesini önlemek amacıyla ürolojik girişimler (sistoskopi, transüretral rezeksiyon gibi) öncesi tedavi edilmelidir.

VIII.Katetere bağlı ÜS infeksiyonları

Hastanede yatan hastaların yaklaşık %10'u kateterize edilmektedir. Bu hastaların da yaklaşık %10-27'sinde bakteriüri gelişir. **Bakteriüri insidansı ortalama % 3-7/gündür. On gün sonunda yaklaşık % 50'si infekte olur. Kateterler, kandidüri için de risk faktörüdür.** Kadınlarda, erkeklerden daha fazla gelişmektedir. Üriner katetere bağlı bakteriüri, gram negatif baktereminin en sık görülen nedenidir. Genel durumu bozuk, düşkün hastalar ve diyabetikler daha fazla risk altındadırlar. Kateter idrarın mekanik yıkayıcı etkisini olumsuz yönde etkiler. Mikroorganizmalar ve ekstrasellüler ürünlerinin kateter yüzeyinde oluşturdukları biofilm tabakası bakterilerin kolay yayılmasını kolaylaştırıcı, antibiyotiklerin etkinliğini kısıtlayıcı bir faktördür.

Kateter nedeniyle oluşan üriner sistem infeksiyonlarında bakterinin girişi şu şekilde olur.

1.Kateterin konulması sırasında eksternal meatustan bakterilerin içeri itilmesi,

2.Kateter konulduktan sonra üretral meatusta kolonize olan bakterilerin kateterin dış yüzü ile üretral mukoza arasındaki mukus sekresyonu boyunca yukarı tırmanması,

3.Bakterinin kateter lümeni boyunca yukarı tırmanması.

Kateter nedeniyle oluşan üriner sistem infeksiyonlarında korunma çok önemlidir. Bu durumlarda infeksiyon meydana gelmemesi için aşağıdaki önlemler uygulanmalıdır.

1.Kateter çok kesin endikasyonlar olduğu zaman konulmalı ve mümkün olduğunca erken çıkarılmalıdır.

2.Kateter sadece bu konuda eğitilmiş personel, tercihan bir kateter ekibi tarafından uygulanmalı ve izlenmelidir.

3.Kateter uygulanırken asepsi kurallarına kesin uyulmalıdır.

4.Mutlaka kapalı drenaj sistemi uygulanmalıdır. Çünkü açık sistemlerde 24 saat içerisinde %50 olguda, dört gün içerisinde ise tüm olgularda, bakteriüri meydana gelir. Kapalı sistemin bütünlüğü asla bozulmamalı, kateter ile drenaj tüpü obstrüksiyon olup irrigasyon gerekmedikçe açılmamalıdır.

5.Kateter daima mesane hizasından aşağıda olmalı, torba belli aralıklarla boşaltılmalı, böylece sürekli bir aşağı akım sağlanmalıdır.

6.Kapalı sistemde bir kaçak ya da obstrüksiyon olmadıkça kateter ve drenaj sistemi değiştirilmemeli, bu durumlarda ise değiştirmekte gecikilmemelidir.

7.Kateteri olan hastalar mümkün olduğunca diğer hastalardan ayrılmalıdır.

8.Hastalar ve personel kateter bakımı ve el yıkama konusunda sürekli olarak eğitilmelidir.

9.Kateter çıkarıldıktan sonra kontrol kültürleri mutlaka alınmalıdır.

10.Uzun süre kateterizasyon yapılan hastalarda kateter infeksiyonu gelişirse yeni kateter takılarak idrar kültürü alınmalıdır.

11.İdrar sondası varlığında antibiyotik profilaksisinin yeri yoktur. Ayrıca sistemik ya da lokal olarak antibiyotik kullanılmasının bakteriüri oranını azaltmada etkili olmadıkları gösterilmiştir.

İnfekte hastaların tedavisinde kateterin çıkartılması şarttır. Kateterin yerinde bırakıldığı hallerde semptomsuz bakteriürinin tedavisi dirençli yeni bakterilerin ortaya çıkmasına yol açacağından yararsız, hatta zararlıdır. Bu durumda tedavi ancak ateş ve sistemik infeksiyon bulgularının varlığı halinde endikedir. Erkek hastalarda kateter yerine eldiven parmağı veya prezervatif sonda uygulaması infeksiyon riskini azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz. **Yoğun bakım hastalarında uygulanan üriner kateterlerin gerekliliği her gün denetlenmelidir.**

IX.Nozokomial ÜS infeksiyonları

Nozokomial ÜS infeksiyonlarında etken bakteriler hastane florasında yer alan genellikle birden fazla antibiyotiğe dirençli bakterilerdir. Bu nedenle antibakteriyel tedavi mutlaka etken bakterinin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Komplike ÜS infeksiyonu olan hastalar gibi bu hastalarda da özellikle bakteremiye ilişkin bulguların eşlik ettiği durumlarda parenteral tedavi endikasyonu vardır ve **antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Kritik hastalarda veya komplike ÜS infeksiyonu varlığında tek antimikrobiyal ajanda ısrar etmek ve 48 saat sürebilecek kültür sonuçlarını beklemek hastalarda septik şok tablosunun gelişmesine yol açabilir.** Quinolone türevleri burada da oral yoldan kullanılabilirler. Ancak septik tablo içindeki bir hastada bulantı, kusma nedeniyle ilacın alımı

engellenebileceğinden, ayrıca gastrointestinal absorpsiyonun yeterli olamayabileceği gözönüne alınarak en azından hastanın septik belirtileri gerileyinceye kadar parenteral tedavi uygulanmalıdır. Bu grup hastada *E.coli*'nin yanısıra diğer enterik bakteriler ve *P.aeruginosa* da etken olarak bulunabilir. Bu nedenle gram boyası sonucuna göre ampirik tedaviye başlanırken bu durum dikkate alınarak antibiyotik seçilmesi, özellikle genel durumu bozuk hastalarda verilecek antibiyotiğin spektrumu sayılan tüm bakterileri kapsayacak biçimde geniş tutulmalıdır.

Kullanılabilecek antibiyotikler içinde sulbaktam+ampisilin (6-12 g/gün ampisilin'e eşdeğer dozda, qid), aminoglikozid antibiyotikler (gentamisin, netilmisin veya tobramisin 3-5 mg/kg/gün, tid; amikasin 15 mg/kg, bid), ofloksasin (200 mg, bid) veya siprofloksasin (200 mg, bid) sayılabilir. Son zamanlarda aminoglikozid antibiyotiklerin bir günlük total dozunun bir defada verilmesiyle, aynı dozun iki ya da üç kez de verilmesi arasında etkinlik ve yan etki sıklığı açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Bu tür bir uygulama kullanım kolaylığı sağlaması bakımından da önemlidir. Hastane kökenli gram negatif basil infeksiyonunda özellikle de hastanın klinik durumu ciddi ise ampirik antibiyotik seçimi *P.aeruginosa* gibi dirençli organizmaları da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olmalıdır. Bu durumda üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler [sefepim (2-4 g/gün), seftazidim (3-6 g/gün)], üreidopenisilinler [piperasilin-tazobaktam (18 g piperasilin/gün)], aztreonam (3-6 g/gün), karbapenemler [imipenem (2 g/gün), meropenem (1.5-3 g/gün)] veya parenteral florokinolon önerilir. Etken organizmanın duyarlılık sonucuna göre en az maliyetli ve etkin tedavi ile devam edilir. Eğer klinik yanıt alınmışsa hastanın ateşinin düşmesinden 24 saat sonra oral tedaviye geçilebilir. Tedaviye başlandıktan sonraki 48 saat içinde klinik yanıt olmazsa antibiyotik değişikliğine gidilmelidir. Eğer 3 günlük tedavinin ardından ateş ve klinik yanıt olmazsa üriner obstrüksiyon veya perinefritik apse açısından ek araştırma yapılması önerilir.

X. Kandidaya bağlı ÜS infeksiyonları

Hastanede yatan hastaların idrar yolu infeksiyonlarının % 10-15'inden *Candida* türleri sorumludur. En sık izole edilen tür *C. Albicans*'tır. Son yıllarda *C. albicans* nozokomial patojenler içinde en sık görülen 10 mikroorganizma arasına girmiştir. İdrarda izolasyonunda da önemli artışlar gözlenmiştir. Kandidüri, 24 saat ara ile uygun teknikle alınmış en az iki idrar kültüründe (kateterize hastada $\geq 10^3$ cfu/ml, kateterize olmayan hastada ise $\geq 10^4$ cfu/ml) kandida üremesidir. Bu kriterleri karşılayan ve üriner sistem infeksiyonu bulguları olan hastalarda kandida infeksiyonu tanısı konulur.

Klinik olarak asemptomatik kandidüri, alt üriner sistem infeksiyonu (kandida sistiti) ve üst üriner sistem infeksiyonu veya renal kandidiyazis şeklinde ortaya çıkar. Renal kandidiyazis hematogen yayılım ile yaygın (dissemine) kandidiyazisi olan olgularda görülür. Yaygın kandidiyazis, üriner sistemden kaynaklanabileceği gibi, sekonder olarak da yerleşebilir. Böbrek parankiminde ve diğer organlarda mikroapseler görülebilir. Deri, kemikler, dalak, gözler, karaciğer, kalp ve santral sinir sistemi yayılım saptanan organlardandır, ancak, böbreklerde hemen her zaman tutulum mevcuttur. Kan kültürleri hastaların yaklaşık yarısında pozitiftir. İdrar dışında başka odaklarda da mikroorganizmanın gösterilmesi dissemine kandidiyazisi düşündürmelidir. Kandida infeksiyonu için risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kandida infeksiyonu için risk faktörleri

-
- Antimikrobiyal tedavi (Sayı veya cinsten ziyade süreyle ilişkilidir)
 - Nötropeni
 - Yanıklar
 - Cinsiyet (kadınlarda daha sık)
 - Kateterizasyon
 - Total parenteral beslenme
 - Üst gastrointestinal sistem cerrahisi
 - Steroid ve immun+supressif tedavi
 - Diabetes mellitus
 - Üriner sistem anomalisi
 - İleri yaş
 - İntravenöz kateter
 - Obstrüksiyon
 - Radyoterapi
 - Genitoüriner tüberküloz
-

Asemptomatik kandidüri renal transplant yapılanlarda, düşük doğum ağırlıklı infantlarda, nötropenik hastalarda ve invaziv ürolojik girişim yapılacak hastalarda profilaktik olarak tedavi edilmelidir. Tedavide flukonazole 7-14 gün kullanılır. Kandida sistitinin tedavisinde flukonazole 7-14 gün oral verilir. Amfoterisin B intravenöz 0.3 mg/kg tek doz verilebilir veya 50 mg/l amfoterisin B ile 5 gün boyunca 24 saatlik mesane irrigasyonu önerilir. Asendan piyelonefrit tedavisinde drenaj ve uzun süreli (2-6 hafta) flukonazole veya intravenöz Amfoterisin B 0.6 mg/kg kullanılabilir. Renal kandidiyazis varlığında uzun süreli parenteral flukonazole (kandida türünün duyarlılığına bağlı) ve sistemik amfoterisin B önerilmektedir. Dissemine kandidiyazis tedavisinde ilk tercih amfoterisin B'dir, izole edilen kandida türünün hassasiyetine göre

flukonazole, flukonazole artı amfoterisin B, intravenöz caspofungin, lipozomal veya lipid kompleks amfoterisin B olabilir. Dissemine kandidiyaziste tedavi komplike olmayan vakalarda son pozitif kan kültürünü takiben 14 gün, endokardit gibi komplikasyon gelişmiş olan vakalarda ise 6 hafta olmalıdır.

Tedaviden sonra günlük idrar kültürlerine devam edilmeli ve tekrar üreme olduğunda renal infeksiyon düşünülüp, sistemik amfoterisin tedavisi verilmeli ve fungus topu araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.Kaye D. Urinary tract infections. *The Medical Clinics of North America* 1991;75:241-513.
- 2.Ünal S, Akalın HE. Üriner sistem infeksiyonları. *İnfeksiyon Hastalıkları-Akut Bakteriye İnfeksiyonlara Yaklaşım*. Kanra G, Akalın HE (ed), Güneş Kitabevi, Ankara 1991:167-189.
- 3.Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1328-1334.
- 4.Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Reviews of Infectious Diseases* 1990;12:458-467.
- 5.Falkiner FR. The insertion and management of indwelling urethral catheters-minimizing the risk of infection. *Journal of Hospital Infection* 1993;25:79-90.
- 6.Catheter-acquired urinary tract infection. *Lancet* 1991;338:857-858.
- 7.Gluckman SJ, Di Nubile MJ. Controversial issues in the management of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1992;5:50-56.
- 8.Gubbins PO, Piscitelli SC, Danziger LH. Candidal urinary tract infections: a comprehensive review of their diagnosis and management. *Pharmacotherapy* 1993;13:110-127.
- 9.Stamm WE. Urinary tract infections and pyelonephritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York 1994:548-554.
- 10.Kunin CM. Urinary tract infections and pyelonephritis. *Cecil Textbook of Medicine*. Bennett JC, Plum F (ed), Saunders, Philadelphia 1996:602-605.
- 11.Sheehan GJ, Harding GKM. Urinary tract infections. *Principles of Critical Care*, Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (ed), McGraw-Hill, New York 1992: 1335-1343.
- 12.Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1602-7.
- 13.Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22: 627-39
- 14.Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician* 2005;72: 451-6.
- 15.Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:35-44.
- 16.Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-54 ve 1556.

17. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 261-78.
18. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.
19. Williams DH, Schaeffer AJ. Current concepts in urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56: 15-31.
20. Sobel JD, Donald KY. Urinary tract infections. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell, Bennett, & Dolin, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005: 875-901.

RENAL VASKÜLER HASTALIKLAR

Saime PAYDAŞ

Bu konuda renal ven trombozu, renal arter ve dallarının tıkanması ve böbreğin küçük damarlarının atheroembolizasyonu anlatılacaktır. Renovasküler hipertansiyon için ilgili konuya bakınız (Konu 7).

RENAL VEN TROMBOZU

Renal ven trombozu (RVT) akut veya kronik, tek veya çift taraflı olabilir. Hiperkoagülabilitate (trombofilik) durumu veya azalmış kan akımı veya bunların kombinasyonu gibi sistemik veya lokal bozuklukların seyri sırasında görülebilir. Erişkinlerde RVT'nun en sık nedeni nefrotik sendromdur (NS). Gebelik, oral kontraseptifler, glukokortikoidler ve bazı karsinomalar hiperkoagülabilitateye ve RVT'na yol açarlar. Paraaortik lenf bezleri, retroperitoneal fibrozis, aort anevrizmasının dıştan basısıyla renal kan akımının bozulması veya renal hücreli karsinomanın invazyonu ve travma RVT'na yol açabilir. Ciddi dehidratasyon, ishal, küçük çocuklarda sepsis, renal kan akımını azaltarak ve hemokonsantrasyon ve dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle hiperkoagülabilitateye yol açarak RVT'na neden olabilir. Nefrotik sendromda, faktör IX, VIII, VII, XIII ve V'de artış, trombositoz, trombosit reaktivitesinde artış, antitrombin III eksikliği ve fibrinolitik aktivitede bozulma olur (Bakınız Proteinüriler ve Nefrotik Sendrom, Konu 8). Bu anormalliklerle birlikte hiperlipidemi ve hemodinamik değişiklikler NS'da RVT ve diğer trombotik komplikasyonlardan sorumludur. İlginç olarak protein S ve C konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Protein S ve C koagülasyon sisteminin kuvvetli inhibitörleridir. Bu proteinlerin yükselmesi trombotik komplikasyonlara karşı korucuyu faktör olabilir. Ancak fonksiyonel olarak aktif protein S'nin idrarla kaybı plazma konsantrasyonunu azaltabilir ve trombofilik olaylara eğilim artabilir. NS'da RVT sıklığı % 2-65 arasında bildirilmektedir. Ortalama % 20 olduğu söylenebilir. RVT, nedeni iyi bilinmemekle birlikte membranöz ve membranoproliferatif glomerülo nefritte diğer patolojilere göre daha sık gelişmektedir. Venöz oklüzyonun akut veya kronik olması, derecesi,

kollaterallerin varlığı, altta yatan patolojiye göre klinik tablo değişir. Akut bilateral tam venöz tıkanıklıkta bebeklerde böbrek infarktüsü gelişir. Şiddetli böğür ağrısı, hassasiyet, böbrek büyüklüğü, hematüri, oligoanüri, azotemi, ateş, titreme ve lökositoz vardır. Böbrek infarktüsü rüptür, hematom ve şoka neden olabilir. Buna karşın kronik RVT tek veya çift taraflı olabilir. Tamamen semptomsuz olabilir. Akciğer embolisi veya sol varikosel (sol taraflı RVT'nda) tek bulgu olabilir. Kronik RVT'nda glomerüler filtrasyon değeri ve proteinüri miktarı değişmeyebilir. Ancak böbrek fonksiyonlarının hızla ve ilerleyici bozulması ve proteinürinin şiddetlenmesi durumlarında RVT olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Renal tübüler asidoz, renal glukozüri, aminoasidüri ve fosfat kaybıyla Fanconi sendromunun parsiyel veya komplet formu hem çocuklarda hem yetişkinlerde görülebilir. Tek taraflı RVT ciddi hipertansiyona neden olabilir ve trombusun IVC'ya yayılmasıyla inferior vena cava (IVC) sendromu gelişebilir.

TANI

RVT tanısı klinik olarak şüphelenilir ve radyografik tetkiklerle doğrulanır. NS'lu bir hastada böğür ağrısı, yakın zamanda başlamış hematüri, glomerüler filtrasyon değerinin azalması, proteinürinin şiddetlenmesi, sol varikosel, IVC sendromu RVT tanısını akla getirmelidir. Aynı şekilde bebek veya çocukta büyük, ele gelen böbrekler, ağrı, hematüri, oligüri, azotemi akut RVT tanısını kuvvetle destekler.

Klinik bulgular gibi radyografik bulgular da venöz oklüzyonun şiddetine, oluş hızına ve kollaterallerin gelişmesine göre değişir. İntravenöz piyelografi, ultrasonografi, doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), radyoizotop scan teknikleri ve arteriyografi tanıda yararlıdır. Digital subtraction venografi RVT tanısında noninvaziv teknik olarak başarıyla kullanılmaktadır.

TEDAVİ

Tedavi 3 amaca yöneliktir;

- 1-Akciğer embolisinin önlenmesi
- 2-Trombüsün engellenmesi
- 3-Böbrek fonksiyonlarının korunması.

Çocuklarda Akut Renal Ven Trombozu: Dehidratasyonu olan RVT'lu hastalarda sıvı-elektrolit ve asit baz dengesi düzeltilmeli, sepsislielerde antimikrobiyal tedavi başlatılmalıdır. Özellikle IVC katılımı veya pulmoner embolisi olanlarda antikoagülan tedavi kullanılabilir. Böbrek yetmezliği ve azotemi varsa diyaliz uygulanmalıdır. Cerrahi girişim nadiren gereklidir. Konservatif tedavi iyi sonuçlar vermektedir.

Erişkinlerde Renal Ven Trombozu: Tedavide amaç trombüse yol açan altta yatan hastalığın mümkünse düzeltilmesi, yeni pıhtı oluşumunu ve emboliyi durdurmak ve pıhtıyı eritmesi için genel tedbirlerin uygulanmasıdır. Örneğin RVT lenfomalı bir hastada büyük paraaortik lenf bezlerinin basısına bağlı ise radyasyon veya kemoterapiyle birlikte antikoagülan veya trombolitik tedavi gerekebilir. Aynı şekilde RVT tekrarlanmasını önlemek için retroperitoneal fibrosis veya abdominal aort anevrizmasının cerrahi olarak düzeltilmesi gerekebilir. Renal hücreli karsinomanın renal vene yayılması yine cerrahi gerektirir. Yetişkinlerde RVT'nun en sık nedeni olan NS'da bu durum daha komplikedir. Bunun ilk nedeni RVT membranöz ve membranoproliferatif glomerülonefritlerde daha sıktır ve bu glomerülonefritlerde tedavilere iyi yanıt alınmaması nadir değildir. İkincisi glomerülonefritlerde kullanılan glukokortikoidler trombus eğilimini artırır. Üçüncüsü steroide bağlı, gastrit, peptik ülser, pankreatit, varsa antikoagülan ve trombolitik tedaviye bağlı kanama riski artar. Bu nedenle NS'la komplike RVT olan hastalarda steroid kullanımı dikkatle yapılmalıdır. Böbrek yetmezliği ve RVT olan hastaların tedavisinde diyalizle üreminin kontrol edilmesi gereklidir.

Antikoagülan Tedavi: RVT tedavisinde antikoagülanlar embolinin önlenmesi ve böbrek fonksiyonlarının korunması için kullanılmaktadırlar. Membranöz nefropatide RVT profilaksisi için rutin kullanım bazı yazarlar tarafından önerilmektedir. Bazı çalışmalarda ise RVT veya diğer tromboembolik olaylar geliştiğinde kullanılmaktadırlar. Antikoagülan tedaviye önce heparinle başlanır daha sonra kumarinle devam edilir. Trombolitik tedaviyle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Ancak sonuçlar cesaret vericidir. En çok streptokinaz ve ürokinaz kullanılmıştır. Son yıllarda renal arter ve vene direkt ürokinaz infüzyonuyla iyi sonuçlar alınmıştır. Kronik RVT tedavisinde cerrahi trombektomi nadiren gerekir.

ATHEROEMBOLİK BÖBREK HASTALIĞI

Renal arter ve segmental dalları birçok nedenle akut veya kronik olarak tıkanabilir. Tıkanmalar, renal arterde lokal hastalık nedeniyle tromboz ve dolaşımda herhangi bir yerden köken alan emboli olarak ikiye ayrılabilir. Akut

trombozlar en sık travma sonucu gelişir. Daha nadir olarak renal arterin anevrizmal dilatasyonu veya aort anevrizmasında oluşan pıhtının ilerlemesiyle oluşur. Renal arter trombozu, aort veya renal arter anjiyografi komplikasyonu da olabilir. Takayasu arteriti, sifiliz, sistemik vaskülitler ve tromboanjiitis obliterans gibi büyük arterleri tutan inflamatuvar hastalıklar ve fibromusküler displazi gibi renal arterin yapısal lezyonları da renal arter trombozuna yol açar.

Renal arter embolisi sıklıkla kalp hastalığına bağlıdır. Sol atriyum veya ventrikülden kaynaklanabilir. Septik veya aseptik valvüler vejetasyonlar sıklıkla böbrekte takılırlar. Tümör veya yağ embolisi gibi dolaşımda herhangi bir yerden kaynaklanan emboli nadiren renal artere yerleşir.

Klinik Belirtiler: Renal arter oklüzyonu çok değişik belirtilere yol açar. Hasta hayatta iken sıklıkla gözden kaçar. Büyük bir seride renal arter oklüzyonu saptanan hastaların sadece % 1'inde hastalık tanısı hayatta iken konulmuştur. Renal arter oklüzyonunun klinik tablosunda değişkenlik emboli veya trombüsten etkilenen böbrek kısmının genişliğine bağlıdır. Hiçbir bulgu olmayabilir ya da şiddetli karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, lökositoz, hematüri, serum ve idrar enzimlerinde artışa neden olabilir.

Çok çeşitli semptomlar nedeniyle klinisyen riskli hastalarda tanıyı dikkate almalıdır. Major travmalarda mikroskopik hematüri tek başına renal arter trombozunu aramak için yeterlidir.

Laboratuvar bulguları bazen yardımcıdır. Olayın kronikliğine ve renal infarktüsün derecesine göre idrar incelemesinde mikroskopik hematüri ve albüminüri saptanabilir. Travmatik trombozda hematüri hemen daima vardır. Renal fonksiyon bozukluğu iki taraflı olgularda beklenmekle birlikte tek taraflı renal arter oklüzyonunda sıklıkla yoktur. Önemli derecede infarktüs varsa serum glutamat oksaloasetat transaminaz (GOT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalen fosfataz (ALP) önemli miktarda açığa çıkar. İnfarktüs sonrası her enzimin yükselme ve düşme zamanları farklıdır. Serum GOT infarktüsten hemen sonra yükselir ve 2-4 günde düşer. LDH 1-2 gün sonra yükselir ve 2 haftaya kadar yüksek kalabilir. ALP 4 hafta yüksek kalır.

Renal infarktüsün geç sekelleri de değişkendir. Travmatik renal infarktüslü genç şahıslarda böbrek fonksiyonlarının düzelmesi iyi olmadığı halde sürpriz olarak aterosklerotik hastalığı olan yaşlılarda akut arter oklüzyonundan sonra renal fonksiyonun düzelmesi sıklıkla daha iyidir. Bunun nedeni ciddi aterosklerozlu hastalarda olaydan önce gelişen çok sayıda kollaterale bağlı olabilir.

Renal arter oklüzyonunun en sık geç sekeli hipertansiyondur. Hastaların % 60 gibi büyük kısmında önemli hipertansiyon gözlenir. Bu sıklık tedavi ve zamanla rekanalizasyonla belirgin azalır. Hipertansiyon devam eden hastalarda en önemli neden, iskemik kalan böbrek segmentinin aşırı renin üretimidir.

TANI

Akut renal oklüzyon riski olan böbrek yetmezlikli hastalarda aslında böbrek yetmezliği için çok sayıda başka neden vardır. Renal arterlerin akut tromboz ve embolizasyonunda klinik ve laboratuvar değişkenliği nedeniyle akut böbrek yetmezliğinin diğer nedenlerinden ayırdedilmelidir. Major travmanın başlangıcında akut böbrek yetmezliği; rabdomyolizis, transfüzyon reaksiyonları veya uzamış hipotansiyondan doğabilir. Aort anevrizması veya ciddi atherosklerozlu hastalarda akut trombozdan çok renal mikrodamarlara atheroembolik hasar olur. Bu antitelerin tedavisi farklı olduğu için ayırım kısa sürede yapılmalıdır. Bu ayırımların yapılmasında temel yöntem böbreğin radyolojik görüntülenmesidir. Sintigrafi ve anjiyografi tanıda yararlıdır. Son yıllarda bu hastalığın tanısında selektif anjiyografinin yerini digital subtraction anjiyografi almaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans bilgi vericidir.

TEDAVİ

Renal arter oklüzyonunun tedavisinde cerrahi revaskülarizasyon, sistemik antikoagülasyon, ürokinaz veya streptokinaz ile lokal tromboliz gibi farklı yöntemler söz konusudur. Bu tedavilerden birinin seçimi oklüzyonun nedeni, oklüzyondan itibaren geçen süre, yaş ve altta yatan hastalığa göre değişir. Renal arter oklüzyonunun geç sekeli olarak hipertansiyon renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucudur ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerine iyi cevap verir. Renal arterde rezidüel lezyonlar perkütan anjiyoplastiyle düzeltilebilir.

RENAL DAMARLANMANIN ATHEROEMBOLİZASYONU

(Multiple cholesterol embolization syndrome, Çok sayıda kolesterol embolizasyon sendromu)

1945'de Flory ilk kez küçük kolesterol kristalleriyle renal arter ağacının küçük dallarının embolizasyonundan oluşan böbrek yetmezliğini tanımlamıştır. O zamandan beri birçok yazar renal yetmezliğin farklı tanımlanan bir nedeni olarak kolesterol embolizasyonunu doğrulamıştır. Ancak bu hastalık hala

gözden kaçmaktadır, hayatta iken kolesterol emboli riski olan hastalarda böbrek yetmezliği için birçok başka faktör vardır; hipertansiyon, renal arter aterosklerozu, diyabetes mellitus..... Klinik, diyabetik glomerülosklerozdan veya nefrosklerozdan farklıdır.

PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Biyopsi ve postmortem örneklerde atheroembolizasyona ilişkin lezyon çok tipiktir. Ancak, ileri yaş, altta yatan medikal problemler nedeniyle perkütanöz renal biyopsi sıklıkla yapılmaz. İğne şeklinde kolesterol kristalleri orta çaplı arteriyollerde görülür. Taze örneklerde polarize mikroskopta bu kristaller çift kırıcılık gösterir. Örnekler fikse edilip boyanırsa bu işlemlerde kullanılan eriticiler kolesterol kristallerini çözeceği için görülemeyecektir. Ancak kolesterol kristalleri böbrek küçük damarlarında amorf proteinöz materyal olarak görülür. Kolesterol embolisinden sonra damarlar tıkanır, makrofajlar ve çok çeşitli yabancı cisim dev hücreleriyle çevrilir. Sellüler proliferasyonun ve ekstrasellüler materyal birikiminin nedeni bilinmemekle birlikte kolesterol kristalleri yabancı cisim reaksiyonunu başlatır ve kan damarlarını çevreleyen endotel hücrelerinde hasara neden olur. Kompleman seviyesinde azalma ve granülosit aktivasyonu olur. Periferik yaymada eozinofili görülebilir.

KLİNİK

Böbrek damarlarının atheroembolizasyonu, esas olarak ilerlemiş aterosklerozu genellikle iyi dökümanite edilmiş yaşlılarda olur. Yaş artışıyla insidans artar ve rapor edilen vakalar sıklıkla 60 yaş üzerindedir. Hemen daima periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık veya miyokard infarktüsü öyküsü vardır.

Atheroembolizasyonun en sık nedeni olarak aterosklerotik renal arter veya damarların instrumentasyonu (anjiyografi, anjiyoplasti...) veya cerrahi girişim gösterilebilir. Ayrıca bazı atheromlar spontan ayrılırlar ve herhangi bir kateterin etkisi olmadan periferik embolizasyona yol açabilirler. Atheroembolik böbrek yetmezliği nadiren spontan olarak meydana gelir.

Aterosklerozun belirgin bulgularına ek olarak böbreğin atheroembolizasyonunda hastalar diğer organlara mikroembolizasyon bulguları da gösterir. Tırnak yataklarında mikroinfarktler, parmak uçlarında gangren alanları veya retinal damarlarda kolesterol embolileri görülebilir. Sürpriz olmayarak kolesterol embolizasyonu sıklıkla diğer iç organları da etkiler. Bunun sonucu tekrarlayıcı küçük inmeler (stroke), barsak infarktleri veya pankreatit gelişebilir.

Renal damarların atheroembolizasyonunun klinik bulguları, böbrek yetmezliği ve hipertansiyondur. Böbrek yetmezliği olaydan hemen sonra veya haftalar-aylar sonra gelişir. Hastalığın seyrindeki bu zaman farkı muhtemelen böbrek damarlarını tıkayan materyalin büyüklüğüyle veya miktarıyla ilişkilidir. Örneğin sınırlı miktarda orta büyüklükte kristaller birikirse böbrek yetmezliği hücrel reaksiyon çok belirgin oluncaya kadar gelişmeyebilir.

Atheroembolizasyondan doğan hipertansiyonu sıklıkla etkilenen kişide daha önceden var olan hipertansiyondan ayırtetmek güçtür. Atheroembolizasyon glomerülde iskemiye yol açtığı için hipertansiyon teorik olarak aktive olmuş renin-anjiotensin sistemine bağlı olabilir.

Atheroembolik böbrek yetmezliğinin tanısı özellikle riskli hastalarda ayırıcı tanıda düşünüldüğünde konulabilir. Böbrek biyopsisi kesin tanıyı koyabilirse de kolesterol embolisinin retina, kas veya ekstremitelerde saptanması da tanıya yardımcıdır. Atheroembolik böbrek hastalığında idrar bulguları nonspesifiktir.

TEDAVİ

Kolesterol embolizasyonu küçük damarlarda inflamasyon olmaksızın yapısal değişikliklere yol açar. Tedavi başarılı değildir. Dekstran infüzyonları, vazodilatörler, sempatik blok, PGI₂ denenmiş ancak başarı elde edilmemiştir. Atheroembolizasyona bağlı böbrek yetmezliğinin tek tedavisi halen diyalizdir. Hipertansiyon tedavisi dikkatli yapılmalı, aşırı kan basıncı düşmesine yol açılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.Crowley JP, Matarese RA, Quevedo SF. Fibrinolytic therapy for bilateral renal vein thrombosis. Arch Intern Med 1984; 144: 159-160.
- 2.Laville M, Aguilera D, Maillot PJ ve ark. The prognosis of renal vein thrombosis: a review of 27 cases. Nephrol Dial Transplant 1988; 3: 247-256.
- 3.Llach F. Hypercoagulability renal vein thrombosis, and other thromboembolic complications of nephrotic syndrome. Kidney Int 1985; 28: 429-439.
- 4.Rowe JM, Rasmussen RL, DiMarco PL ve ark. Succesful thrombolytic therapy in two patients with renal vein thrombosis. Am J Med 1984; 77: 1111-1114.
- 5.Vaquez FF, Garcia PN, Ruiz MN. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of renal vein. Am J Nephrol 1988; 8: 457-462.
- 6.Vogelzang RL, Moel DI, Cohn RA ve ark. Acute renal vein thrombosis; succesful treatment with intra-arterial urokinase. Radiology 1988; 169: 681-682.
- 7.Hammerschmidt DE, Greenberg CS, Yamada O ve ark. Cholesterol and atheroma lipids activate complement and stimulate granulocytes. J Lab Clin Med 1981; 98: 68-77.

8. Colt HG, Begg RJ, Saporito JJ ve ark. Cholesterol emboli after cardiac catheterization. *Medicine* 1988; 67: 389-399.
9. Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW ve ark. Renal artery embolism: Clinical features and long term follow up 17 cases. *Ann Intern Med* 1978; 89: 477-482
10. Pohl MA. Renal vascular disease. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, Glasscock RJ (ed). Mosby-Year Book, St. Louis, 1992: 383-385.

RENAL TÜBÜLER HASTALIKLAR

Semra BOZFAKİOĞLU

Renal tübüler hastalıklar, tübülointerstisiyel hastalık, tübülointerstisiyel nefrit (TIN) veya tübülointerstisiyel nefropati olarak da adlandırılırlar. Renal tübüler hastalıklarda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler glomerüllerden ziyade tübüller ve interstisiyumdadır. Glomerüller olaya daha sonra katılır. Glomerüllerde oluşan yapısal değişiklik glomerülosklerozdur. Glomerüloskleroz, glomerüler filtrasyon değerinde azalma, proteinüri ve hipertansiyonla kendini gösterir.

Kronik böbrek yetmezliği nedenlerinin % 20-40'ını, akut böbrek yetmezliği nedenlerinin ise % 10-25'ini renal tübüler hastalıklar oluşturmaktadır. Renal tübüler hastalıkların önemli bir kısmının önlenebilir veya tedavi edilebilir olması bu hastalıkların tanı ve tedavisinin önemini artırmaktadır.

KLİNİK

Renal tübüler hastalıkların yol açtığı bozuklukları anlayabilmek için tübüler fonksiyonların bilinmesi gerekir. Tübüllerin en önemli fonksiyonları sıvı-elektrolit ve asit-baz metabolizmasının düzenlenmesi ile değişik hormonların metabolizmasına katkıda bulunmaktır (Bakınız Konu 1). Renal tübüler hastalıklarda tübüllerin bu fonksiyonlarında bozulma olacaktır (Tablo 1).

Renal tübüler hastalıklarda görülen tübüler fonksiyon bozuklukları nefronun tutulan bölgesine (proksimal tübül, distal tübül, medulla veya papilla) göre değişiklik gösterir (Tablo 2).

Renal tübüler hastalıklar klinik ve histopatolojik özelliklerine göre akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Tablo 1. Renal tübüler hastalıkların klinik ve laboratuvar bulguları

1. Glomerüler filtrasyon değerindeki azalma ile orantısız tübüler fonksiyon bozuklukları
2. Tübüler anormallikler
 - A. İdrarı konsantre etme yeteneğinde azalma (poliüri, noktüri)
 - B. Renal tübüler asidoz (hiperkloremik metabolik asidoz)
 - C. Fanconi sendromu (fosfatüri, bikarbonatüri, amino asidüri, ürikozüri, glukozüri) (Bakınız Hereditör Böbrek Hastalıkları, Konu 19)
 - D. Sodyum kaybı
 - E. Hiperpotasemi
3. Endokrin bozukluklar
 - A. Hiporeninemik hipoadosteronizm (hiperpotasemi, metabolik asidoz)
 - B. Kalsitriol eksikliği (üremik kemik hastalığı)
 - C. Eritropoietin eksikliği (anemi)
4. İdrar incelemesi
 - A. Normal olabilir fakat genellikle hücresel elemanlar içerir
 - B. Proteinüri orta derecededir (günde 3.5 gramdan az) ve düşük molekül ağırlıklı tübüler proteinleri (lizozim, β_2 -mikroglobülin gibi) içerir (Bakınız Böbrek Hastalıklarında Tanı Yöntemleri, Konu 3)
5. Diğer: Hipertansiyon, üremi...

Tablo 2. Renal tübüler hastalıklarda lezyonun nefronda yerleşimine göre tübüler fonksiyon bozuklukları

LEZYONUN YERİ	TÜBÜLER FONKSİYON BOZUKLUĞU
KORTEKS	
Proksimal tübül	Amino asit, bikarbonat, glukoz, protein (düşük molekül ağırlıklı), fosfat, ürik asit, sodyum geri emiliminde azalma
Distal tübül	Sodyum geri emiliminde azalma, Potasyum ve hidrojen atılımında azalma
MEDÜLLA VE PAPILLA	İdrarı konsantre etme yeteneğinde azalma, Sodyum geri emiliminde azalma

Akut TIN böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile karakterizedir. Bu bozulma hafif olabileceği gibi akut böbrek yetmezliğine de neden olabilir. Histopatolojik bulgu interstisyumda ödem ve iltihabi hücre (mononükleer-polimorfonükleer) infiltrasyonudur. Tübüler hasar ve nekroz olabilir ancak tübüler atrofi yoktur. İnterstisyumda fibrozis izlenmez. Glomerüller ve damarlar genellikle normaldir. İlaça bağlı akut TIN'te eozinofilüri olabilir. (Bakınız Böbrek Hastalıklarında Tanı Yöntemleri, Konu 3). Akut TIN tanısında genellikle böbrek biyopsisi gerekmez ama tanının şüpheli veya böbrek yetmezliğinin düzelmediği durumlarda vakit kaybetmeden biyopsi yapılmalıdır.

Kronik TIN ise genellikle sinsi seyirlidir. Başlangıç döneminde tübüllere ait fonksiyon bozuklukları olmasına rağmen glomerüler filtrasyon değerinde azalma olmadan hastalığı yakalamak zordur. Hastalığın erken dönemde tanınması çok önemlidir; çünkü kronik TIN vakalarının yaklaşık 2/3'ü bilinen bir ilaç veya toksine bağlıdır ve bu ilaç veya toksinin eliminasyonu ile kronik böbrek yetmezliği önlenebilir. Histopatolojik incelemede interstisiyumda fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüler atrofi ve dejenerasyon vardır. Glomerüllerde ise skleroz, atrofi ve periglomerüler fibrozis izlenir. Kronik TIN tanısı için biyopsi yapılması gerekebilir ancak biyopsinin invaziv bir yöntem olması nedeni ile başka tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla çeşitli testler geliştirilmiştir (Tablo 3) ama bu testlerin spesifisite ve sensitivitesi halen tartışmalıdır (Bakınız Böbrek Hastalıklarında Tanı Yöntemleri, Konu 3).

Tablo 3. TIN tanısında kullanılabilecek testler

-
1. Tübüler proteinüri: β_2 -mikroglobülin, lizozim, ribonükleaz, retinol bağlayıcı protein, α_1 -makroglobülin, immünoglobülin hafif zincirleri
 2. Tamm-Horsfall proteininin ekskresyonda azalma
 3. İdrar enzimleri: N-asetil-beta-glukozaminidaz, alanin amino peptidaz
 4. Tübül membranına karşı monoklonal antikorlar
 5. Tübül antijenlerinin atılımında artma
-

Gerek akut gerekse kronik TIN'te klinik tabloya altta yatan hastalık da katkıda bulunmaktadır. Tablo 4 ve 5'te akut ve kronik TIN nedenleri özetlenmiştir. Tablo 6'da ise akut ve kronik TIN'te tübüler hasar nedenleri ve hasara uğrayan tübül bölgeleri görülmektedir. Gerek akut gerekse kronik TIN'e yol açan nedeni saptamada iyi bir öykü hekime çok yardımcıdır. Bu hastalıklar hakkında daha ayrıntılı bilgiler ilgili konularda bulunabilir (Bakınız Konular 5, 11, 19, 20, 24). Bu konuda kısaca ilaçlara ve infeksiyonlara bağlı akut TIN, hipertürisemi, hiperkalsemi, nefrokalsinozis, tübülointerstisiyel nefrit-üveit sendromu (TINU), vezikoureteral reflü (VUR) ve renal tübüler asidozdan bahsedilecektir.

Akut TIN'e en sık yol açan nedenler ilaçlar ve infeksiyonlardır. Tablo 7'de akut renal tübüler hastalığa neden olan başlıca ilaçlar gösterilmiştir. İlaça bağlı akut TIN doza bağımlı değildir, ilacı kullanan hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkar ve ilaç yeniden verilirse tekrarlar. Renal değişiklikler genellikle aşırı duyarlılığın (hipersensitivite) yarattığı sistemik semptomlarla (ateş, cilt döküntüsü, artralji, eozinofili...) birlikte olur. En çok suçlanan ajanlar penisilinler, özellikle metisilin, diğer β -laktam antibiyotikler, sülfonamidler ve rifampindir. Sülfonamidlerle oluşan akut TIN daha çok böbrek fonksiyonları önceden bozuk

olan hastalarda görülür. Rifampine bağlı TIN vakalarının çoğu intermitten (aralıklı) tedavi sırasında veya günlük uygulamada bir kesinti yapıldıktan sonra ilaca tekrar başlandığında ortaya çıkar. Ancak sürekli tedavi sırasında da akut TIN geliştiği bildirilmiştir. Nonsteroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlara bağlı TIN'e sıklıkla böbrek yetmezliğinin gelişmesinden önce başlayan masif proteinüri eşlik eder. NSAİ ilaçlara bağlı TIN'in bir diğer özelliği hipersensitivite reaksiyonlarının nispeten nadir oluşudur.

İnfeksiyonlara bağlı akut TIN ya infekte eden organizmanın böbrek parankimine direkt olarak yayılımı, ya da sistemik bir infeksiyonun komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Akut TIN'e yol açan infeksiyonlar genellikle bakteriyel infeksiyonlardır ama fungal, viral, parazitik infeksiyonlar da bu tabloya neden olabilir. İnfeksiyonlara bağlı akut TIN genellikle infeksiyonu takibeden ilk günlerde ortaya çıkar, 10-12 günden sonra nadiren görülür. İnfeksiyona bağlı glomerüler lezyonlar ise genellikle infeksiyondan 2-3 hafta sonra ortaya çıkar.

Akut TIN'e yol açan nedenler arasında sayılabilecek ürat, oksalat, kalsiyum ve potasyum metabolizmasındaki bozukluklar kronik TIN'e de neden olabilir.

Hiperürisemi böbrek taşı oluşturmanın yanısıra böbrekte başlıca iki tip lezyona neden olur:

1. Ürik asitin ani yükselmesine bağlı tübüler lümende ürik asit kristalleri oluşur ve tübüler obstrüksiyon gelişir. Bu durum lenfoproliferatif hastalıkların seyri sırasında oluşur ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.

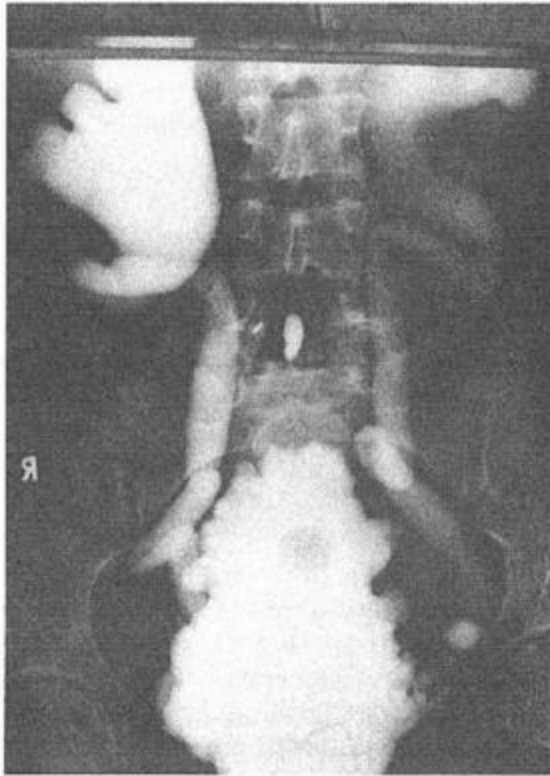
2. İnterstisyumda monosodyum ürat kristalleri ve mikrotofüsler oluşabilir; bu durum kronik TIN'e yol açar. Hiperürisemi olmadan hiperürikozüri olması da bu tip lezyona neden olabilir.

Hiperkalsemi özellikle medüllada tübüler epitelde fokal dejenerasyon ve nekroz vardır; çünkü medüllada ortam asitir ve kalsiyum konsantre olur, buna bağlı tübüler atrofi, tıkanma ve hasar oluşur. Hasar görmüş tübüler membran ve interstisyumda kalsiyum çökmesi ise nefrokalsinozise neden olur; bu durum nefrolitiazisten ayrılmalıdır. Nefrokalsinozisin en önemli iki nedeni hiperparatiroidizm ve distal tip renal tübüler asidozdur.

Lenfoproliferatif hastalıklar ve plazma hücre diskrazileri hem akut, hem kronik TIN'e yol açabildiği halde "sickle cell" hemoglobinopatiler sadece kronik TIN'e neden olmaktadır.

Böbrek biyopsisinde intersitisiyel ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu saptanan akut böbrek yetmezlikli vakaların % 10-20'sinde yoğun araştırmalara rağmen hiçbir neden bulunamayabilir. İdiyopatik TIN olarak kabul edilebilecek bu vakalarda genellikle bir hipersensitivite reaksiyonunun sistemik belirtileri de yoktur. Bu vakaların küçük bir kısmında üveit vardır. Böyle bir tablo renal-oküler sendrom veya TINU sendromu olarak adlandırılır.

Vezikoüreteral reflüde, üreterovezikal bileşim yerinin fonksiyon bozukluğu sonucu mesanedeki idrar üst üriner sisteme kaçar (Şekil 1). Tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları kronik TIN'e yol açar. Tamm-Horsfall proteininin ekstrasvazyonunun da TIN'e yol açabileceği düşünülmektedir. Vezikoüreteral reflüde ayrıca yaygın glomerüloskleroz da olabilir. Vezikoüreteral reflüde proteinüri diğer kronik TIN'lere kıyasla daha fazladır.



Şekil 1. Her iki böbrekte 5.° vezikoüreteral reflü, mesanede trabekülasyon artışı ve yaygın divertiküler görünüm. Ayrıca hastada üretral sonda mevcut ve laminektomi yapılmış (Sistografi).

Renal tübüler asidoz (RTA) 4 değişik nedenle oluşabilir (Tablo 8) (Daha ayrıntılı bilgi için bakınız Asit-Baz Metabolizması ve Bozuklukları, Konu 5). Proksimal tip RTA genellikle Fanconi sendromu ile birlikte dir. Distal tip RTA'da nefrolitiazis ve nefrokalsinozis daha siktir ve alkali verilmesine rağmen idrar pH'sı 5.5'un altına düşürülemez.

Tablo 4. Akut TIN nedenleri

İlaçlar

Tablo 7'ye bakınız

İnfeksiyonlar

Sistemik infeksiyonlar

Bruselloz, sitomegalovirus infeksiyonu, difteri, infeksiyöz mononükleoz, leptospiroz, sifiliz, streptokoksik infeksiyonlar, toksoplazmoz, mikoplazma pnömonisi, lejyoner hastalığı

Renal infeksiyonlar

Bakteriyel piyelonefrit, renal tüberküloz, fungal nefrit

Sistemik hastalıklar

Metabolik bozukluklar (hiperürisemi, hipopotasemi, hiperkalsemi, oksalat metabolizması bozuklukları)

Ağır metaller (kurşun, kadmiyum)

İmmünolojik hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, transplant böbreğin akut rejeksiyonu, nekrotizan vaskülit)

Hematopoitik hastalıklar (lenfoproliferatif hastalıklar, plazma hücre diskrazileri)
İdiyopatik

TEDAVİ

Bu hastalıkların tedavisinde ilk basamak nedenin saptanması ve bu nedene yönelik tedavidir; örneğin ilaca bağlı TIN'te ilacın kesilmesi, infeksiyona bağlı TIN'te infeksiyonun tedavisi, immünolojik hastalıklarda immunosupressif tedavi gibi. Akut TIN'e bağlı akut böbrek yetmezliği tedavisinde steroid, siklofosamid gibi immunosupressif ilaçlar da kullanılabilir; siklosporin kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Tübüler fonksiyon bozukluklarının olumsuz etkilerini azaltmak amacı ile semptomatik tedavi yapılır. Hastalara uygun miktarda sıvı verilmeli, hipovolemi ve hipervolemi önlenmelidir. Özellikle sodyum kaybı olan hastalara mutlaka sodyum desteği verilmelidir. Metabolik asidoz varlığında alkali tedavisi uygulanmalıdır (Bakınız Asit-Baz Metabolizması ve Bozuklukları, Konu 5). Proksimal tip RTA'da alkali dozu 10-25 mEq/kg/gün, diğer tiplerde ise 1-2 mEq/kg/gün'dür. Fosfatüri nedeni ile hastalara oral fosfat verilmesi gerekebilir.

Tablo 5. Kronik TIN nedenleri**İmmünolojik hastalıklar**

Sistemik lupus eritematozus, transplant böbreğin kronik rejeksiyonu, kriyoglobülinemi, Sjögren sendromu, IgA nefropatisi (Berger hastalığı), GoodPasture sendromu, amiloidoz

İlaçlar

Analjezikler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, siklosporin, sisplatin, nitrozüre, lityum

İnfeksiyonlar

Bakteriyel, viral, fungal, mikobakteriyel

Obstrüktif  ropati

Vezikoüreteral reflü, mekanik

Hematopoietik hastalıklar

"Sickle cell" (orak hücreli) hemoglobinopatiler, plazma hücre diskrazileri, lenfoproliferatif hastalıklar

Ağır metaller

Kurşun, kadmiyum

Metabolik hastalıklar

Gut, hiperoksalüri, sistinozis, hiperkalsemi, hipopotasemi

Granülomatöz hastalıklar

Sarkoidoz, Wegener granülomatozisi, intravenöz ilaç bağımlılığı

Diğer

Vasküler hastalıklar (inflamatuvar, sklerotik, embolik)

Herediter hastalıklar (herediter nefrit, medüller sünger böbrek, medüller kistik hastalık, polikistik böbrek hastalığı)

Endemik hastalıklar (Balkan nefropatisi, epidemik nefropati)

Radyasyon

İdiyopatik

Eritropoietin ve D vitamini yetersizliğini gidermek için bu hormonlar verilebilir. Potasyum metabolizması bozukluğunu gidermek için uygun tedavi yapılmalıdır (Bakınız Sıvı-Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları, Konu 4).

Kronik böbrek yetmezliği gelişince uygulanacak tedavi diğer hastalıklara bağlı kronik böbrek yetmezliğinden farklı değildir. Hastalar son dönem böbrek yetmezliği dönemine ulaşıncaya dek konservatif olarak izlenirler. Bu dönemde hastaların sodyum kaybetme ve kolaylıkla metabolik asidoz geliştirme eğiliminde oldukları unutulmamalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği dönemine ulaşan hastalarda ise altta yatan hastalığa bağlı olmak üzere diyaliz veya renal transplantasyon yapılır.

Tablo 6. Akut ve kronik TIN'te tübüler hasar nedenleri ve hasara uğrayan tübül bölgeleri

*SCH = "Sickle cell" hemoglobinopati

	AKUT TIN	KRONİK TIN
KORTEKS		
Proksimal tübül	Antibiyotikler Multipl miyelom Lenfoproliferatif hastalıklar	Ağır metaller İmmünolojik hastalıklar Sistinozis Multipl miyelom
Distal tübül	Antibiyotikler İmmünolojik hastalıklar Analjezikler Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar	Hiperkalsemi Obstrüktif üropati Amiloidoz Granülomatöz hastalıklar İmmünolojik hastalıklar SCH*
MEDÜLLA		
	Analjezikler Metabolik hastalıklar İnfeksiyon İmmünolojik hastalıklar SCH Sülfonamidler Multipl miyelom	Analjezik nefropatisi Metabolik hastalıklar İnfeksiyon Obstrüktif üropati SCH Granülomatöz hastalıklar Herediter hastalıklar Amiloidoz
PAPİLLA		
	İnfeksiyon SCH	Analjezik nefropatisi Diyabetes mellitus Obstrüktif üropati Transplante böbrek SCH İnfeksiyon

Tablo 7. Akut TIN'e yol açan ilaçlar**Antibiyotikler**

Metisilin, ampisilin, penisilin G, karbenisilin, oksasilin, amoksisilin, sefalotin, sefradin, sefalekssin, sefoksitin, sefazolin, rifampin, tetrasiklin, doksisisiklin, gentamisin, vankomisin, linkomisin, mezlosilin, kloramfenikol, kotrimoksazol, sülfametoksazol, eritromisin, etambutol, izoniazid, siprofloksasin, norfloksasin, asiklovir

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar

Fenoprofen, ibuprofen, naproksen, tolmetin, indometasin, diflunisal, fenilbutazon, sulindak, fenazon, sülfipirazon, aminopirin

Antiepileptik ilaçlar

Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin

Antikoagulan ilaçlar

Fenindion, warfarin

Diüretikler

Tiazid, furosemid, triamteren, klortalidon

İmmunosupresifler

Azatioprin, siklosporin

Diğer

Allopürinol, simetidin, kaptopril, amfetamin, klofibrat, metildopa

Tablo 8. Renal tübüler asidoz tipleri ve böbrekteki fonksiyon bozukluğu

TİP	BÖBREKTEKİ FONKSİYON BOZUKLUĞU
1. Proksimal	Proksimal H ⁺ sekresyonu, HCO ₃ ⁻ geri emilimi
2. Distal	Distal H ⁺ sekresyonu
3. Tampon madde eksikliği (distal)	NH ₃ , fosfat yetersizliği
4. Generalize distal	Distal Na ⁺ geri emilimi, H ⁺ sekresyonu, K ⁺ sekresyonu

Bazı kaynaklarda distal tip RTA ile tip 1 RTA aynı anlamda kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brenner BM, Levy E, Hostetter TH. Tubulointerstitial diseases of the kidney. Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci AS ve ark (eds), McGraw-Hill, New York 1998: 1553-1558.
2. Eknoyan G. Tubulointerstitial nephropathies. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 1036-1046.
3. Heeger PS, Neilson EG. Acute interstitial nephritis. Current Therapy in Nephrology and Hypertension, Glassock RJ (ed), Mosby-Year Book, St. Louis 1992: 108-113.
4. Hostetter TH. Mechanism and functional manifestations of tubulointerstitial nephritis. The Principles and Practice of Nephrology, Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds), Mosby, St. Louis 1995: 202-207.

5. McKinney TD. Tubulointerstitial diseases and toxic nephropathies. Cecil Textbook of Medicine. Bennett JC, Plum F (eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996: 580-589.
6. Muter E, Nath KA. Chronic tubulointerstitial nephritis. The Principles and Practice of Nephrology, Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds), Mosby, St. Louis 1995: 216-224.
7. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. The Principles and Practice of Nephrology, Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds), Mosby, St. Louis 1995: 207-216.

KALITSAL BÖBREK HASTALIKLARI

Oğuz SÖYLEMEZOĞLU, Ozan ÖZKAYA

Bu konuda Alport sendromu (AS), İnce membran hastalığı, Fabry hastalığı, Nail-Patella sendromu, Fanconi sendromu, Sistinosis, Sistinüri, Renal glukozüri, Fin tipi konjenital nefrotik sendrom, Nefronofitizi-medüller kistik hastalık kompleksi, Otozomal resesif fokal segmental glomerüloskleroz ve Otozomal dominant fokal segmental glomerülosklerozdan bahsedilecektir. Diğer kalıtsal böbrek hastalıkları için ilgili konulara bakınız (Konu 18, 24).

ALPORT SENDROMU

Hematüri ve sensorinöral işitme kaybı ile karakterize özellikle erkeklerde böbrek yetmezliğine kadar ilerleme gösteren kalıtsal bir hastalıktır.

Etiyoloji ve Patogenez

Glomerül bazal membranının (GBM) temel komponenti olan tip IV kollajen, 6 farklı α zincirinden ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) oluşur. Kollajen IV'ün bu 6 farklı alfa zinciri 3 ayrı kromozom üzerinde 6 gen tarafından kodlanır. Her bir α zincirini kodlayan gen kodladığı zincir ile aynı numarayı taşır. $\alpha 1$ (IV) ve $\alpha 2$ (IV) zincirleri 13. kromozomda bulunan COL4A1/COL4A2 genleri, $\alpha 3$ (IV) ve $\alpha 4$ (IV) zincirleri 2.kromozomda bulunan COL4A3/COL4A4 genleri, $\alpha 5$ (IV) ve $\alpha 6$ (IV) ise X kromozomunda bulunan COL4A5/COL4A6 genleri tarafından kodlanır. Etkilenen gene bağlı olarak AS'u üç tipe ayırılır (Tablo 1).

X'e bağlı Alport Sendromu

COL4A5 genindeki mutasyonlar $\alpha 5$ (IV), $\alpha 3$ (IV) ve $\alpha 4$ (IV) zincirlerinden oluşan üçlü zincir yapısının oluşumunu engellerler. COL4A5 geninde 300'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar sonucu $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ (IV)

zincirlerinin glomerül, kohlea ve gözde bazal membran yapılarında bulunmaması X'e bağlı AS'nun klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur.

Klinik Bulgular

Hematüri ilk ve en önemli olan bulgudur. Hematüri mikroskopik veya makroskopik olabildiği gibi, aralıklı tekrarlayıcı veya devamlı bir şekilde de görülebilir. Hematüri bazen üst solunum yolu infeksiyonları sırasında belirginleşmektedir. Başlangıçta proteinüri saptanmamakla birlikte hastalığın ilerlemesiyle görülebilir. Proteinüri görülen hastaların yaklaşık %30-40'ında nefrotik sendrom gelişir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma erkeklerde ikinci dekatta yada orta yaş öncesi gelişir. Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) oluşum hızına göre AS iki klinik tipe ayrılır. "Juvenil" tipinde 30 yaşından önce "adult" tipinde ise 30 yaşından sonra SDBH gelişir. Heterozigot kadınların yaklaşık %30'unda hafif proteinüri görülebilir. Heterozigot kadınların %10-15'inden azında 40-50 yaşından önce SDBH gelişir. Dördüncü dekatta erkeklerin %90'ında, kadınların %10'unda yüksek frekansları daha fazla tutan çift taraflı sensorinöral işitme vardır. Konjenital olmamakla birlikte, 10 yaşından önce işitme kaybı saptanabilir. Alport sendromu ile birlikte çeşitli göz bulguları tanımlanmıştır. Bilateral lentikonus AS için karakteristiktir. Genellikle erkeklerde görülür ve çoğunlukla işitme kaybına eşlik eder. Hastalığın seyri sırasında subkapsüler katarakt, retinal beneklenme, korneal ülserasyon ve maküler lezyonlar görülebilir. X'e bağlı AS ile birlikte özefagial leiomyomatosis, serebral disfonksiyon, polinöropati, iktiyosis, hiperprolinüri, tiroid yada paratiroid tutulumu gibi farklı klinik tabloların görüldüğü bildirilmiştir.

Tablo 1. Alport sendromunun klinik ve genetik sınıflandırılması

Geçiş şekli	Kromozom	Gen	Gen ürünü
X'e bağlı	Xq ²²	COL4A5	$\alpha 5(IV)$
X'e bağlı +Diffüz leiomyomatosis	Xq ²²	COL4A6	$\alpha 6(IV)$
Otozomal resesif	2q	COL4A3 COL4A4	$\alpha 3(IV)$ $\alpha 4(IV)$
Otozomal dominant	2q	COL4A3 ? COL4A4 ? COL4A1 ?	$\alpha 3(IV)$? $\alpha 4(IV)$? $\alpha 1(IV)$?

Patoloji

Işık mikroskopisi bulguları spesifik değildir. Hastalığın erken dönemlerinde genellikle glomerüller normal görünümündedir. Hastalık ilerledikçe, glomerüllerde mezengial genişleme ve daha sonra glomerüloskleroz görülür. Lipid yüklü köpük (foam) hücreleri önceleri AS için tipik olarak tanımlanmış, ancak daha sonra proteinüri ile seyreden diğer glomerüler hastalıklarda da gösterilmiştir. İmmunfloresan incelemede genellikle immunglobulin ve kompleman depolanması saptanmaz. Elektron mikroskopisinde glomerüler bazal membranda (GBM) düzensizlikler, yer yer kalınlaşma ve incelmeler, ayrılmalar ve katman kalınlığında azalma ve “sepet örgüsü” görünümü gözlenir. X'e bağlı AS'da tip IV kollajenin $\alpha 3$, $\alpha 4$ ve $\alpha 5$ zincirlerin yokluğu nedeniyle, sağlıklı bireylerin böbreklerinde gözlenen floresein işaretli monoklonal antikorlar ile GBM, distal tübüllerin ve Bowman kapsülünün boyanması olmaz. Son yıllarda X'e bağlı AS tanısında cilt biyopsisi de uygulanmaya başlanmıştır. Sağlıklı bireylerde cilt biyopsisinde, epidermal bazal membran yapısındaki tip IV kollajen α -5 zincirinde boyanma gözlenirken, X'e bağlı Alport sendromlu olgularda boyanma olmaz.

X'e bağlı Alport Sendromu-Leiomyomatosis

Yutma güçlüğü, kusma, sternum arkasında ağrı, tekrarlayan bronşit atakları, nefes darlığı, öksürük ve hırıltılı solunum görülür. İleri yaşlarda kadınlarda klitoral hipertrofiye neden olan genital leiomyomlar ve göz bulguları saptanır. Bu hastalarda COL4A6 mutasyonu saptanmıştır.

Otozomal resesif Alport sendromu

Alport sendromlu hastaların %10-20'sinde otozomal resesif (OR) geçiş vardır. Klinik bulguları X'e bağlı AS'na benzer. Hastalık her iki cinste de benzer klinik tablo oluşturur. Proteinüri erkek ve kadınlarda, yaş ilerledikçe belirginleşir. Her iki cinste de 2. ya da 3. dekatta SDBH gelişir. Sıklıkla sensorinöral işitme kaybı ve göz bulguları vardır. Homozigot bireylerdeki GBM değişiklikleri klasik tip AS ile aynıdır. Akraba evliliği, etkilenen kadınlarda ciddi hastalık ve ebeveynlerde hastalık semptomlarının hafif ya da hiç olmaması OR AS'nu düşündürür. Otozomal resesif AS olan hastalarda 2. kromozomda bulunan COL4A3/COL4A4 mutasyonu saptanmıştır. Heterozigot taşıyıcıların klinik bulguları çok değişkendir. Pek çoğu asemptomatik olmakla birlikte yaklaşık %50'sinde izole mikroskopik hematüri vardır

Otozomal dominant Alport sendromu

Alport sendromlu olguların yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Erkek hastaların prognozu X'e bağlı AS'na göre daha iyidir. Babadan oğula geçiş tipiktir. Ciddi trombositopeni ve dev trombositler eşlik edebilir (Epstein's syndrome).

Prognoz ve Tedavi

X'e bağlı resesif AS'unda erkeklerde prognoz kötüdür. Otozomal resesif AS'unda her iki cinstede prognoz aynıdır. Proteinürinin çocukluk çağında başlaması kötü prognoz işaretidir. Alport sendromunun spesifik bir tedavisi yoktur. Son yıllarda siklosporin A kullanımının bazı hastalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiş olsa da kullanımı halen tartışmalıdır. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin proteinürinin azalmasında etkili olduğu öne sürülmüştür. Böbrek nakli en önemli tedavi seçeneğidir. Ancak bu hastalarda nakil sonrası yaklaşık %15 oranında GBM'da geçici IgG depolanması, %3-5 oranında anti-GBM nefriti geliştiği gösterilmiştir. Son yıllarda, hastalığın önlenmesinde etkilenen ailelerin genetik çalışmaları önem kazanmıştır.

İNCE MEMBRAN HASTALIĞI (BENİGN AİLEVİ HEMATÜRİ)

Böbrek biyopsisinde diffüz glomerüler bazal membran incelmeleri (GBM kalınlığı 150-225 nM dir; normal kişilerde 300-400 nM) ile karakterize olan *ince bazal membran hastalığı* oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. Çocuk ve erişkinlerde sürekli hematürinin en sık nedenidir. Tekrarlayıcı veya devamlı olan hematüri ile seyreden bir hastalıktır. Otozomal dominant olarak geçiş gösterir. Ancak bazı ince membran hastalığı saptanan ailelerde OR AS'nda olduğu gibi COL4A3/COL4A4 mutasyonları gösterilmiştir.

Klinik bulgular ve tanı

Genellikle çocukluk çağında yada erişkin dönemde mikroskopik hematüri saptanır. Bazı hastalarda tekrarlayıcı makroskopik hematüri atakları olabilir. Genellikle proteinüri yoktur yada çok düşük miktardadır. Böbrek dışı bulgular görülmez. Histopatolojik incelemede ışık mikroskopi bulguları genellikle normaldir. Bazı olgularda hafif mezangial hücre artışı ve hafif matris artışı saptanabilir. İmmunofloresan inceleme negatiftir. Elektron mikroskopik incelemede ise GBM'da diffüz inceleme saptanır ancak membranın %50'sini içeren oranda bölgesel bir inceleme görülebilir. Ayırıcı tanıda IgA nefropatisi ve

Alport sendromu gibi hematüri yapan diğer glomerüler hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Prognoz

Hastaların büyük çoğunluğunda böbrek fonksiyonlarında bozulma ve ağır proteinüri görülmez ancak ağır proteinüri ve böbrek yetmezliği gelişen olgular bildirilmiştir. Bu durumun, ikincil olarak gelişen IgA nefritine ya da tanı konulmayan Alport Sendromuna ya da eşlik eden rastlantısal diğer glomerüler hastalıklara bağlı gelişebileceği öne sürülmüştür.

FABRY HASTALIĞI

Fabry hastalığı glikosfingolipid metabolizmasında α -galaktozidaz (α Gal) eksikliğine bağlı olarak gelişen ve X'e bağlı geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. α Gal eksikliği damar endotel, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, kardiyak miyosit, otonom sinir sistemi, beyin ve diğer organ ve dokularda globotriaçil seramid (globotriaosylceramide) birikimine yol açar. Hastalıktan Xq 22'de lokalize olan anormal bir gen sorumludur. Hastalığın cilt bulguları ilk kez 1898 de Fabry tarafından tanımlanan; skrotum, sırt ve kalçada görülen anjiokeratomlardır.

Klinik Bulgular ve Patoloji

Erken dönemde hastalar ağrılı dizestezi, karın ağrısı, anhidroz ve cilt bulguları ile başvururlar. Cilt bulguları genellikle uyluk, kalça, genital bölge, oral mukozada kırmızı papüler döküntü şeklindedir. Konjunktivada ve retinada dilate venüller, kornea ve lensteki opasiteler başlıca göz bulgularıdır. Nörolojik sistem tutulumu özellikle distal ekstremitelerde ağrılı disesteziler ve serebral vasküler hastalık olarak tanımlanmaktadır. Renal tutulum hastalığın geç dönemlerinde, daha çok adolesan dönemin sonunda belirgin olmaktadır. Proteinüri, lipidüri, minimal hematüri ve hipertansiyon görülür. Hastalık ilerleyici böbrek yetmezliği şeklinde seyredir. Taşıyıcı kadınların çoğunda proteinüri tespit edilmez ve yaşam boyu böbrek fonksiyonları normal kalır. Ancak %1'inden azı normal X kromozomunun inaktivasyonuna bağlı olarak erkeklere benzer progresyon gösterir.

Hastalığın tanısında idrarda veya serumda alfa-galaktozidaz seviyelerinin azalmış olması veya serumdaki yüksek seramid triheksosid düzeyleri yardımcıdır.

Histopatolojik incelemede karakteristik bulgu ışık mikroskopunda viseral glomerüler epiteliyal hücrelerdeki lipid depolanması ve vakuollerdir. Glomerüler endotel hücreleri, pariyetal epitel hücreleri ve distal tübüler hücreler de tutulabilirler.

Tedavi ve prognoz

Böbrek tutulumu genellikle ilerleyici özelliktedir. Hastalık genellikle SDBH'na ilerleme gösterir. Koroner kalp hastalığı, serebral-vasküler hastalıklar ve böbrek yetmezliği hastalardaki en önemli ölüm nedenleridir. Fenitoin ya da karbamezepin tedavisinin ağrı krizlerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda alfa-agalsidaz enzimi ile uzun süreli tedavinin böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. Böbrek nakli, sonrası allograftlarda globotriaçil seramid birikimi gösterilmiştir

NAİL-PATELLA SENDROMU

Nail-patella (tırnak-patella) sendromu kalıtsal onikoosteodisplazi olarak da tanımlanan otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. 9. kromozomun uzun kolunda bulunan *LMX1B* gen değişiminin Nail-patella sendromuna yol açtığı gösterilmiştir. *LMX1B* geninin protein-protein etkileşiminde düzenleyici rolü olan geniş bir transkripsiyon faktör ailesine ait LIM homeodomin (LIM-HD) adlı bir proteini kodladığı gösterilmiştir.

Klinik Bulgular ve Patoloji

Tipik klinik bulgular displastik veya hipoplastik tırnaklar, patellanın küçük olması veya olmaması, dirsek ve el bileğinde eklem deformiteleri, iriste heterokromi ve renal bulgulardır.

Renal bulgular genellikle proteinüri, nefrotik sendrom ve nadiren böbrek yetmezliği şeklinde kendini gösterir. Proteinüri genellikle nefrotik düzeyde değildir. Mikroskopik hematüri ile birlikte olabilir. Nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği hastaların % 10'unda görülmektedir. Proteinüri selektif değildir ve hipertansiyon hafiftir.

Böbreklerin histopatolojik incelemesinde fokal ve segmental glomerüloskleroz, kapiller damar duvarında fokal kalınlaşma, mezangial hipersellülarite gibi nonspesifik bulgular vardır. Elektron mikroskopide glomerül bazal membranında lokalize kalınlaşma ve matür kollajen

görünümünde intramembranöz depolanmalar vardır. Mezangium ve GBM'da "gülve yeniği" görünümü vardır.

Prognoz ve Tedavi

Hastaların birçoğunda asemptomatik proteinüri şeklinde seyreder ve prognoz genellikle iyidir. Ağır proteinüri vakalar nefrotik sendrom ve ilerleyici böbrek yetmezliği şeklinde kendini gösterir. Bilinen bir tedavisi yoktur. Böbrek transplantasyonu sonrası rekürrens bildirilmemiştir.

FANCONİ SENDROMU

Fanconi sendromu idrarla fazla miktarda fosfat, aminoasit ve monosakkaritlerin (özellikle glukoz) atılımı ile karakterize bir renal tübüler hastalıktır. Bikarbonat kaybı ise renal tübüler asidoza neden olur. Sodyum, potasyum, ürik asit ve kalsiyum kayıpları değişik derecelerde tabloya eklenmektedir. İdrarı konsantr edebilme yeteneği de genellikle azalmıştır. Glukozüri ve aminoasidüri klinik olarak tolere edilmekle birlikte fosfatüri çocuklarda riketse, erişkinlerde ise osteomalaziye neden olur.

Etiyoloji

Fanconi sendromu herediter ve edinsel olanlar olmak üzere iki ana grupta incelenir. Çocuklarda Fanconi sendromuna yol açan herediter hastalıklar çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösterir ve ilk yıllarda bulgu verir; sistinozis, galaktozemi, Wilson hastalığı, Lowe sendromu, tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, tip 1 glikojen depo hastalığı, Leigh sendromu, medüller kistik hastalık bu gruptaki hastalıklar arasındadır. Fanconi sendromuna neden olan edinsel hastalıklar arasında; multipl myeloma, lenfoma, amiloidoz, nefrotik sendrom, renal transplantasyon rejeksiyonu, medüller kistik hastalık, Balkan nefropatisi, osteopetrozis, vitamin D eksikliği, Sjögren sendromu sayılabilir. Kurşun, civa gibi ağır metaller ve cephalothin, gentamisin, salisilat, 6-Merkaptopurin gibi ilaçlar da Fanconi sendromunun diğer edinsel nedenleri arasındadır.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular çocuklarda birinci ve ikinci yaşlarda erişkinlerde ise 20-30 yaşlarda başlar. Wilson hastalığı erken yaşlarda genellikle renal bulgular göstermez. Çocuklarda büyüme geriliği, büyümekte olan çocuklarda rikets,

erişkinlerde ise osteomalazi en tipik bulgudur. Poliüri ve dehidratasyon atakları görülebilir.

Laboratuvar incelemelerinde generalize hiperaminoasidüri, hiperfosfatüri ve hipofosfatemi, glukozüri (serum glukozu normaldir), hiperkloremik metabolik asidoz, hipokalemi, hiperürikozüri ve hipoürisemi, idrarda sodyum ve potasyum kaybı, hiperkalsiüri görülebilir.

Tedavi

Tedavide primer hastalığın belirlenmesi ve nedene yönelik tedavi esastır. Örneğin galaktozemi ve tirozinemide diyetten galaktoz ve tirozin çıkartılır. Wilson hastalığında ise D-Penisillamin gibi tedaviler uygulanabilir. Destekleyici tedavide tübüler hastalıklardaki genel yaklaşım prensipleri uygulanır. Oral fosfat tedavisi, alkali verilmesi, D vitamini tedavisi ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi bu uygulamalar arasındadır.

SİSTİNOZİS

Sistinozis lizozomlarda anormal sistin birikimi ile karakterize olan kalıtsal bir hastalıktır. Sistin kristal oluşumu konjunktiva, böbrekler, kemik iliği, tiroid ve lökositlerde birikerek fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Hastalığın üç formu tanımlanmıştır: İnfantil nefropatik, intermediate ve benign tip. İnfantil nefropatik form infant veya erken çocukluk döneminde poliüri, polidipsi, Fanconi sendromu ve gelişme geriliği ile kendini gösterir.

Patogenez ve Patoloji

Sistinin lizozomal hücrelerden dışarı atılımındaki bozukluk sonucu hücre içi sistin birikimi olmaktadır. Buradaki bozukluk sistin için spesifiktir. Sistin kristallerinin depolanması en önemli patolojik bulgudur. İlk olarak retiküloendotelial hücreler etkilenirler ancak hastalığın ilerlemesiyle birçok organda fonksiyon bozukluğu görülür. Böbreklerde erken dönemde proksimal tübülüslerin başlangıç bölümünde kuğu boynu görünümü vardır. İlerlemiş olgularda glomerüler skleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis gibi son dönem böbrek yetmezliği bulguları vardır. Sistin kristalleri genellikle interstisyel hücrelerde görülmekle birlikte glomerül ve tübüler epitelyal hücrelerde de görülür. Hastalığın 3 tipi tanımlanmıştır:

- 1.İnfantil veya nefropatik tip
- 2.Juvenil tip
- 3.Erişkin tip

İnfanfil veya nefropatik tip

Klinik Bulgular

Erken Dönem: Gelişme geriliği ve açık renkli cılız saçlar tipiktir. Bir çok hastada poliüri ve polidipsi olur. Korneada ve konjonktivada kristaller bu dönemde tespit edilebilir. Proksimal tübülüslerdeki sistin birikimi nedeniyle bikarbonatüri, glukozüri, fosfatüri ve generalize aminoasidüri ile birlikte Fanconi sendromu görülür. Bikarbonat kaybı nedeni ile asidoz gelişir ve fosfor kayıpları da raşitizm gelişimine neden olur. Tübüler sodyum ve potasyum dengesindeki bozukluklar elektrolit dengesizliğine neden olur. Glomerüler fonksiyonda azalma, fotofobi bu dönemde görülür.

Geç Dönem: Sistinozis ilerledikçe gelişme geriliği devam eder, böbrek yetmezliği ilerler ve hipotiroidi görülür. Yeterli bikarbonat, fosfat ve kalori tedavisine rağmen bu hastalarda, motor ve psikososyal gelişme geridir. İleri dönemde sistin kristallerinin pankreas beta hücrelerindeki birikimi insülin eksikliğine neden olur. Hepatomegali, splenomegali, serebral atrofi, hipotoni diğer geç dönem bulgularıdır. İlk 10 yıl içinde kronik böbrek yetmezliği gelişir.

Tanı için sistin kristalleri kemik iliği, lenf düğümleri, konjunktiva ve rektal mukozada gösterilebilir.

Tedavi

Semptomatik tedavide yeterli sıvı tedavisi ve idrarla kaybedilen elektrolit veya diğer maddelerin yerine konması esastır. Bikarbonat kayıpları sodyum bikarbonat veya sitrat solüsyonları kullanılarak yerine konulabilir. T₃ ve T₄ değerlerinin ölçümü ile hipotiroidi erken dönemde belirlenerek replasman tedavisine başlanır.

Böbrek transplantasyonu son yıllarda kronik böbrek yetmezliğindeki sistinozis vakalarında uygulanmaktadır. Sistin kristalleri transplante edilen böbrekte proksimal tübülüslerde nadiren birikmektedir. Greft yaşam süresinde sistinozisli vakalarla diğer herediter olmayan hastalıklar karşılaştırıldığında fark görülmemektedir.

Spesifik tedavide sistinin hücrelerden uzaklaştırılması söz konusudur. Askorbik asit in vitro çalışmalarda oldukça başarılı olmakla birlikte in vivo zararlı etkileri olabilmektedir. Son yıllarda in vitro ve in vivo etkili Sisteamin (Cysteamine) oldukça yararlı olmaktadır. Sisteamin kullanan hastalarda diğer

gruplara göre büyüme hızında daha iyi gelişme olmakta ve glomerüler filtrasyon değeri daha yüksek bulunmaktadır.

Topikal sisteamin tedavisi de korneadaki kristallerin uzaklaştırılmasında ve fotofobi olanlarda yararlı olmaktadır.

Juvenil tip

10-20 yaşları arasında ortaya çıkar. Böbrekler tutulumu hafiftir. Büyüme normaldir. Fotofobi vardır.

Erişkin tip

Benignidir. Böbrek hastalığı yoktur. Sistin kristalleri kornea, kemik iliği ve lökositlerde bulunur

SİSTİNÜRİ

Sistin ve dibazik aminoasitlerin (arginin, lizin, ornitin) böbrek ve gastrointestinal taşınma bozukluğuna bağlı ortaya çıkan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Prevelansı yaklaşık olarak 1/7000'dir. Hastalarda sistinin idrardaki çözünürlüğünün azlığı nedeniyle tekrarlayan üriner sistem taşları ve buna bağlı olarak obstrüksiyon, infeksiyon ve böbrek yetmezliği gelişmektedir. Lizin, arginin ve ornitin taş oluşumuna neden olmaz. Böbrek taşı olan vakaların yaklaşık %1'inde sistinüri vardır.

Otozomal resesif bir hastalık olmasına rağmen, homozigot ve heterozigotlar arasında fenotipik farklılıklar vardır. Sistinüri Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere 3'e ayrılır. Tip I'in 2p16'da yer alan rBAT isimli aminoasit transport sistemini kodlayan SLC3A1 geninde mutasyon sonucu oluştuğu gösterilmiştir. rBAT gen lokusunda günümüze kadar Tip I sistinüriye neden olan 38 mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyon 467. pozisyonadaki M467T mutasyonu olup sıklığı %26'dır. En sık görülen tip olan Tip I'de heterozigotlarda idrarla aminoasit atılımı normaldir, homozigotlarda sistin ve dibazik aminoasitlerin bağırsaklardan taşınmasında bozukluk vardır. Tip II ve Tip III'ün 19q13'te bulunan b⁰⁺ AT isimli aminoasit transport sistemini kodlayan SCL7A9 geninde mutasyon sonucu oluştuğu gösterilmiştir. Tip II'de, heterozigotlarda fazla miktarda sistin ve dibazik aminoasitlerin atılımı vardır, homozigotlarda ise dibazik aminoasitlerin bağırsaktan taşınmasında bozukluk vardır fakat sistin taşınması normaldir. Tip III'te, heterozigotlarda orta derecede sistin ve dibazik

amino asitlerin atılımı gözlenir, homozigotlarda ise dört aminoasitin bağırsaktan taşınması normaldir.

Klinik Bulgular

Erkeklerde ve kadınlarda aynı sıklıkta görülmektedir. Görülme yaşı çok değişiktir ve 5-40 yaş arasında olabilir. Genellikle hastalar ilk 3 dekatta taş hastalığı ile karşılaşılır. Ağrı tipik bulgulardan birisidir ve kolik tarzında olabileceği gibi çocuklarda yaygın karın ağrısı şeklinde de olabilir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri görülebilir.

Sistin taşları genellikle opak taşlar olmakla birlikte kalsiyum taşları kadar yoğun opasitede gözükmezler. Buna karşın düz karın grafilerinde saptanabilirler. Ultrasonografi incelemesinde hem taşın varlığı hem de obstrüksiyon araştırılabilir. İdrarın mikroskopik incelemesinde tipik heksagonal sistin kristalleri görülür ancak sistinüri tanısı taş analizi veya idrardaki yüksek sistin atılımı ile konur. Sistinüri varlığı siyanid nitroprussid testi ile araştırılabilir ancak sistinüri varlığı kolorimetrik sistin ölçümü veya amino asit kromatografisi ile desteklenmelidir.

Sistinüri'de morbidite taşların oluşma sıklığı, obstrüksiyon süresi, infeksiyonlar ile ilişkilidir. Rekürren taş oluşturanlar ve uzun süre obstrüksiyona maruz kalanlarda kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.

Tedavi

Sistinüri tedavisinin amacı sistinin idrardaki konsantrasyonunu azaltmak ve çözünebilirliğini artırmaktır. İdrardaki sistin konsantrasyonunu azaltmak için hastalar öncelikle fazla sıvı almalıdırlar. Sıvı alımı günde 3-4 litre civarında olmalıdır. Sistinin çözünebilirliği alkali idrarda artar. Bu durum ancak idrar pH'sının 7.5'un üzerinde olması ile sağlanabilir. Sodyum bikarbonat, sodyum sitrat ve potasyum sitrat gibi solüsyonlarla idrar alkali yapılabilir. Ancak idrar pH'sının 8'in üzerinde olması hiperkalsiüri ve kalsiyum taşları oluşumuna zemin hazırlayacağından pH 7.5-8 arasında tutulmalıdır.

Bazı tiol bileşiklerinin kullanılması ile sistin ile disülfid karışımı oluşur ki bu yapı normal sistinden çok daha fazla çözünebilir bir yapıdır. Örneğin penisillamin-sistin idrarda sistinden 50 kez daha fazla çözünebilir ve penisillamin önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak yan etkileri nedeniyle fazla tercih edilmemektedir. Kaptopril ve alfa-merkaptopropionilglisin de bu amaçla kullanılabilir.

Cerrahi tedavi taşı çıkartmaya yönelik tedavilerdir. Ekstrakorporeal şok dalgası ile litotripsi (ESWL) uygulanmaktadır.

RENAL GLUKOZÜRİ

Renal glukozürü kan şekerinin normal olduğu durumlarda idrarda fazla miktarda şeker atılımı şeklinde tanımlanır. Glukozun böbreklerden geri emiliminde herediter bir bozukluk söz konusudur. Çoğunlukla otozomal resesif, nadiren otozomal dominant geçiş gösterir. Glukoz glomerül kapillerlerinden normalde serbest olarak filtre edilir ve bu glukozun da tamamına yakını proksimal tübülüslerden geri emilir. Sadece glukoz geri emilimi bozulmuştur, diğer şekerlerin geri emilimi normaldir. Genellikle prognoz iyidir. Tip A, Tip B ve Tip O olmak üzere 3 tipi vardır. Tip A'da (Klasik glukozürü) glukoz için maksimum emilim (TmG) oranı düşüktür. Glukoz taşıma sisteminin kapasitesi azalmıştır. Tip B'de ise geri emilim kapasitesi normaldir taşıyıcıların glukozla ilgisi azalmıştır. Tip O'da ise glukozun tübüler geri emilimi hiç olmamaktadır ve filtre edilen glukozun tamamı idrarla atılmaktadır. Glukoz klirensi inülin klirensine eşittir

Renal glukozürü için bazı tanı kriterleri gereklidir.

- a. Hiperglisemi olmadan glukozürü vardır.
- b. Oral glukoz tolerans testi normaldir.
- c. Glukozürü bütün idrar örneklerinde vardır.
- d. Anormal bir glukoz geri emilimine neden olacak intrinsik bir renal patoloji olmamalıdır.
- e. Minimal glukoz ekskresyonu 500 mg/gün/m² olmalıdır.

Renal glukozürü genellikle ikinci veya üçüncü dekatta görülmektedir. Bu bulgu saptandığında hastaya önce diyabetes mellitus şeklinde yaklaşılar ancak kan şekerinin normal bulunmasıyla bu tanıdan uzaklaşılar. Hastanın incelenmesinde aile hikayesi alınmalı ve aile fertlerinin de idrar tetkikleri yapılmalıdır. Sıklıkla aile fertlerinde de değişik derecelerde glukozürü saptanır. Bazı kişiler çok fazla miktarda glukoz kaybetmelerine rağmen malnütrisyon gelişmemektedir. Genellikle iyi seyirli olup tedavi gerektirmez. Ancak aile fertlerinin tekrar tekrar araştırılmaları için iyi bilgilendirilmeleri gereklidir.

FİN TİPİ KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM

Fin popülasyonunda sık görüldüğü için Fin tipi nefrotik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Hastalık bulguları doğumda veya yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır. Fin popülasyonunda insidansı 8200 doğumda bir olarak bildirilmiştir.

Patogenez

Otozomal resesif bir geçiş gösterir. Fin tipi nefrotik sendrom geninin 19q13.1 kromozomda yer aldığı gösterilmiştir. NPHS1 adı verilen gen 'nefrin' adı verilen bir protein kodlamaktadır. Nefrin podositler tarafından sentezlenir ve slit diaframda bulunur. Ağır NPHS1 mutasyonu olan hastalarda nefrin yapılamamakta ve bu nedenle slit diafram oluşmamaktadır. Şu ana kadar yaklaşık 50 farklı NPHS1 gen mutasyonu tanımlanmıştır.

Klinik Bulgular

Doğum asfiksisi, intrauterin gelişme geriliği, prematürite ve büyük plasenta perinatal bulgular arasındadır. Plasenta bebeğin doğum ağırlığının dörtte biri veya daha büyük olabilir. Doğumda kranial sütürler ve fontaneleri geniştir. Ağır proteinüri ve nefrotik sendrom vakaların yarısında doğumda veya hemen sonrasındaki haftalarda vardır. Nadiren nefrotik sendromun ortaya çıkışı üçüncü aya kadar uzar. Hastaların abdominal distansiyonları belirgindir ve barsak duvarlarındaki ödem nedeniyle beslenmeleri zayıf olup, ishalleri vardır. Hastaların bir kısmında hiperkoagülabilite nedeniyle tromboembolik komplikasyonlar görülür. İlk iki yaşta ilerleyici böbrek yetmezliği görülür. Çok sık geçirilen infeksiyonlar hastalardaki en önemli ölüm nedenleridir. Laboratuvar bulguları nefrotik sendromun tipik bulgularıdır ve proteinüri çok belirgindir. Histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi incelemesinde bazı glomerüllerde mezangial hücre artışı, kapiller duvar kalınlaşması olabilir. Proksimal tübüllerde mikrokistik dilatasyon saptanabilir.

Tedavi

Semptomatiktir. İmmunosupresif tedaviye yanıt vermez. Çok sık infeksiyon geçirmeleri nedeniyle infeksiyonlara yönelik tedavi uygulanır ve tromboembolik komplikasyonlar araştırılır. Son zamanlarda erken dönemlerde transplantasyon uygulamaları ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Erken dönemde nefrektomi ile proteinürileri azaltılan hastalar bir süre diyaliz tedavisi ile izlendikten sonra

uygun koşullarda renal transplantasyon yapılmaktadır. Hastalığın prenatal tanısında amniyotik mayide alfa-feto protein düzeyinin yüksek değerlerde bulunması yardımcıdır.

NEFRONOFİTİZİ-MEDÜLLER KİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Nefronofitizi-medüller kistik hastalık kompleksi böbrekte kistler ve kronik tübülointerstisyel nefropati sonucu son dönem böbrek yetmezliğine yol açan kalıtsal bir hastalık grubudur. Nefronofitizi terimi hastalığın otozomal resesif (OR) geçen tipleri, medüller kistik hastalık terimi ise otozomal dominant (OD) geçiş gösteren tipleri için kullanılır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda nefronofitizi-medüller kistik hastalık kompleksinin farklı tipleri tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Nefronofitizi-medüller kistik hastalık kompleksinin (NPH-MCKD) tipleri, gen lokusları ve böbrek dışı bulgular

Hastalık	Kalıtım şekli	SDBH (ortanca yaş)	Kromozom	Gen (ürün)	Böbrek dışı bulgular
NPH					
NPHP1 (juvenil)	OR	13	2q12.3	NPHP1 (nefrosistin)	SLS, OMA
NPHP2 (infantil)	OR	1-3	9q22-q31	INV (inversin)	Situs inversus, SLS
NPHP3 (adolesan)	OR	19	3q22	?	SLS
NPHP4	OR	20	1p36	NPHP4 (nefroretinin)	SLS, OMA
MCKD					
MCKD1	OD	62	1q21	?	Hiperürisemi
MCKD2	OD	32	16p12	UMOD (Tamm-Horsfall protein)	Hiperürisemi

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, OMA: okulomotor apraksi, SLS: Senior-Löken sendromu

Patogenez ve klinik bulgular

Juvenil Nefronofitiziye (NPH1) neden olan gen (NPHP1 geni), 2. kromozomun uzun kolu üzerindedir (2q12.3) ve nefrosistin adlı bir proteini kodlar. En erken bulgular idrarın konsantrasyon yeteneğinin azalmasına bağlı ertaya çıkan poliüri, polidipsi ve ikincil enürezistir. Dört-altı yaşındaki olguların %80'inde bu bulgular vardır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde anemi

ve büyüme geriliği ortaya çıkar. Yaklaşık 13-15 yaş arasında kronik böbrek yetmezliği gelişir. Hematüri, proteinüri ve bakteriyüri ender görülür. Ödem ve hipertansiyon nadir karşılaşılan bulgulardır. Sabah idrar dansitesi düşüktür. Sıvı-elektrolit dengesizliği sık görülen bir sorundur. Tüm hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişir. İnfantil nefronofitizde, bulgular prenatal, perinatal yada süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Yaşamın ilk üç yılında SDBH gelişir. Diğer nefronofitizi tiplerinden böbreklerin büyük olması ve kistlerin kortikal bölgede olmasıyla ayrılır, medüllada kist bulunmaz. Morfolojik olarak hastalık nefronofitizi ve otozomal resesif polikistik hastalığın özelliklerini taşır. 9. kromozomun uzun kolu (9q22-q31) üzerinde bulunan NPHP2 (inversin) geninde mutasyon olduğu gösterilmiştir. Adolesan nefronofitizisinde SDBH 19-20 yaş civarında gelişir. Hastalığa neden olan mutasyonun 3. kromozomun uzun kolunda (3q22) bulunduğu gösterilmiştir. Nefronofitizi Tip 4'ten sorumlu olan genin ise 1. kromozomun kısa kolunda (1p36) yer aldığı ve nefroretinin adında bir protein kodladığı gösterilmiştir. Tip 3 ve Tip 4'ün klinik bulguları juvenil nefronofitizise benzer. Nefronofitizilerde karaciğer fibrozu, ataksi, kolobom, iskelet bozuklukları ve retinitis pigmentosa gibi ekstrarenal bulgularla karşılaşılabılır. Nefronofitizinin retinitis pigmentosa ile birlikte görülmesine Senior-Løken sendromu adı verilir. Senior-Løken sendromunun erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki tipi vardır. Erken başlayan tipinde, doğumda ve yaşamın ilk 2 yılında nistagmus ve/veya körlük gelişir. Geç başlangıçlı tipinde ise okul çağında önce gece körlüğü ardından körlük gelişir. Joubert sendromu serebellar vermis aplazisi, kolobom, koni şeklinde epifizler, karaciğer fibrozisi ve yenidoğan döneminde takipne ile karakterize bir hastalıktır.

Medüller kistik hastalık otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalıktan sorumlu iki gen tanımlanmıştır. Son yıllarda 1. kromozomun uzun kolunda (1q21) yer alan MCKD1 geninde mutasyon olan hastalarda SDBH'nin ortalama 60 yaşta, 16. kromozomun uzun kolunda (16p12) yer alan MCKD2 geninde mutasyon saptananlarda ise 30 yaş civarında geliştiği gösterilmiştir. Hipertansiyonu ve gut dışında böbrek dışı bulgular yoktur.

Tanı

Böbreğin ultrasonografik incelemesinde böbrek boyutu normal veya azalmış olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde azalmış kortikomedüller ayırım ve artmış ekojenite saptanır. İlerleyen dönemde kortikomedüller bölgede kistler saptanabilir. Histopatolojik incelemede tübül bazal membranında kalınlaşma, parçalanma ve ayrılma saptanır. Hastalık ilerledikçe, tübülüs bazal

membranındaki bu hasarı, peritübüler lenfosit ve histiyosit infiltrasyonun görüldüğü interstisiyel inflamasyon ve fibrozis izler.

Tedavi ve prognoz

Nefronofitizi ve medüller kistik hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi semptomatiktir. Hastaların tuz kaybı ve dehidratasyondan korunmaları için yeterli tuz ve su alımına dikkat edilmelidir. Sıvı-elektrolit dengesizliği, asidoz ve hipertansiyona yönelik destekleyici tedavi verilir. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda uygun renal replasman tedavisi uygulanır.

OTOZOMAL RESESİF FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ

Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, steroid tedavisine dirençli bir nefrotik sendromdur. Hastalığa 1q25-31. kromozomda bulunan NPHS2 geninde ortaya çıkan mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir. NPHS2 geni 'podosin' adı verilen ve podositlerin ayaklı çıkıntılarında bulunan bir integral membran proteinini kodlar. Ailevi steroid dirençli nefrotik sendromların %40'ında ve sporadik olgularında %10-30'unda NPHS2 mutasyonları gösterilmiştir. Hastalarda erken dönemde SDBH'ı gelişir. Histopatolojik incelemede hastaların çoğunda fokal segmental glomerüloskleroz veya diffüz mezengial skleroz görülmektedir. Yapılan çalışmalarda böbrek nakli sonrası hastalığın tekrarlamadığı gösterilmiştir.

OTOZOMAL DOMİNANT FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ

Otozomal dominant fokal segmental glomerüloskleroz alfa-actinin-4 (ACTN4) gen mutasyonları sonucu ortaya çıkar. ACTN4 geni ' α -actinin-4' adlı bir protein kodlar. α -actinler actin liflerini birleştiren proteinlerdir. ACTN4 böbrekte podositlerin ayaklı çıkıntılarının iskelet sistemini oluşturmaktadır. ACTN4 gen mutasyonları α -actinin ve aktin lifleri arasındaki ilişkiyi bozarak, podositlerin fonksiyonunu bozar. Bu durum proteinüri ve nefrotik sendroma neden olur. Otozomal resesif tipe göre, SDBH daha yavaş gelişir.

KAYNAKLAR

1. Gubler MC, Heidet I, Antignac C. Inherited glomerular disease. Pediatric Nephrology Harmon W, Niaudet P (eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 517-541
2. Flinter F. Alport's syndrome. J Med Genet 1997; 24: 326-30.

3. Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 55: 1051-6.
4. Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 271-5.
5. Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1169-78.
6. Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J. COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int* 2004; 65: 786-90.
7. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000; 284: 2771-75.
8. Ries M, Gupta S, Moore DF ve ark. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115: 344-55.
9. Zelikovic I. Aminoaciduria and glycosuria. *Pediatric Nephrology*. Harmon W, Niaudet P (eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 702-728.
10. Herin J. Renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology*. Harmon W, Niaudet P (eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 758-785.
11. Broyer M, Paunova S. Cystinosis. *European Society for Paediatric Nephrology Handbook*. Incochat P (eds). Medcom, Lyon 2002: 217-220.
12. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 345-54.
13. McIntosh I, Dunston JA, Liu L, Hoover-Fong JE, Sweeney E. Nail patella syndrome revisited: 50 years after linkage. *Ann Hum Genet*. 2005; 69: 349-63.
14. Bongers EM, Huysmans FT, Levchenko E ve ark. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 935-46.
15. Scholl-Burgi S, Santer R, Ehrlich JH. Long term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2394-96.
16. Hildebrandt F. Nephronophtisis-Medullary Cystic disease. *Pediatric Nephrology*. Harmon W, Niaudet P (eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 666-71.
17. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 487-91.
18. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M ve ark. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1278-86.
19. Holmberg C, Tryggvason K, Kestilä M, Jalankao HJ. Congenital Nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Harmon W, Niaudet P (eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 503-516.
20. Aarons I, Smith PS, Davies RA ve ark. Thin membrane nephropathy: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 1989; 32: 151-8.

KONU 20

TOKSİK NEFROPATİ**Oktay OYMAK**

Tedavi ya da tanı amacı ile kullanılmakta olan ilaçların pek çoğunun ve birçok toksik maddenin vücuttan primer atılım yolu böbreklerdir. Bu nedenle ilaçların toksik etkilerine bağlı renal bozukluklarla klinikte sıklıkla karşılaşılmaktadır. Nefrotoksisite ilacın veya toksinin dozuna, verilmiş şekline (intravenöz bolus, intravenöz infüzyon, oral...) ve süresine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca renal fonksiyonların bozuk olması, dehidratasyon ve birden fazla nefrotoksik maddenin bir arada kullanılması nefrotoksisitenin ortaya çıkmasını kolaylaştırmakta ve daha şiddetli olmasına yol açmaktadır.

Toksik nefropati farklı klinik tablolar oluşturabilir (Tablo 1). Ayrıca, aynı madde birden fazla mekanizma ile de toksik etki gösterebilir. Örnek olarak aminoglikozidler, hem hipopotasemiye yol açabilirler hem de akut tübüler nekroza neden olabilirler.

Bu konuda öncelikle ilaçlara bağlı nefrotoksisite anlatılacak daha sonra kısaca bazı toksinlerden bahsedilecektir.

İlaç nefrotoksisiteleri çeşitli mekanizmalarla olabilmekte (Tablo 2) ve farklı ilaçlar nefronun farklı bölgelerinde daha belirgin toksisite gösterebilmektedirler. Örneğin siklosporin ve radyografik kontrast maddeler renal vazokonstriksiyonla renal kan akımını azaltırken, aminoglikozidler tipik olarak proksimal tübül epiteline, amfoterisin distal tübüllere toksik etki göstermekte, asiklovir ise intrarenal obstrüksiyona neden olmaktadır.

Tablo 1. Toksik nefropatinin klinikte görülen şekilleri

Akut böbrek yetmezliği
Akut tübüler nekroz
Akut interstisiyel nefrit
Akut obstrüksiyon (intrarenal)
Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları
Hipopotasemi
Hiponatremi
Hiperpotasemi
Nefrojenik diyabetes insipitus
Metabolik asidoz
Fanconi sendromu (proksimal tübül disfonksiyonu)
Renal glukozüri, aminoasidüri, fosfatüri
Nefrotik sendrom
Kronik böbrek yetmezliği
Akut glomerülonefrit
Diğer klinik durumlar

Tablo 2. İlaçlara bağlı nefrotoksisite mekanizmaları

Tübül hücrelerinin plazma membranında hasar oluşması
Hücre içi kalsiyum dengesinin bozulması
Serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması
Lizozomal disfonksiyon
Mitokondri fonksiyonlarının bozulması

İlaç kullanımına bağlı olarak, ilaçların toksik etkilerinin sonucunda gelişen klinik tabloların yanı sıra, hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı interstisiyel nefritler (penisilinler, sefalosporinler, rifampisin....) ve immünolojik mekanizmalarla (immün kompleks depolanması gibi) ortaya çıkan glomerüler hastalıklar da görülebilmektedir. Anjiyotensin konverting (dönüştürücü) enzim inhibitörleri ise direkt toksik etkileri olmaksızın, diüretik kullanan hipovolemik hastalarda, iki taraflı renal arter stenozu bulunan veya soliter böbreğin arterinde (transplante böbrek gibi) darlık bulunan hastalarda hemodinamik olarak, glomerüler kapiller hidrostatik basıncı azaltarak akut böbrek yetmezliğine (ABY) yol açabilirler.

Nefrotoksik olduğu bilinen ilaçlar kullanıldığında hastaların risk faktörlerinin gözönünde bulundurulması, serum ilaç düzeylerinin takibi (aminoglikozidler, siklosporin, vankomisin), doz ayarlamasının yapılması ve nefrotoksisiteyi azaltıcı tedbirlerin alınması (hidrasyon gibi) bu ilaçlara bağlı renal yan etkilerin görülmesini en aza indirecektir.

ANTİBİYOTİKLER-ANTİFUNGAL VE ANTİVİRAL İLAÇLAR

AMİNOGLİKOZİDLER: Özellikle gram (-) bakterilerle olan infeksiyonların tedavisinde sık olarak kullanılan aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin, streptomisin) nefrotoksik ABY'ne yol açan ilaçların başında gelirler. Aminoglikozidler parenteral olarak kullanılırlar ve vücutta metabolize olmadan tamamen renal yolla ekskrete edilirler. Renal kortekste plazmadan 5-10 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Toksik etkilerini proksimal tübüllerde gösterirler, tübül hücrelerinde lizozomlarda birikirler (myeloid cisimcikler oluştururlar). Lizozom fonksiyonlarını ve mitokondrielerde oksidatif fosforilasyonu bozarak toksik etki gösterdikleri ileri sürülmektedir. Aminoglikozidler genellikle nonoligürik tipte ABY'ne yol açarlar ve toksisite sıklıkla tedavinin 7-10. günlerinde ortaya çıkmaya başlar. ABY dışında hipopotasemi, hipokalsemi, nefrojenik diyabetes insipidus, Fanconi sendromu ve hipomagnezemi görülebilen diğer yan etkileridir. Proksimal tübül hasarı sonucu renal glukozüri, fosfatüri, aminoasidüri (Fanconi sendromu), enzimüri (AAP, NAG, GGT) görülebilir (Bakınız Konu 18). Nefrotoksisitenin yanısıra aminoglikozidlerin ciddi ototoksik etkileri de vardır.

Aminoglikozidlerle birlikte başka nefrotoksik ilaçların kullanılması (sefalosporinler, amfoterisin-B, radyokontrast maddeler), hastanın yaşının ileri olması, hipotansiyon, hipovolemi, asidoz, hipopotasemi ve renal fonksiyonların bozuk olması nefrotoksisite riskini ve şiddetini artıran faktörlerdir.

Aminoglikozidlere bağlı olarak gelişen ABY genellikle ilacın kesilmesi ile düzelir ancak renal fonksiyonların eski düzeyine dönmesi aylarca sürebilir. Son yıllarda kalsiyum antagonistlerinin aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisiteyi azalttığını bildiren çalışmalar vardır.

VANKOMİSİN: Anti-stafilokoksik özelliği nedeniyle sık kullanılan bir antibiyotiktir. Esas olarak renal yolla ekskrete edilir. Kullanan hastalarda % 5-25 oranında BUN ve serum kreatinin düzeyinde yükselmeye yol açabilir; ilacın kesilmesi ile böbrek fonksiyonları genellikle düzelir. Böbrek yetmezliği olanlarda serum seviyeleri fazla yükselebilir ve uzun süre yüksek kalabilir. Hafif derecede nefrotoksisitesinin yanısıra özellikle renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda iştah kaybına yol açabilir. Vankomisin hemodiyaliz ve periton diyalizi ile vücuttan uzaklaştırılamamaktadır. Aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riski artmaktadır.

AMFOTERİSİN B: Parenteral olarak kullanılan bir antifungal ilaç olan amfoterisin en önemli toksik etkisi böbreklerdir. Özellikle distal tübüleri etkilemektedir. Tübül hücrelerinin plazma membran kolesterol içeriğini değiştirerek iyon transportunda değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişikliklere bağlı olarak, potasyum kaybı sonucu hipopotasemiye, distal tip renal tübül asidoza ve nefrojenik diyabetes insipitusa yol açmaktadır. Amfoterisin nefrotoksitesi doza bağımlı olup, total doz 5 gramı geçince belirgin olmaktadır. Amfoterisin tedavisi ile hipopotasemi, distal tip renal tübül asidoz ve nefrojenik diyabetes insipitus dışında nonoligürik ABY de görülebilir.

ASİKLOVİR: Sistemik ve genital herpes tedavisinde kullanılan bu antiviral ilacın çözünürlüğü sınırlıdır, bu nedenle renal yolla ekskrete edildiğinde tübülde presipite olabilmekte ve intrarenal obstrüksiyona bağlı olarak, özellikle 500 mg/m² üzerindeki dozlarda ABY gelişebilmektedir. Asiklovir tedavisi verilen hastalarda intraluminal presipitasyonu ve ABY gelişimini önlemek için hastaların iyi hidrate edilmesi gerekir. Ayrıca intravenöz bolus tedavi yerine 1 saatlik intravenöz infüzyonla ilacın verilmesi nefrotoksite riskini belirgin olarak azaltmaktadır.

DiĞER ANTİBİYOTİKLER: Eski sülfonamidlerle tübülde presipitasyona bağlı intrarenal obstrüksiyon sonucu ABY görülmekteydi ancak bugün yaygın olarak kullanılan sülfamethoksazol ile bu risk çok azdır. Sülfonamidlerle ilgili olarak en sık görülen renal bozukluk akut interstisyel nefrittir (AIN).

Tetrasiklinler anti-anabolik etkileri nedeniyle azotemiye yol açabilirler. Tetrasiklinler (doksisisiklin hariç) karaciğerde metabolize olduktan sonra böbreklerden ekskrete edilirler. Doksisisiklin ise karaciğerden ekskrete edilir. Demoklisiklin antidiüretik hormona (ADH) bağlı cAMP oluşumunu önleyerek böbreğin konsantrasyon yeteneğini bozar, bu etkisi nedeniyle uygunsuz ADH salınımı sendromunun tedavisinde kullanılır.

Penisilinler ve sefalosporinler daha çok AIN'e sebep olurlar. Sefalosporinlerden sefaloridin ve sefaglisin tedavi dozlarında zamana bağlı olarak nefrotoksite gösterirken (tübül nekroz), diğer sefalosporinler ancak yüksek dozlarda ve daha az sıklıkta akut tübül nekroza neden olurlar. Üçüncü kuşak sefalosporinler uzun süre kullanıldığında % 1-2 vakada serum kreatininde artmaya neden olurlar. Sefalosporinlerle birlikte aminoglikozid antibiyotiklerin kullanımı ve diüretik kullanımına bağlı hipovolemi bulunması durumunda nefrotoksite riski artmaktadır.

Özellikle AIDS'li hastalarda, pnömösisis infeksiyonlarının (Pneomocystis carinii) tedavisinde yaygın olarak kullanılan pentamidin tedavisi sırasında, hastaların % 25 kadarında azotemi geliştiği bildirilmiştir.

NON-STERÖİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

Yaygın olarak kullanılan bu gruptaki ilaçlara bağlı nefrotoksisite sık görülmektedir. Bir çalışmada ilaçlara bağlı olarak gelişen ABY'nin % 37'sinin non-steroid antiinflatuar ilaçlara (NSAİİ) bağlı olduğu bulunmuştur. NSAİİ'lerle ilişkili olarak ABY, akut interstisiyel nefrit, hiperpotasemi, hipertansiyon ve sodyum-sıvı retansiyonu görülebilir.

NSAİİ'lara bağlı ABY'nin nedeni, bu ilaçların özellikle renal iskemi (hipoperfüzyon) hallerinde böbrekleri koruyucu rolü olan vazodilatör prostaglandinlerin (PGE₂) sentezini inhibe etmelerine bağlıdır. Bu nedenle, renin sekresyonunun yüksek olduğu hipovolemi, konjestif kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendromlu hastalar NSAİİ'lara bağlı ABY gelişmesi bakımından risk altındadırlar. NSAİİ'lara bağlı olarak gelişen ABY oligürük ya da nonoligürük olabilir ve genellikle ilacın kesilmesi ile düzelir.

NSAİİ'lara bağlı, idiyosenkrotik olarak akut interstisiyel nefrit ve minimal change (değişiklik) hastalığına benzer şekilde nefrotik sendrom da görülebilmektedir. Diğer ilaçlara bağlı AIN'te proteinüri genellikle nonnefrotik iken NSAİİ kullanımında nefrotik sınırlardadır. Bu tip reaksiyonlar genellikle propionik asit türevleri (fenoprofen, ibuprofen, naproksen) ile birlikte görülmektedir ve ilacın kesilmesi ile düzelmektedir. Nefrotik sınırlarda proteinüri yapan diğer bir ilaç da interferondur.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, renin sekresyonunu ve buna bağlı aldosteron sekresyonunu inhibe edebileceğinden, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperpotasemiye neden olabilir. Prostaglandin inhibisyonu sonucu NSAİİ kullanan hastalarda diüretiklere karşı direnç görülebilir. NSAİİ'lar hastalarda hafif sodyum ve sıvı retansiyonuna sebep olabilirler.

Uzun süre kullanıldıklarında bütün NSAİİ'lar renal medüllada iskemi sonucunda renal papilla nekrozuna neden olabilirler.

ANALJEZİK NEFROPATİSİ

Uzun süreli olarak, özellikle mikst (karışık) analjezik preparatlarının kullanılması (toplam 3 kg üzerinde) renal papilla nekrozuna, kronik tübülointerstisiyel nefrite ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Tek analjezik içeren preparatlarla bu durum daha az görülmektedir. Bazen ilk bulgu renal papilla nekrozu, obstrüksiyon veya ürosepsis olabilir. Hastalarda genellikle eşlik eden bir takım psikiyatrik sorunlar vardır ve bayanlarda erkeklere göre 5-7 kez daha sık görülür. Renal yetmezlik sinsi bir şekilde gelişir, proteinüri, hipertansiyon ve renal konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına bağlı olarak noktüri görülebilir. Durumun farkedilerek analjezik alımının kesilmesi halinde renal fonksiyonlarda stabilleşme, hatta bir miktar düzelme olabilir. Bilinen spesifik bir tedavisi yoktur.

RADYOGRAFİK KONTRAST MADDELERE BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

Radyolojik tetkik amacı ile intravasküler yolla (intravenöz piyelografi, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi gibi) yaygın olarak kullanılan bu ilaçlara bağlı nefrotoksisite sık görülmektedir. Kontrast maddelere bağlı nefrotoksisiteyi azaltmak için noniyonik, düşük ozmolariteli kontrast maddeler geliştirilmiştir. Hasta ile ilgili bazı faktörler kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite riskini artırmaktadır. Renal fonksiyonları bozuk olan azotemik hastalar en riskli grubu oluşturmaktadır, diyabetes mellitus, hipovolemi, kalp yetmezliği, siroz, multipl myeloma, 60'tan yukarı yaş ve diğer nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı diğer risk faktörleridir. Serum kreatinini 5 mg/dl üzerinde olan diyabetik hastalarda kontrast maddeye bağlı ABY gelişme riski % 100'e yakındır.

Kontrast maddelere bağlı ABY gelişiminde bu ilaçlara bağlı renal vazokonstriksiyon, direkt tübül epiteli toksisitesi ve intralüminal protein presipitasyonunun (Bence-Jones proteinürisi) rolü olduğu ileri sürülmüştür. Kontrast maddelere bağlı ABY genellikle nonoligürik ve geri dönüşür özelliktedir, ancak bazen oligürik ya da kalıcı olabilir. Nefrotoksisite gelişen hastalarda bir gün içinde bazal serum kreatininde en az % 25 artış görülür.

Kontrast maddelere bağlı nefrotoksisitenin spesifik tedavisi yoktur bu nedenle gelişimini önlemek büyük önem taşır. Kontrast maddelere bağlı nefrotoksisiteden kaçınmak için riskli hastalarda çok zorunlu olmadıkça bu ilaçların kullanılmaması (günümüzde alternatif tanı yöntemi seçenekleri artmıştır), kullanılacaksa hastanın iyi bir şekilde hidrasyonun sağlanması gereklidir. Kontrast madde verilmeden önce profilaktik mannitol infüzyonu ve

furosemid verilmesinin yararı gösterilememiştir. Hipervolemik hastalarda furosemid kullanılabilir. İdrarın sodyum bikarbonat ile alkalileştirilmesi yararlı olabilir. Nonsteroidal antinflamatuar ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Son yıllarda popüler olan ilaçlardan biri de asetilsisteindir. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasına rağmen işlemden bir gün önce ve işlem günü günde 2 kez 600-1200 mg asetilsistein önerenler vardır.

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

CİSPLATİN: Solid tümörlerin kemoterapisinde sık olarak kullanılan cisplatin, proksimal tübüllerde (özellikle S₃ segmentinde) doza bağımlı nefrotoksisite gösterir. İlaç intravenöz bolus şeklinde verildiğinde intravenöz infüzyon şekline göre toksisitesi daha fazladır. Bir platin analogu olan karboplatinin nefrotoksisitesi daha azdır. Cisplatin alan hastalarda poliüri (vazopressine dirençli) ve glomerüler filtrasyon değerinde azalma görülür. Magnezyum atılımının artması sonucu hastaların % 50'den fazlasında hipomagnezemi gelişir.

Cisplatin verilecek olan hastalar ilaç verilmeden önce iyi bir şekilde hidrate edilmelidir. Mannitol infüzyonu yapılması ve intravenöz furosemid verilmesi toksisite riskini azaltır. Hidrasyona ilaç verildikten sonra en az 6 saat devam edilmelidir.

METHOTREKSATE: Bir antimetabolit olan methotreksatın % 90'dan fazlası böbreklerden değişmeden atılır. Nefrotoksisitesi doza bağımlıdır ve özellikle yüksek dozda parenteral verildiğinde (yüksek doz methotreksate tedavisi), lümen içinin asidik olduğu distal tübüllerde çökerek intrarenal obstrüksiyona bağlı ABY gelişmesine yol açabilir. Hastaların iyi hidrate edilmesi ve alkali tedavisi nefrotoksisiteyi belirgin olarak azaltır.

DİĞER KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR: Nitrozoüreler (streptozotosin, metil-CCNU) doza bağımlı olarak tübülointerstisiyel nefrite ve tübüler atrofiye neden olur. Nefrotoksisitenin ortaya çıkması 2 yıla kadar gecikebilir ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığında ilerleyici olabilir.

Mithramycin malignensilere bağlı hiperkalsemilerde sık kullanılan bir antineoplastik ilaç olup proksimal ve distal tübüllerde nekroza ve ABY'ne neden olabilir.

Siklofosamid ve vinkristin uygunsuz ADH salınımına benzer dilüsyonel hiponatremiye yol açabilirler, ancak bu durum nadiren tehlike oluşturur.

SİKLOSPORİN

Organ transplantasyonunda yaygın olarak immunosupresyon amacı ile kullanılan 11 aminoasitli siklik (halka şeklinde) bir peptit olup en önemli toksisitesi nefrotoksitesidir. Siklosporin karaciğerde metabolize olur ve karaciğerden ekskrate edilir. Siklosporine bağlı iki çeşit nefrotoksite görülür. Bunlardan ilki doza bağlı olarak renal vasküler direncin artması sonucu hemodinamik olarak glomerüler filtrasyon değerinin azalması olup, ilaç dozunun azaltılması ile renal fonksiyonlar düzelir. Ancak renal transplantasyonlu hastalarda siklosporin toksisitesi ile akut rejeksiyon atağının ayırımı her zaman kolay değildir ve ayırıcı tanı için renal biyopsi gerekebilir. Siklosporin serum düzeyinin yüksek olması kesin olmamakla birlikte siklosporin toksisitesi lehine bir bulgudur. İkinci tip toksite kronik olup böbreklerde kronik tübülointerstisiyel fibrozis ve segmental glomerüler skleroz görülür. İkinci tip kronik nefrotoksitede renal fonksiyonlarda ilerleyici bir kayıp söz konusu olup son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Siklosporin dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi renal fonksiyonlardaki kaybı durdurabilir.

Siklosporin alan hastalarda hipertansiyon sıklığı ve şiddeti daha fazladır ve bu durum siklosporinin vazokonstriksiyon sonucu total vasküler direnci artırmasına (anjiotensinden bağımsız olarak) bağlıdır.

Serum siklosporin düzeylerinin belirli aralıklarla takibi hastaların izleminde yardımcı olabilir.

LİTYUM

Manik-depressif afektif bozuklukların tedavisinde kullanılmakta olan lityum tedavisi sırasında hastalarda vazopressine dirençli, nefrojenik diyabetes insipitusa benzer şekilde poliüri ve sekonder olarak polidipsi görülmektedir. Uzun süre lityum kullanan hastaların % 10 kadarında interstisiyel fibrozis görülmektedir. Bunlar dışında akut lityum intoksikasyonu durumunda akut tübüler nekroza bağlı olarak ABY gelişebilir.

AĞIR METALLERE BAĞLI NEFROTOKSİTE

Bugün tedavi amacı ile ağır metallere cisplatin ve altın tuzları kullanılmaktadır. Cisplatin nefrotoksitesinden daha önce bahsedilmiştir. İster

tedavi amaçlı ister kronik maruz kalma (çevre kirliliği veya endüstriyel temas) sonucu vücutta biriken ağır metallerin (altın tuzları, platin, kadmiyum, kurşun, inorganik civa tuzları, arsenik, eriyebilen bizmut tuzları, uranyum tuzları) böbreklerdeki en önemli hedefleri proksimal tübüllerdir. Proksimal tübül disfonksiyonu sonucu renal glukozüri, aminoasidüri, fosfatüri (Fanconi sendromu) görülebilmektedir. İnorganik civa tuzları, arsenik, platinli bileşikler, lityum ve uranyum tuzları tübüler nekroz sonucu ABY gelişimine yol açabilirler.

Akut kurşun intoksikasyonu (çocuklarda) proksimal tübül disfonksiyonuna neden olur; genellikle ABY görülmez. Kronik kurşun intoksikasyonu ise çevre kirliliği ve endüstriyel maruz kalma sonucu olabilir ve hastalarda interstisiyel fibrozis, tübüler atrofi ve nefrosklerozla giden ilerleyici böbrek yetmezliği ile kendini gösterebilir. Hastalarda hiperürisemi ile birlikte gut atakları ve hipertansiyon da sıktır. Böbrekler genellikle küçüktür. Kurşun intoksikasyonundan şüphelenildiğinde tanı için $\text{Na}_2\text{-Ca-EDTA}$ ile kurşun mobilizasyon testi yapılabilir. $\text{Na}_2\text{-Ca-EDTA}$ aynı zamanda tedavi amacı ile de kullanılabilir.

Elementer civa oral alındığında genellikle toksik değildir. Ancak inorganik civa tuzlarına (civa klorür) kaza veya endüstriyel temas ile maruz kalırsa proksimal tübüllerde nekroz sonucu ABY ve eroziv gastrit gelişebilir. ABY genellikle kendiliğinden düzelir. Maruz kalmadan sonra ilk 24-48 saatte intravenöz BAL (2-3 dimercaprol) verilmesi civa toksisitesini azaltır. Civa ayrıca immünolojik mekanizma ile membranöz nefropati ve nefrotik sendroma da yol açabilir.

ALTIN NEFROPATİSİ

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan altın tuzları nefrotik sendroma sebep olmaktadır. Hastaların çoğunda immün komplekse bağlı membranöz nefropati söz konusudur ve altın tedavisinin kesilmesi ile 6-12 ayda genellikle kendiliğinden düzelir.

RADYASYON NEFRİTİ

Böbrek üzerine radyoterapi uygulaması akut (6-12 ay sonra) veya kronik (12 aydan sonra) nefrite neden olabilir. Nefrite değişiklikler tübüli ve glomerüldedir. Radyasyon ayrıca proteinüri ve hipertansiyona yol açabilir.

DİĞER MADDELER

Antifrizde bulunan etilen glikol zehirlenmesi akut böbrek yetmezliği ve anyon açığı artmış metabolik asidoza neden olur, idrar incelemesinde oksalat kristalleri görülür. Arı ve yılan sokması nefrotik sendroma neden olabilir.

KAYNAKLAR

- 1.Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. Arch Intern Med 1987; 147:1213-18.
- 2.Bennett WM, Elzinga LW, Porter GA. Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy. The Kidney. Brenner BM, Rector FC (eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991:1430-1496.
- 3.Nephropathies due to drugs, chemicals, or physical agents. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glasscock RJ (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989; 812-864.
- 4.Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS ve ark. Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med 1989; 320:149-153.
- 5.<http://www.uptodate.com>

KONU 21

BÖBREKLERİN DOĞUMSAL ANOMALİLERİ

Müjdat YENİCESU

Böbrek, doğumsal anomalileri sık olan organlardan birisidir. Bu anomaliler her zaman böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunmazlar. Belirgin dış kulak deformitesi, meme başı yerleşim anomalisi, doğumsal kifoz ve skolyoz gibi anomali gösteren olgularda çeşitli böbrek anomalilerine sık rastlandığı bildirilmiştir.

AGENEZİ (Bilateral, Unilateral)

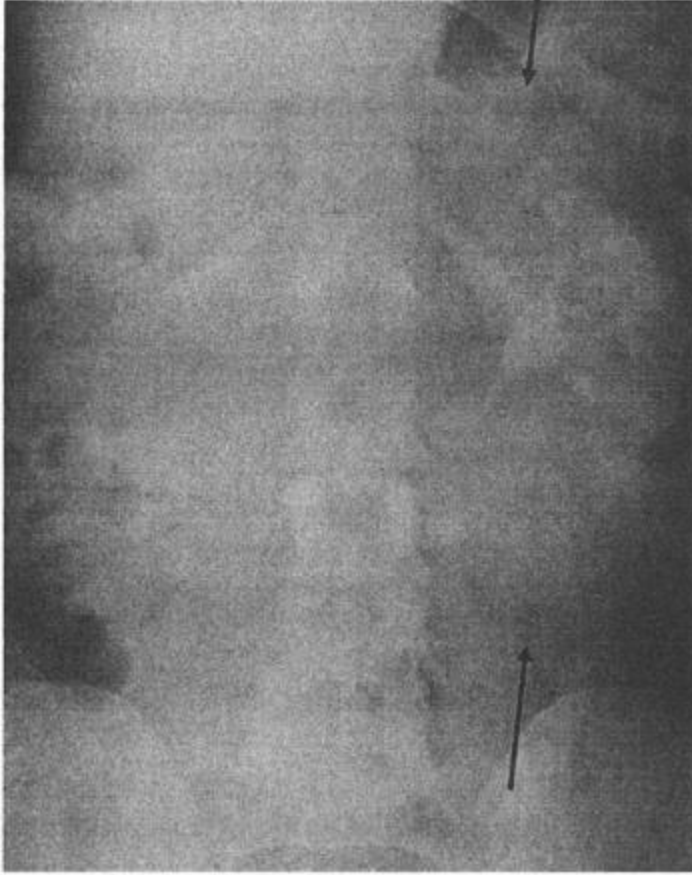
Böbreklerin çift taraflı olmaması durumu yaşamı mümkün kılmayan ağır bir anomalidir ve çok nadirdir. Fötal ultrasonografi muayenesinde oligohidramniyun varlığı bu olasılığı akla getirmelidir ve aynı metotla böbreklerin görüntülenememesi tanı koydurucudur. Bu anomali sıklıkla pulmoner hipoplazi ve yüz deformitesiyle (Potter facies) birliktedir.

Tek taraflı renal agenezi daha sık karşılaşılan (~ 1/1000) ve belirti vermeyen bir durum olup, çoğu kez değişik nedenlerle istenen görüntüleme yöntemleri aracılığıyla ortaya konur. Ultrasonografik ve sintigrafik metod tanı için yeterlidir. Mevcut böbrek kompanzatuvar olarak hipertrofikdir (Şekil 1). Bu böbrekte infeksiyon, taş ve hidronefroz riski yüksektir. Bu anomaliyle birlikte kalp, vertebral kolon, anal bölge, uzun kemik ve genital organ anomalileri sık olarak bildirilmektedir.

HİPOPLAZİ

Total böbrek kitlesinin iki böbrek arasında eşit olarak pay edilmemesi, tek böbreğin boyutlarının küçük diğerinin büyük olmasıyla sonuçlanır. Nadir olarak her iki böbrek de hipoplazik olabilir; bu durum fetal alkol sendromlu olgularda bildirilmiştir. Doğumsal küçük böbreğin en önemli özelliği sınırlarının düzgün,

renal arter ve dallarının küçük, üreterinin normal olmasıdır. Kompanzatri büyük böbreğin zayıf olgularda palpe edilebilmesi dışında fizik bulguya pek rastlanmaz. Klinikte çoğu kez tesadüfen belirlenen bu durum bazen hipertansiyon ile birlikte olabilir.



Şekil 1. Tek böbrekli hastada hipertrofik sol böbrek, yaklaşık 5 vertebra boyutlarında (İntravenöz piyelografi)

Doğumsal küçük böbrek ile piyelonefritik atrofik böbrek ve renal vasküler hastalık sonucu atrofi gelişen böbrek arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Atrofik piyelonefritte sık tekrarlayan üriner infeksiyon öyküsü veya üriner infeksiyon varlığı, böbrek sınırlarının düzen bozukluğu göstermesi, kaliseal yapıların normal görünümünden uzak olması, reflü varlığı, parankim sintigrafisiyle nonfonksiyone doku alanlarının (skar) gösterilmesi başlıca bulgulardır.

Veziköüretal reflünün infeksiyona neden olmaksızın da böbreği küçülebileceği bildirilmiştir. Renal vasküler hastalık renal arter veya dallarının darlığı ile karakterize olup, eğer ana renal arter tutulmuşsa böbrek boyutlarında düzenli bir küçülmeye neden olur. Sıklıkla hiperreninemik bir hipertansiyonla birlikte dir. Gerek darlığı gösteren anatomik görüntüleme gerek darlığın neden olduğu fonksiyonel değişikliği gösteren fonksiyonel tanı yöntemleriyle tespit edilir.

DİSPLAZİ

Displazi patolojik bir tanımlamadır. Yeni doğanın multikistik hastalığı en ağır renal displazi örneğidir. Genellikle nonherediter ve unilateraldir. Böbrek düzensiz olarak lobülasyon gösteren multikistik bir kitle halindedir, üreter yok veya atreziktir. Mikroskopik olarak sadece birkaç embriyonik glomerül ve tübül gözlenir. Klinik bulgu böğür bölgesinde palpabl kitledir. Ultrasonografi ile inutero olarak tanı konabilir. Eğer kistik böbrek büyükse diğer böbreğin normal olma şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Multikistik renal displazinin neoplastik potansiyel taşıması sebebiyle böyle bir durumun varlığında önerilen tedavi şekli nefrektomidir. Multikistik renal displazi tanısı konan olgularda karşı taraf böbrek ve toplayıcı sisteminin anomali yönünden ciddi olarak değerlendirilmesi gerekir.

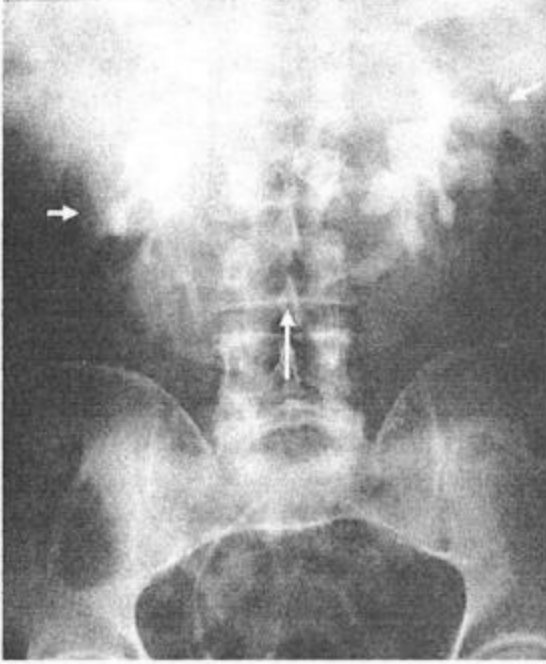
Reflü ve üreteral obstrüksiyon anomalileri gösteren olgularda da renal parankim displazisi görülebilmektedir. Bu durum genellikle parankim içinde sınırlı olarak bulunur.

RENAL FÜZYON ANOMALİSİ (AT NALI BÖBREK)

En yaygın görülen şekli at nalı (horse shoe) böbrek olan renal füzyon anomalilerinin yaklaşık her bin kişiden birinde olduğu bildirilmektedir (Şekil 2). Füzyon anomalilerinin varlığında hemen daima iki ekskretuar sistem ve iki üreter vardır. At nalı böbrekte böbrek aksı ve pelvikalisal sistem normalden daha öndedir. Üreterler alt pol ön yüz üzerinden aşığı doğru inerler. Üreterlerin anormal traseleri sebebiyle obstrüksiyon eğilimi, dolayısıyla hidronefroz, infeksiyon, taş oluşma riski fazladır. Keza bu olgularda Wilms tümörü insidansı ve travma riski artmış olarak bildirilmiştir. Çok nadir olarak füzyon üst polde olabilir.

İnfeksiyon, taş birlikteliği olmayan at nalı böbrek olgularında genellikle belirti ve bulgu yoktur. Bazı olgularda peptik ülser, kolelitiazis, appendisit

gibi hastalıkları andıran gastrointestinal belirtiler (renodigestif refleks) bulunabilir. Fizik muayenede de batın alt kadrnlarında kitle palpe edilebilir.

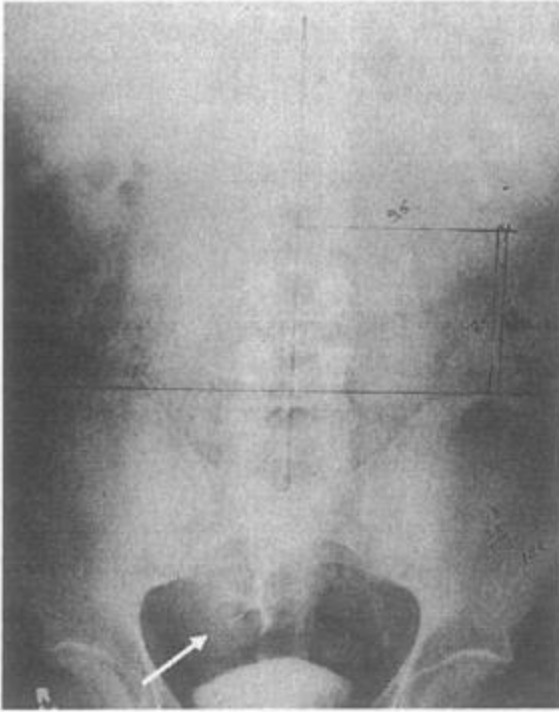


Şekil 2. At nalı böbrek (Intravenöz piyelografi)

Bu durumun tanısı ürografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme teknikleriyle konur. Özel bir tedavisi yoktur. İnfeksiyon, taş ve hidronefroz gibi komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır. Çoğu olguda prognoz iyidir.

EKTOPIK BÖBREK

Konjenital ektopik böbrek üreteral obstrüksiyon ve infeksiyon olmadıkça belirti vermez. Basit veya füzyonsuz çapraz ektopi şeklinde karşımıza çıkabilir. Basit konjenital ektopide böbrek genellikle aynı tarafta, normal bulunması gereken düzeyin aşağısında pelvis girişinde veya pelvis içinde bulunabilir (Şekil 3). Nadiren toraks içinde de yerleşebilir. Ektopik böbrek komşu damarlardan beslenir, üreteri kısadır. Üreteral obstrüksiyon ve infeksiyon riski vardır. Böyle bir böbrek anormal yerinde bir kitle olarak palpe edildiğinde yanlış tanımlara (kanser ve apse gibi) neden olabilir.



Şekil 3. Sağda pelvik yerleşimli ektopik böbrek (Intravenöz piyelografi)

Füzyonsuz çapraz ektopide bir böbrek karşı tarafta lokalize olup o taraf böbreğiyle füzyon içinde değildir. Her iki ektopi formunun tanısı da ürografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme teknikleriyle konur. Ektopiyle pitotik böbrek arasında ayırıcı tanı böbreğin üreter uzunluğu ve damar durumu dikkate alınarak yapılır (pelvik yerleşimli ektopik böbrek yakın konumdaki iliak arter ve aortadan beslenir ve kısa bir üretere sahiptir).

MALROTASYON ANOMALİSİ

Renal malrotasyonda renal pelvis ve böbrek dokusu arasında anatomik ilişki anormaldir. Renal pelvis medial yerleşimli olmayıp anterior yerleşimlidir, nadiren lateral yerleşimli de olabilir. Tanı intravenöz piyelografi ile konur.

RENAL DUPLİKASYON

Eğer embriyogenez sırasında birden fazla üreteral tomurcuk yükselirse multiplikasyon gelişebilir. Sık karşılaşılan bu konjenital anomali genellikle renal pelvis ve üreterin duplikasyonu şeklinde olabileceği gibi parsiyel de olabilir. Bu anomaliler intravenöz piyelografi ile görüntülenebilmektedirler.

SUPERNUMERARY KIDNEYS

Üç böbrek olması çok nadiren karşılaşılan bir durumdur. Bu anomali bir böbreğin renal pelvisinin duplikasyonu sonucu yakıştırılan üç böbrek tanımlamasıyla karıştırılmamalıdır. Dört böbrekli sadece bir olgu bildirilmiştir.

NORMAL VARYANTLAR

Normal böbrek sınırları, konturları bir böbrek tümörünü andıracak şekilde kesintiye ve değişikliğe normalin bir varyasyonu olarak uğrayabilir. Bunun başlıca örnekleri;

1.Dromedary hump: Sol böbreğin lateral yüzünde dalağın etkisiyle oluşur.

2.Fetal lobulasyon: Eğer bu durum erişkin yaşamda da sebat ederse, tespit edildiğinde piyelonefritik skar olasılığından ayırdedilmelidir.

KAYNAKLAR

1. McAninch JW. Smith's General Urology. Tanagho EA, McAninch JW (eds). Appleton and Lange, California 1992: 515-536.
2. Bauer SB, Perlmutter AD, Retik AB. Anomalies of the upper urinary tract. Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). W. B. Saunders Company, Philadelphia 1992: 1357-1442.
3. Glassberg KI. Renal dysplasia and cystic disease of the kidney. Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). W. B. Saunders Company, Philadelphia 1992: 1443-1495.

KONU 22

TAŞ HASTALIĞI

Hakan ÖZKARDEŞ

Üriner sistem taş hastalığı bilinen en eski ve en sık hastalıklardan birisidir. Hastalığın erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görüldüğü, insidansın üç ile beşinci dekatlar arasında maksimuma eriştiği bilinmektedir. Bir kez taş düşüren bir kişide, sonraki 3 yıl içerisinde tekrar taş düşürme olasılığı % 15 civarındadır. Süre 15 yıla çıkarıldığında bu oran % 50'ye kadar ulaşmaktadır. Taş hastalığının en önemli özelliği ataklarla seyreden bir yaşam boyu hastalık olmasıdır. Ataklar arasındaki ortalama sürenin yaklaşık 10 yıl olduğu belirlenmiştir.

Üriner sistem taşlarının oluşumunda genetik yapı ve hereditenin, coğrafi koşulların, diyet alışkanlıklarının ve mesleğin değişik derecelerde etkili olduğu bilinmektedir. İdrar, içinde bulunan çeşitli maddeler nedeniyle sudaki satürasyonların çok üzerinde miktarlarda solüt içerebilmektedir. Dolayısıyla idrarda bir süpersatürasyon söz konusudur. Süpersatüre idrarda bulunan solütler idrar pH'sı da uygun ise agregasyon ve kristalizasyon gösterebilir. Örneğin kalsiyum-oksalat kristalleri ve takiben de taşları oluşabilir. Pirofosfat, sitrat, magnezyum ve çinko gibi bazı maddeler ise bu kristalizasyonu engelleyebilmektedir. Bu kristalizasyon inhibitörlerinin eksikliği taş oluşumunu kolaylaştırır. İdrarda bulunan kristalleşmemiş bir mukoprotein olan matriks ise bir inhibitör olarak davranabildiği gibi, taş oluşturanlarda başlatıcı bir madde gibi de rol oynayabilmektedir. Bir kristalin bir başka tip kristal üzerine de yerleşip büyüebilmesi epitaksi olarak bilinmektedir. Bunun en güzel örneği bir ürik asit çekirdek üzerinde kalsiyum oksalat taşlarının gelişebilmesidir. Sayılan bütün mekanizmaların taş oluşumunun bir aşamasında yer aldığı düşünülmektedir.

RENAL KOLİK

Akut renal ya da üreteral kolik insan yaşamında karşılaşılabilecek en şiddetli ağrılardan bir tanesidir. Bu nedenle olabildiğince hızlı tanı konması ve ağrının geçirilmesi gerekir. Yalnızca kaliksler veya renal pelviste bulunan bir taşın

ağrısı daha çok gerilme tarzında ve künttür. Kolik tarzında ağrı oluşabilmesi için böbrekte bulunan taşın kendisinin veya bir parçasının üretere geçmesi gerekir.

Renal kolik tanısı, öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları yardımıyla en kısa zamanda konmalıdır. Hastayı rahatlatmak için hızlı hareket edilirken yanlış zamanda bir analjezik kullanımının legal ve etik sorumluluğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle, ancak akut karın ekarte edildiğinde analjezikler rahatlıkla verilebilir. Kolik atağının sıklıkla hastanın dinlenmekte olduğu gece saatleri veya sabahın erken saatlerinde aniden ortaya çıkması öyküde saptanabilen bir özelliktir. Renal pelvis veya proksimal üreter düzeyindeki taşlarda şiddetli flank (yan) ağrısı vardır. Taş distale ilerledikçe ağrı karın ön duvarına doğru yayılıp erkekte aynı taraf testise, kadında labiuma vurur. Üreterovezikal bileşkeye ulaşan taşla birlikte sistizm semptomları eklenir. Bu klinik seyirin herhangi bir döneminde yüksek ateş ve titremelerle karakterize ürosepsis gelişebilir.

Fizik incelemede, abdominal distansiyon ve parsiyel ileus görünümüne karşın hastanın akut karında gözlenen kendini immobilize etme eğilimi yerine, rahat bir pozisyon bulmaya çabalayan bir huzursuzluk ve hareketlilik içinde olduğu gözlenir. Ağrı atakları sırasında biraz ateş yükselmesi, nabız ve kan basıncı artışı olabilir. Karın muayenesinde taş lokalizasyonuna uyan ortadan şiddetli dereceye kadar duyarlılık olabilir de defans, rebound duyarlılık veya nokta duyarlılığı yoktur.

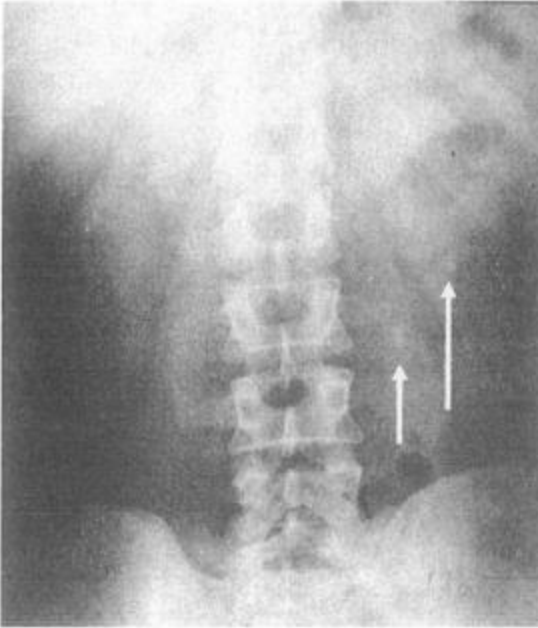
İdrar yaymasında eritrositler, bazen lökositler ve kristaller izlenebilir. Kristaller ağrının, kan pıhtısı, dökülmüş papilla parçaları gibi diğer kolik nedenlerinden ayırt edilmesini sağladığı gibi taş tipi hakkında da ipucu verir. İdrar pH'sının yüksek olması infeksiyon taşlarının varlığını düşündürür.

Üriner sistem taşlarının çoğu radyoopaktır ve yatarak çekilen direkt üriner sistem grafisinde görülebilir (Şekil 1). Akut karın değerlendirmesi için çekilen ayakta direkt karın grafisi ise taş varlığının aranması için uygun değildir. Taş düşüren veya kliniği şiddetle taş düşündüren hastalara, geride kalabilecek başka taşlar ve üriner sistemdeki obstrüksiyonun tanımlanması için ağrısız dönemde intravenöz piyelografi (İVP) yapılmalıdır (Şekil 2). Renal kolik, appendisit ve kolesistit ayırıcı tanısı yapılamadığında, ateşi olan hastalarda gerisinde infeksiyon yerleşmiş bir obstrüksiyon ekarte edilemediğinde ve kolik ya da hematürinin süreklilik gösterdiği hastalarda ise İVP yapılması için beklenmemelidir.

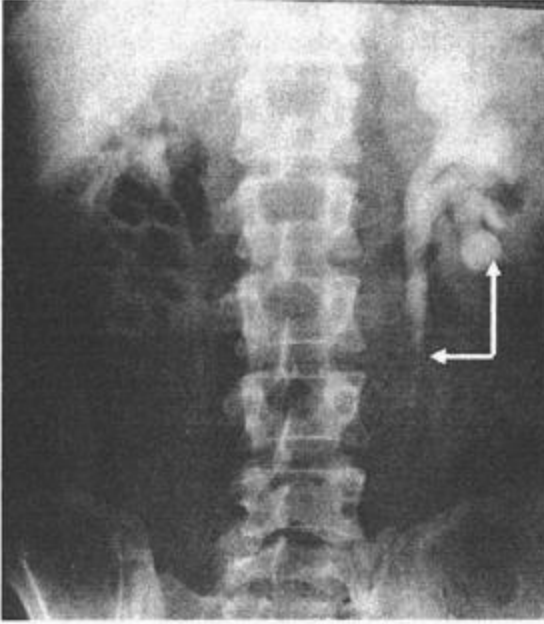
Öncelikle kuvvetli analjezik ve antispazmodiklerle hastanın ağrısı dindirilmelidir. Hiç kuşkusuz renal kolik, narkotik analjezik kullanımını hak

eden ağrılar içinde ilk sıralarda gelir. Ancak, bağımlılık riski nedeniyle narkotik kullanımı genellikle non-narkotik analjeziklerin denenmesinden sonraya bırakılmaktadır. Son zamanlarda, nonsteroid antiinflatuar ajanların üriner sistem kökenli ağrıları geçirmede çok etkili olduğu gösterilmiştir. Çapı 4 mm'den küçük taşların % 90'ından fazlası kendiliğinden düşecektir. Haftalık radyogramlarla izlenerek taşın düşmesi için dört-altı hafta beklenebilir. Hastanın günde 3 litre gibi yüksek miktarlarda su alması, idrarını izlemesi ve düşen taşın analiz için saklanması gerekir.

Çapı 6 mm'den fazla olan taşların spontan düşme şansı % 20 civarındadır. Diğer taraftan infeksiyonu bulunan ya da obstrüksiyon derecesi fazla olan hastalarda erken girişim yapılması gerekir. Bu olgulara retrograd bir üreteral kateter yerleştirilebileceği gibi perkütan nefrostomi konması da düşünülebilir. Bu kişilerde yeterli drenaj ve infeksiyonun kontrolü sonrasında taş tedavisi planlanır.



Şekil 1. Solda iki adet opasite (Yatarak direkt karın grafisi)



Şekil 2. Aynı hasta, sol böbrekte hidronefroz. İki opasitenin biri pelvis, diğeri üreter taşı (İntravenöz piyelografi).

AKUT ATAK DIŞINDA TAŞ HASTALIĞI

Bir renal kolik atağı sırasında değerlendirilen hastalarda etiyolojiye yönelik ayrıntılı değerlendirme ve uzun vadeli tedavi planı yapılması genellikle olanaklı değildir. Akut atağı geçiren hastalarda daha sakin bir dönemde elektif değerlendirme yapılması gerekir. Diğer taraftan, gastrointestinal belirtiler, viseral patoloji düşündüren künt ağrılar, hipertansiyon veya azotemi gibi renal kolik dışındaki semptomlarla ilk defa başvuran hastalar da olacaktır.

Fizik İnceleme ve Laboratuvar

Fizik incelemede çok tipik bir bulgu yoktur. Bazen hidronefrotik bir böbrek palpe edilebilir ve kostovertebral açı duyarlılığı bulunabilir. Bütün hastalarda incelemeye idrar tetkiki ve kültürü ile başlanmalıdır. Mikroskopik hematüri, idrar pH'sında değişiklikler, lökosit ve bakteri görülmesi yardımcı bulgulardır. Kristallerin varlığı ise genellikle akut ataklar sırasında saptanmaktadır.

Radyolojik incelemeler, taş hastalığı değerlendirmesinin en önemli parçasıdır. Bütün üriner sistem taşlarının en az % 90'ı radyopaktır ve düz karın filminde görülebilir (Şekil 3). Direkt radyogramdaki taş dansitesi de taş tipi hakkında bir miktar fikir verebilir. Tablo 1'de taş cinsleri, görülme sıklığı ve relatif radyopasiteleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Üriner sistem taş tipleri, görülme sıklıkları ve radyografik dansiteleri

Taş tipi	Relatif dansite (Kemik=1.0)	Görülme sıklığı %	Radyopasite derecesi
Kalsiyum fosfat	1.0	20	Çok opak
Kalsiyum oksalat	0.50	60	Opak
Magnezyum amonyum fosfat (struvit)	0.20	5-10	Orta derecede opak
Sistin	0.15	1-3	Hafif opak
Ürik asit	0.05	5-10	Nonopak
Ksantin	0.05	<1	Nonopak
Diğer (2,8-dihidroksiadenin, triamterene veya silika)			



Şekil 3. Üreter alt uç taşı ile karışabilen flebolit (pelvik venlerin kalsifikasyonu) (Ön-arka pelvis grafisi).

Taş hastalığında, bugün mevcut diğer bütün gelişmiş görüntüleme yöntemlerine karşın İVP en yararlı tetkiktir. Bütün toplayıcı sistem obstrüksiyon

bölgesine kadar opasifiye oluncaya kadar geç grafler elde edilmelidir. Üreter alt uç taşlarının mesane tarafından süperpoze edilerek saklı kalmaması için miksiyon sonrası düz ve oblik radyogramlar yararlı olur. Hiçbir şekilde intravenöz ürografik görünüm sağlanamadığında veya kontrast allerjisi varlığında retrograd ürografi gerekli olabilir. Ancak, günümüzde kullanımı gittikçe azalmaktadır. Buna karşılık, İVP yapılması mümkün olmayan, allerjik, anürik, kronik renal yetmezlikli veya gebe hastalarda hızlı ve oldukça detaylı bir değerlendirme ultrasonografi ile yapılabilir. Taş, kan pıhtısı veya tümör ayırımı yapılamadığında, nonopak taş varlığı yeterince gösterilemediğinde bir görüntüleme seçeneği de bilgisayarlı tomografi (BT) olabilir. BT ile çok duyarlı şekilde taş dansitesi ölçülebildiği, taş cinsleri arasında ayırım sağlanabildiği belirtilmektedir. Bugünün en gelişmiş radyolojik yöntemi olan manyetik rezonans görüntüleme tekniğinin ise taş tanısında kullanımı kısıtlıdır.

Metabolik Değerlendirme

Bir defa taş düşüren hastada, serum kalsiyum, fosfor ve ürik asit düzeyleri saptanmalı, 24 saatlik idrarda kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit ve oksalat konsantrasyonları ölçülmelidir. Bu testlerde bozukluk saptananlar daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Altta yatan patoloji hiperkalsiüri, hiperürikozüri veya hiperoksalüri olabilir.

Hiperkalsiüri, hiperparatiroidi, kemik metastazlı tümörler, multipl myeloma, immobilizasyon ve hipertiroidi gibi patolojiler nedeniyle oluşan kemik rezorpsiyonu sonucunda rezorptif; vitamin D'ye artmış intestinal cevap sonucu absorptif; veya böbreğin kalsiyum absorpsiyon yeteneğindeki bozukluk sonucu renal kaçak şeklinde olabilir.

Hiperürikozüri, saf ürik asit taşlarına yol açabileceği gibi rekürren kalsiyum taşları için de kolaylaştırıcı bir faktördür. Saf ürik asit taşlarının üriner sistem taşları içinde yalnızca % 5-10 kadar bir yer tuttuğu düşünülürse hiperürikozürinin kalsiyum taşları için daha önemli olduğu görülecektir. Diğer taraftan ürik asit taşı olan hastaların çoğunda ne hiperürisemi ne de hiperürikozüri vardır. Bu taşların asıl oluşum nedeni idrar pH'sının sabit şekilde düşük kalması (<5.8) ve dehidratasyondur.

Hiperoksalüri; primer, enterik veya ekzojen olabilir. Primer hiperoksalüri nadir bir otozomal resessif hastalıktır. Böbrekler ve diğer dokularda yaygın oksalat birikimi oluşmaktadır. Enterik tip, inflamatuvar barsak hastalığı gibi malabsorpsiyonla seyreden patolojilerde fazla emilim sonucu ortaya çıkmaktadır. Ekzojen hiperoksalüri ise oksalata metabolize olan etilen glikol,

askorbik asit veya metoksifluran gibi anesteziik ilaçların yüksek miktarlarda alınmasıyla meydana gelir.

Metabolik değerdendirmenin bir başka boyutu da sistinürinin saptanmasıdır. Normal bireylerde günlük sistinüri miktarı 100 mg'ın altındadır. İdrar pH'sı düşükçe sistin çözünürlüğü azalmaktadır (Bakınız Konu 19).

GENEL OLARAK TAŞ TEDAVİLERİ

Metabolik sorun saptanan hastalarda medikal tedavi ile iyi sonuçlar alınabilmektedir. Ürik asit ve sistin taşlarında, sınırlı olarak da infeksiyon taşlarında eritme ya da daha doğru ifade ile çözündürme yöntemleri etkili olmaktadır. Ne var ki, hem mevcut taşın kütlesi, hem de birbirine zıt tedavilerin bir arada verilmesini gerektirecek mikst (karışık) yapısı medikal tedavilerin kuramsal olarak düşünöldüğü boyutta etkili olmasını engellemektedir. Çoğu zaman, üriner sistem boşluklarını dolduran veya şiddetli obstrüksiyon oluşturan taşın cerrahi ile çıkarılması ya da endoskopik olarak veya vücut dışından müdahale ile kırılması gerekmektedir. Uygulanacak tedaviler taşın yerine göre de değışiklik gösterir.

Metabolik Bozuklukla Seyreden Taş Hastalığının Tedavisi

Metabolik olarak aktif taş hastalığında kullanılabilecek tedaviler Tablo 2'de özetlenmiştir. Tüm hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

İnfeksiyon Taşları ve Tedavisi

İnfeksiyon taşları, yalnızca struvit olarak bilinen magnezyum amonyum fosfattan değil, bunun karbonat apatitle birlikte olan şekli ya da diğer adıyla triple fosfattan oluşmaktadır. Bu taşların özelliğı tüm toplayıcı sistemi dolduran **staghorn** (geyik boynuzu) taş oluşturma eğilimidir. Olguların hemen hepsinde üriner pH'nın önemli ölçüde yükselmesine neden olan üre-parçalayıcı üreaz enzimine sahip mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyon mevcuttur. En sık saptanan ajanlar *Proteus* türleridir. Ayrıca, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Providencia* ve *stafilokoklar* da üreaz aktivitesi göstermektedir.

İnfeksiyon taşlarının tedavisi, cerrahi girişimler, taş çözöndürölmesi ve üreaz inhibitörlerinin kullanımı olarak özetlenebilir. Struvit taşlar açık cerrahinin belki de en fazla gerektiğı taşlar durumundadır. Esas olan taşların tümünün temizlenmesidir. Büyük staghorn kitleler oluşturan bu taşların endoskopik veya ekstrakorporeal modern taş tedavileri ile temizlenmesi sıklıkla mümkün olmamaktadır.

Tablo 2. Metabolik olarak aktif taş hastalığında tedavi seçenekleri

Patoloji	Tedavi
Hiperkalsiüri	
<i>Rezorptif</i>	Allta yatan nedene yönelik (paratiroidektomi, tümöre yönelik radyo ve/veya kemoterapi)
<i>Abzorptif</i>	Diyet kısıtlaması (400 mg/gün Ca ⁺⁺ , 100 mEq/gün Na ⁺) Hidrasyon; 3-4 litre/gün Sodyum selüloz fosfat 3x5 gr/gün Ortofosfatlar 3-6 gr/gün
<i>Renal kaçak</i>	Thiazid diüretikler; hidroklorothiazid 2x50 mg Ortofosfatlar
Hiperürikozüri	Hidrasyon, en az 3 litre/gün su Alkalinizasyon; pH ≥6.5 Diyette ürik asit kısıtlaması Allopurinol; 200-600 mg/gün
Hiperoksalüri	
<i>Primer</i>	Piridoksin 100-400 mg/gün Hidrasyon Diyet
<i>Enterik</i>	Oksalat ve yağdan fakir diyet Hidrasyon Kalsiyum desteği Kolestiramin
<i>Ekzojen</i>	Önlem
Hipersistinüri	Hidrasyon >4 litre/gün su Alkalinizasyon; pH ≥ 7.5 Sistin bağlayan ilaçlar Penisillamin 1-2 gr/gün Alfa-merkaptopropiyonilglisin Metiyonin kısıtlaması

Taş çözündürülmesi, genellikle açık cerrahiye eklenen bir tedavi durumundadır ancak bir nefrostomi tüpü yoluyla primer olarak ya da perkütan nefrolitotomi veya ESWL (**extracorporeal shock wave lithotripsy**= vücut dışı şok dalgaları ile taş kırma) sonrasında da uygulanabilir. Bu işlem için düşük pH'lı (<5.5) solüsyonlar kullanılmaktadır.

Asetohidroksamik asit üreaz enzimini inhibe ederek infeksiyon taşlarının oluşumunu engelleyebilir; henüz konservatif bir tedavi olarak deneme aşamasındadır.

Açık cerrahi tedaviler

Açık cerrahi, üriner sistemin her düzeyindeki taş için gerekli olabilir. Açık cerrahi yalnızca taşın çıkarılmasına yönelik olabildiği gibi, fonksiyonunu kaybetmiş bir renal segmentin parsiyel olarak alınması veya tüm böbreğin çıkarılması şeklinde de olabilir.

Endoskopik cerrahiler

Yine, üriner sistemin her düzeyindeki taşa endoskopik cerrahi uygulanabilir. Perkütan nefrostolitotomi, perkütan yolla doğrudan böbrek içine girilerek taşların kırılması ve çıkarılmasını ifade etmektedir. Üreterorenoskopi ile üretral yoldan girilip mesaneden üreter içine ulaşılarak taş çıkarılması veya kırılması olanaklıdır. Üreter alt uç taşları için üretere doğrudan basket kateter konarak ekstraksiyon yapılabilir. Yine, mesane taşları için de mekanik, ultrasonik veya elektrohidrolik yöntemlerle çeşitli endoskopik taş kırma yöntemleri mevcuttur.

Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL)

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, taş hastalığı tedavisinde çığır açan bir yöntemdir. Bu yöntemin ilk klinik uygulaması 1980 yılında yapılmış, 1984 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi tarafından kullanımı onaylanmıştır. ESWL, vücut dışında değişik yöntemlerle oluşturulan şok dalgalarının bir aracı ortam içerisinden vücuda ulaştırılması ve taşa odaklanmasıyla gerçekleştirilmektedir. Tekniğin yeni kullanılmaya başladığı dönemlerde tek ve küçük taşlar için öngörülen uygulama, cihazların ve deneyimlerin artmasıyla gittikçe bütün taşlara yayılmıştır. Çok büyük taşlarda ESWL'nin perkütan tekniklerle kombine edilmesi gerekebilir. Taşların tipleri de önemlidir. Kalsiyum fosfat taşlarının kırılması zordur. Sistin taşlarının küçük olanları çabuk kırılırken, 2 cm'den büyük olanları yardımcı teknikler gerektirmektedir. ESWL'nin kontrendikasyonları içinde, çocuk hastalarda uygulama, gebelik, üriner sistem infeksiyonu, kardiyak *pacemaker* varlığı, renal arter kalsifikasyonu, serum kreatinin düzeyinin 3 mg/dl ve üzerinde olması, kanama diyatezi varlığı ve skolyoz gibi ciddi ortopedik deformitelerin bulunması sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Spirmak JP, Resnick MI. Urinary stones. Smith's General Urology. Tenagho EA, McAninch JW (eds). Appleton and Lange, California 1992: 271-298.
2. Babayan RK. Urinary calculi and endourology. Manual of Urology, Diagnosis and Therapy. Siroky MB, Krane RJ (eds). Little, Brown and Company, Boston 1990: 123-131.

3.Jenkins AD. Calculus formation. Adult and Pediatric Urology. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds). Mosby, Year Book, St. Louis 1991: 403-443.

4.McCullough DL. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). W. B. Saunders Company, Philadelphia 1992: 2157-2182.

KONU 23

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Hakan ÖZKARDEŞ

Böbrekte yer işgal eden lezyonlar oldukça sık görülen bir hastalık grubudur. Kırk yaş üzerindeki erkeklerde intravenöz piyelografi ile renal kitle lezyonu saptanma olasılığı % 15 civarındadır. Bu kitlelerin yaklaşık % 5'i malign özellik taşımaktadır.

Böbrekte saptanan kitlenin ilk değerlendirmesi, lezyonun kistik veya solid olduğunun saptanmasına yöneliktir. Böbreğin kistik hastalıkları bir başka bölümde (Konu 24) anlatılmıştır. Solid kitleler ise benign veya malign özellik taşıyabilir. Saptanan kitlenin benign veya malign karakteri kadar, tek veya çok odaklı olması, unilateral (tek taraflı) ya da bilateral (çift taraflı) tutulum göstermesi ve primer veya metastatik bir lezyonu temsil etmesi de önemlidir. Bu bölümde böbreğin benign ve malign solid kitlelerinden söz edilecektir (Tablo 1).

Tablo 1. Solid renal kitleler

Benign lezyonlar

- Anjiyomiyolipom
- Onkositom
- Ksantogranümatöz piyelonefrit
- Konjenital mezoblastik nefroma
- Benign mezankimal tümörler

Malign lezyonlar

- Renal hücreli karsinom
 - Tranzisyonel hücreli karsinom
 - Wilms tümörü
 - Sarkomlar
 - Metastazlar
-

BENİGN KİTLELER

Bugün elimizdeki mevcut görüntüleme yöntemleriyle renal kitlelerin büyük çoğunluğuna pre-operatif olarak doğru tanı konması olanaklıdır. Bu yolla, klinik tanısı benign olan hastalarda daha konservatif girişimlerin uygulanması mümkün olmaktadır. Aşağıda benign renal kitlelerden en sık görülen üçüne değinilmiştir.

Anjiyomiyolipom

Anjiyomiyolipom (AML), bir böbrek hamartomudur. Tümörü oluşturan hamartomatöz elemanlar esas olarak, damar, yağ ve düz kas dokularından meydana geldiği için bu isimle anılmaktadır. Tümörün büyük çoğunluğu matür yağ dokusundan oluştuğu için ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik görünüm oldukça tipiktir.

Anjiyomiyolipomun klinik tanısı genellikle güç olmaktadır. Olguların çoğu renal hücreli karsinom ön tanısıyla ameliyat edilmekte ve AML tanısı radikal nefrektomi spesimeninde kesinleşmektedir. Bu hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak flank veya karın ağrısı olabilir. Renal hücreli karsinomda olduğu gibi, en sık görülen diğer bulgular palpabl flank kitlesi ve mikroskopik veya makroskopik hematüridir. Anjiyomiyolipomun vasküler karakteri, bu lezyonun erişkinde en sık görülen spontan perirenal hematom nedeni olmasına yol açmıştır. AML'un klinik tanısını kolaylaştırabilecek bir başka özellik, bu tümörlerin yarıdan fazlasının tüberoz sklerozlu hastalarda görülmesidir. Tüberoz skleroz, epilepsi, mental retardasyon, deride adenoma sebaceum tarzında lezyonlar ve böbrek de dahil olmak üzere birçok organda hamartomlar bulunması ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Diğer olgulardaki, tek taraflı, tek odaklı ve nispeten büyük lezyonların aksine, tüberoz sklerozlu hastalarda görülen AML, bilateral, multifokal ve küçük lezyonlardan oluşmaktadır. Tüberoz sklerozlu hastalardaki gibi destekleyici bulgular olmadığında, AML'un radyolojik tanısı da güç olmaktadır. Hem ultrasonografi, hem de bilgisayarlı tomografide temel dayanak noktası, bu tümördeki yüksek yağ içeriğine bağlı görünümlerdir. Yağ dokusu fazlalığı ultrasonografide artmış ekojeniteye neden olurken, bu bulguyu tümör içindeki kanama ve nekroz alanları da verebilir. Diğer taraftan bilgisayarlı tomografi (BT), yağ dokusu içeriğini düşük radyografik dansite ya da diğer bir ifade ile negatif Hounsfield ünitesi (HU) ile belirleyecektir. Renal anjiyografide AML için karakteristik olduğu belirtilen bir çoğan kabuğu görünümü elde edilebilirse de, çoğu kez lezyonun renal hücreli karsinomdan ayırt edilmesi olanaksızdır.

Preoperatif dönemde tanı almış anjiyomiyolipomda tedavi genellikle konservatiftir. Lezyonun boyutları ve yeni lezyon oluşumu izlenmelidir. Semptomatik lezyonlar ve hemoraji nedeniyle selektif embolizasyon veya parsiyel nefrektomi yapılabilir. Yaşamı tehdit eden kanamalarda nefrektomi gereklidir. Renal hücreli karsinomdan ayırımı kesin olarak yapılamayan, tek taraflı ve soliter lezyonlarda en güvenli tedavi radikal nefrektomidir.

Renal Onkositom

Onkosit, şişmiş hücre anlamına gelmektedir. İnsan vücudunun birçok organında bu morfolojiyi gösteren hücrelerden oluşmuş tümörler görülebilmekte ve onkositoma adını almaktadır. Böbrek de bu organlardan biridir. Daha önceleri iyi diferansiye (farklılaşmış) renal hücreli karsinom olarak tanımlanan birçok tümörün gerçekte onkositoma olduğu geriye dönük çalışmalarla gösterilmiştir. Onkositoma da renal hücreli karsinom gibi böbrek proksimal tübülü hücrelerinden köken almaktadır. Tümör büyük çaplara erişebilirse de genellikle iyi sınırlı ve kapsüllüdür. Genellikle benign bir tümör olarak kabul edilmekte ve metastazın son derece nadir görüldüğü bildirilmektedir.

Onkositomların dörtte üçünden fazlası asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında tanı almaktadır. Vakaların yaklaşık % 10'unda çift taraflıdır. Mevcut görüntüleme yöntemleri onkositoma kuşkusunu ortaya çıkarabilirse de renal hücreli karsinomdan ayırımını kesin olarak yapamamaktadır. Anjiyografide bir "araba tekerleği" görünümü, BT'de ise santral bir skar alanı varlığı tanımlanmıştır. Ancak bu bulgular patognomonik değildir.

Onkositoma için de en güvenli tedavi şekli radikal nefrektomi olarak görünmektedir. Küçük ve periferik lezyonlar için enükleasyon veya parsiyel nefrektomi de düşünülebilir. Hastaların rekürrens veya metastaz yönünden izlemde tutulması şarttır.

Ksantogranülomatöz Piyelonefrit

Ksantogranülomatöz piyelonefrit (KGP), benign bir lezyon olmakla birlikte ürolojik patolojiler içinde bilinen en taklitçi lezyondur ve renal hücreli karsinomdan ayırt edilmelidir. Hastaların çoğunda obstrüksiyon yapan renal veya üreteral taş mevcuttur ve idrar kültürleri hemen her zaman *E. coli* ve *Proteus mirabilis* olmak üzere pozitifdir. Hastaların öyküsünde diyabetes mellitus ve önceden geçirilmiş böbrek ameliyatları bulunabilir. Hastalık fokal tarzda belli bir renal segmenti tutabilirse de genellikle tüm böbreği lobüle, sarımsı bir kitle kaplamıştır. Sarımsı görünüm lipid içeriğine bağlıdır ve

mikroskopik olarak lipid-yüklü makrofajlar diğer adıyla köpük hücreleri şeklinde gözlenir.

Ksantogranüloamatöz piyelonefrit renal hücreli karsinomun bütün belirti ve bulgularını taklit edebilir. Ancak, renal hücreli karsinomda ender olan dizüri, ateş, lökositoz ve proteinüri KGP'te oldukça sık görülen belirti ve bulgulardır. Renal hücreli karsinomda, intravenöz piyelografi (İVP) bulgusu sıklıkla fonksiyone bir böbrekte kaliseal distorsiyon şeklinde ortaya çıkarken, KGP'te fonksiyonu zayıf veya olmayan hidronefrotik ve/veya taşlı böbrek saptanacaktır. Ultrasonografi, büyümüş böbrek, obstrüksiyon, taşlar ve pürülan kolleksiyonları belirleyebilir. KGP, böbrekte sınırlı kalabildiği gibi perinefrik bölgeye ve sonra da Gerota fasyasını geçerek paranefrik bölgeye yayılabilir. Bu tutulumu gösteren en iyi yöntem BT'dir. Renal hücreli karsinomdan ayırım anjiyografi ile de mümkün olmayabilir. Tedavi genellikle nefrektomidir. Fokal hastalık için parsiyel nefrektomi gibi konservatif cerrahiler gündeme gelebilir.

MALİGN KİTLELER

Malign böbrek tümörleri içinde renal hücreli karsinom, başta tranzisyonel hücreli karsinom olmak üzere renal pelvis kanserleri, Wilms tümörü, sarkomlar, retiküloendotelial tümörler ve metastatik tümörler sayılabilir (Şekil 1). Primer renal malignansilerin % 85'ini renal hücreli karsinom ya da diğer adıyla renal adenokarsinom oluşturmaktadır ve genitoüriner kanserler içinde görülme sıklığı bakımından dördüncü sıradadır. Bu kısımda, esas olarak renal hücreli karsinomdan söz edilecektir.

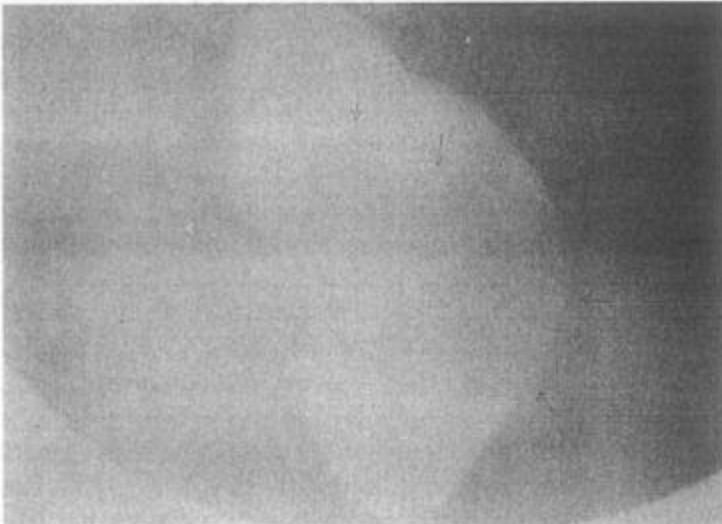
Renal Hücreli Karsinom (Hipernefroma)

Renal hücreli karsinom (RHK), esas olarak bir ileri yaş hastalığıdır. Tepe insidanslar beşinci ve altıncı dekalarda görülmektedir. Ancak, hastalığın erişkin ve çocukluk dönemi de dahil olmak üzere diğer yaş gruplarında görülebileceği unutulmamalıdır. Erkeklerdeki insidans kadınlardakinden 2 ya da 3 kat daha yüksektir. Etiyoloji kesin olarak belirlenmemiştir. Renal hücreli karsinomun, serebelloretinal anjiyomlar ve çeşitli iç organ kist ya da tümörleri ile karakterize ve n Hippel-Lindau hastalığıyla önemli ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu hastalığa sahip bireylerin yarısından fazlasında RHK gelişmekte ve sıklıkla da bilateral tutulum olmaktadır. Kronik hemodiyaliz hastalarında akkiz renal kistik hastalık geliştiği bilinmektedir. Akkiz renal kistik hastalık bulunan olguların % 10'a kadar ulaşan kısmında RHK oluşmaktadır. Herediter şeffaf hücreli böbrek tümörü, herediter papiller böbrek tümörü, Birt-Hogg-Dube sendromu gibi tanımlanmış genetik sorunlarda da RHK gelişimi bildirilmiştir.

Moleküler biyoloji ve genetik bilim dallarındaki gelişmeler, diğer birçok tümörde olduğu gibi RHK'da da kromozomal değişiklikleri ve onkogenleri, diğer bir ifade ile kanser genlerini gündeme getirmiştir. Özellikle 3. kromozomun kısa kolunda tanımlanan delesyon (VHL-von Hippel-Lindau geni) sporadik RHK olgularının %80'ninden fazlasında gözlenmektedir. Ayrıca birçok çevresel faktör proto-onkogenlerin onkogene dönüşmesine katkıda bulunarak tümör gelişimini başlatabilecektir. Tarihsel gelişim içerisinde suçlanan faktörler içinde, radyasyona maruz kalma, radyolojik kontrast maddeler, kurşun ve kadmiyum, tütün kullanımı ve hayvansal yağ içeriği yüksek diyet yer almıştır.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, şeffaf hücreli RHK'un proksimal renal tübül hücrelerinden geliştiğini göstermektedir. Son yıllarda ayrı bir histolojik tip olarak belirlenen kromofob hücreli renal karsinomun, immünohistokimyasal olarak, kollektör tübül epiteli özelliklerini gösterdiği anlaşılmaktadır. Papiller tip RHK distal tübüllerden köken alırken, medüller kanserin prinsipal (esas, principal) hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Renal hücreli karsinomun karın veya flank ağrısı, palpabl kitle ve hematüriden oluşan klasik semptom üçlüsü artık hastaların % 10'undan azında görülmektedir. En sık başvuru bulgusu hematüri, daha sonra da flank ağrısıdır (sırasıyla, % 60 ve % 50). Renal hücreli karsinom, paraneoplastik sendromlara en sık yol açan tümörlerden birisidir. Bütün belirti ve bulgular Tablo 2 de gösterilmiştir.



Şekil 1. Avasküler böbrek tümörü (Renal anjiyografi). Böbrek tümörleri genellikle damardan zengindir ancak bu hastada tümör damardan fakir.

Tablo 2. Renal hücreli karsinomda belirti ve bulgular

Belirti-Bulgu	%
Hematüri	60
Karın veya flank ağrısı	50
Flankta kitle	45
Klasik üçlü	<10
Kilo kaybı	30
Anemi	20
Ateş	7
Paraneoplastik sendromlar	10
Nonmetastatik hepatik disfonksiyon (Staufer sendromu)	
Eritrositoz	
Hipokalsemi-Hiperkalsemi	
Hipoglisemi-Hiperglisemi	
Ishal	

Başvurudaki belirti ve bulguların önemi gittikçe azalmaktadır, çünkü noninvaziv görüntüleme yöntemleri yaygınlaştıkça asemptomatik hastaların tanısı, diğer bir ifade ile insidental tanı oranı yükselmektedir. Bu oran, gelişmiş ülkelerde % 60'ların üzerine çıkmış durumdadır.

Ultrasonografinin kullanıma girmesinden önce, semptom ve bulguları temelinde böbrek tümörü kuşkusıyla incelenen hastalarda uygulanan ilk görüntüleme yöntemi İVP olmakta idi. Direkt üriner sistem grafisinde böbrek gölgesinde büyüme, kenarlarda düzensizlik, böbrek aksında kayma ve böbrek lojuna uyan kalsifikasyon (% 7-10) dikkati çekebilir. Kontrastlı radyogramlarda ise, büyük çoğunlukla fonksiyone bir böbrekte toplayıcı sistem distorsiyonu, kaliseal yaylanma veya obstrüksiyon izlenecektir. Kitlenin özelliklerini biraz daha ortaya koymanın klasik yolu ise arteriyografi olmuştur. Neovaskülarite, mikroanevrizmalar, arteriyovenöz şantlar ve tümör içinde kontrast madde göllenmesi tipik neoplazm bulguları olarak bilinmektedir. Ayrıca, intraarteriyel epinefrine vazokonstriktör cevabın alınamaması da tümöral damarlanma lehinedir.

Bugün ise, bir renal kitle kuşkusunu aydınlatmanın en basit, ucuz ve doğrudan yolu bazen İVP'den de önce olmak üzere ultrasonografidir. Ultrasonografi, bir kitlenin varlığını ve solid veya kistik karakterini belirlediği gibi, renal ven ve vena kavanın durumunu, bunun yanında büyümüş retroperitoneal lenf nodlarının bulunduğunu gösterebilir. Her ne kadar, ultrasonografi, kitlenin özellikleri ve tüm abdomendeki bulguları ayrıntılı olarak saptayabilme yeteneğine sahip ise de, hem tanısal hem de evrelendirmeye

yönelik bilgilerin sağlanması ve diğer taraftan cerrahi planının oluşturulması için en ayrıntılı görüntüleri veren yöntem bilgisayarlı tomografi olmaktadır.

Renal hücreli karsinom için çok duyarlı ve özgül bir tümör belirleyici yoktur. Tanısal özelliği yüksek olmasa da, izlem için değerli olan bir parametre eritrosit sedimentasyon hızıdır. Diğer taraftan, evre ve diferansiyasyon ilişkisi, tedaviye cevap ve izlemlerdeki değerlendirme açısından kan ferritin düzeyinin bir belirleyici olabileceğini gösteren güçlü veriler mevcuttur.

Tüm tetkiklere karşın, tanı kesinliği sağlanamayan olgularda radikal cerrahiye karar vermek için ince-iğne aspirasyon biyopsisi kullanılabilir. Bu işlemin, floroskopi, ultrasonografi veya BT eşliğinde yapılması olanaklıdır. Aspirasyon sıvısının berrak, sarımsı renkli, düşük lipid ve kolesterol içeriğine sahip olması kistik bir lezyon lehine olurken, sitolojik olarak malign hücrelerin görülmesi tümör lehinedir. Yine de sitolojinin negatif olması tümörü ekarte ettirmez.

Renal hücreli karsinomun tedavisi, bu tümörlerin yüksek oranda radyo- ve kemorezistan olması nedeniyle cerrahi ve immünoterapiler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Renal hücreli karsinomun klasik cerrahi tedavisi radikal nefrektomidir. Günümüzde 4 cm'den küçük tümörlerde nefron koruyucu cerrahi de uygulanmaktadır. Radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi açık cerrahi ile uygulanabildiği gibi, seçilmiş olgularda laparoskopik teknik ile de gerçekleştirilebilir. Radikal nefrektomiye lenf nodu disseksiyonun eklenmesinden elde edilebilecek yarar ise tartışmalıdır. Tümörün yerleşimine göre adrenal bez çıkarılan spesimene dahil edilmeyebilir. En iyi tedavi sonuçları evresi düşük, diferansiyasyonu iyi tümörlerde radikal cerrahi ile alınmaktadır. Medikal tedaviler ise, daha çok immünoterapi ve immünoterapi ile kombine tek ajan kemoterapileri üzerinde toplanmıştır. İmmünoterapiler, BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) gibi nonspesifik immün stimülanlardan başlayarak, interferonlar, interlökin-2 (IL-2) ve tümör infiltrate eden lenfositler ve IL-2'nin birlikte verilmesine kadar uzanan geniş bir yelpaze göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Oates RD. Renal mass lesions. Manual of Urology, Diagnosis and Therapy. Siroky MB, Krane RJ (eds). Little, Brown and Company, Boston 1990: 95-102.
2. Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds). W. B. Saunders Company, Philadelphia 2002: 2672-2731.
3. Konety BR, Dreicer R, Williams RD. Renal parenchymal neoplasms. Smith's General Urology. Tanagho EA, McAninch JW (eds). Appleton and Lange, California 2004: 359-377.

KONU 24

BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

Yunus ERDEM

Böbrek kistleri tek ya da her iki böbrekte olabilen, renal parankim içinde içleri sıvı dolu keseciklerdir. Kistik bir böbrekten söz etmek için böbreklerde 3 ya da daha fazla kistin bulunması gereklidir. Böbrek kistleri lokalizasyon olarak kortekste, medüllada ya da her iki bölgede olabilir. Kistler nefron ya da toplayıcı kanallarda veya bunların gelişim dönemlerindeki yapılarında dilatasyon ile ortaya çıkarlar, ancak belirli bir süreç sonunda köken aldıkları yapılar ile ilişkileri büyük bölümünde kaybolur. Renal kistik hastalıktan söz etmek için ise, kistik böbreğin morbidite yaratması gereklidir. Böbrek kistlerinin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Kistlerin gelişim süreci ve patogenezi ile ilgili değişik patogenetik modeller öne sürülmektedir. Yaygın kabul gören model hücre hiperplazisi ve obstrüksiyon modelidir. Hücre hiperplazisi bazal membran gelişimi için temel gerekli faktördür. Birlikte sekretuar kapasiteye sahip epitel de olmalıdır. Hücresel proliferasyonun mu yoksa sıvı toplanmasının mı önce olduğu tartışmaya açıktır. Muhtemelen aynı patogenetik mekanizma ile bu iki süreç birlikte yürümektedir. Hücre proliferasyonu sonucu tübül oluşumun iç yüzü kaplanmakta ve kist içi kaviteye sekrete edilen sıvının sağladığı hidrostatik basınç ile kistik yapı korunmaktadır. Kist içi sıvının kaynağı bazen glomerüler filtrasyondur, bazen de tübül net sekresyondur. Son dönemde yapılan çalışmalarda bazı kistik böbrek hastalıklarında artmış apoptotik aktivitenin olduğu gösterilmiştir.

HEREDİTER POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI (ODPBH)

Polikistik böbrek hastalarının en sık rastlanılan formu olan ODPBH toplumda her 200-1000 kişiden birini etkiler. Tama yakın penetrasyonla

otozomal dominant geçişlidir. Olguların yaklaşık %85-90'ında genetik bozukluk 16.kromozomda (Tip 1), geri kalan kısmında ise 4. kromozomdadır (Tip 2). Hastaların çok az bir kısmında ise her iki kromozomda da bozukluk gösterilememiştir. Tanı alan hastaların yaklaşık olarak % 40'ında aile öyküsü saptanamamaktadır. Bu durum hastalığın yüksek oranlı spontan mutasyon gösterebileceği ya da hastalığın ekspresyonunun epidemiyolojik ya da çevresel bir takım faktörlerle etkilenebileceği görüşlerini gündeme getirmektedir. Tip 1 hastaların tamamında hastalık klinik olarak ortaya çıkıp hastayı son dönem böbrek yetmezliğine götürmekte, Tip 2 hastalarda ise hastalık daha benign seyretmekte ve hastaların bir bölümünde yaşam boyu son dönem böbrek yetmezliği gelişmemektedir.

Tablo 1. Böbrek Kistlerinin Sınıflandırılması

Herediter polikistik böbrek hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Yenidoğan ve küçük çocuklarda görülen form

Erişkin ve büyük çocuklarda görülen form (Klasik erişkin polikistik böbrek hastalığı)

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Yenidoğan ve küçük çocuklarda görülen form (Klasik infantil polikistik böbrek hastalığı)

Ergenlik döneminde ve genç erişkinlerde izlenen form (Konjenital karaciğer fibrozisi)

Kazanılmış (acquired) renal kistik hastalık (üremide; özellikle de diyaliz hastalarında)

Renal medüllerin kistik hastalıkları

Nefronofitizi-medüller kistik hastalık kompleksi

Ailesel juvenil nefronofitizi

Medüller kistik hastalık

Renal-retinal displazi

Medüller sünger (sponge) böbrek

Basit kistler

Diğer

Herediter

Tüberoz skleroz

von-Hippel-Lindau hastalığı

Herediter olmayan

Soliter multiloküler kistler

Piyelokalisiyel kistler

Renal lenfanjyomatosis

Hiler ve perinefritik psödokistler

Klinik Bulguları: ODPBH böbrek parankiminin gelişme bozukluğu sonucu her iki böbrekte kistik değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Kistler anatomik yerleşim yerlerine göre glomerüler, tübüler ve ekskretuar olabilir. Tübüler ve ekskretuar kistler toplayıcı sistemle ilişki halinde oldukları için sıvının içeriği

idrara benzer. Böbrek boyutları ve ağırlığı hastalığın klinik seyri ile ilişkilidir. Azotemik olmayan hastalarda böbreklerin ağırlığı ortalama yaklaşık 950 gram iken, diyalizdeki hastalarda ortalama 3500 grama ulaşmaktadır. Tüm otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi ODPBH'nda başlama yaşı ve fenotipik özellikler açısından farklılıklar olabilir. Başlama yaşı kalıtsal hastalık olduğu için döllenme ile birlikte dir. Ancak klinik yaşı, semptomların başladığı yaş ya da ultrasonografide kistlerin saptandığı yaştır. Erişkin hastada en sık rastlanılan semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. ODPBH'nda semptomların sıklığı

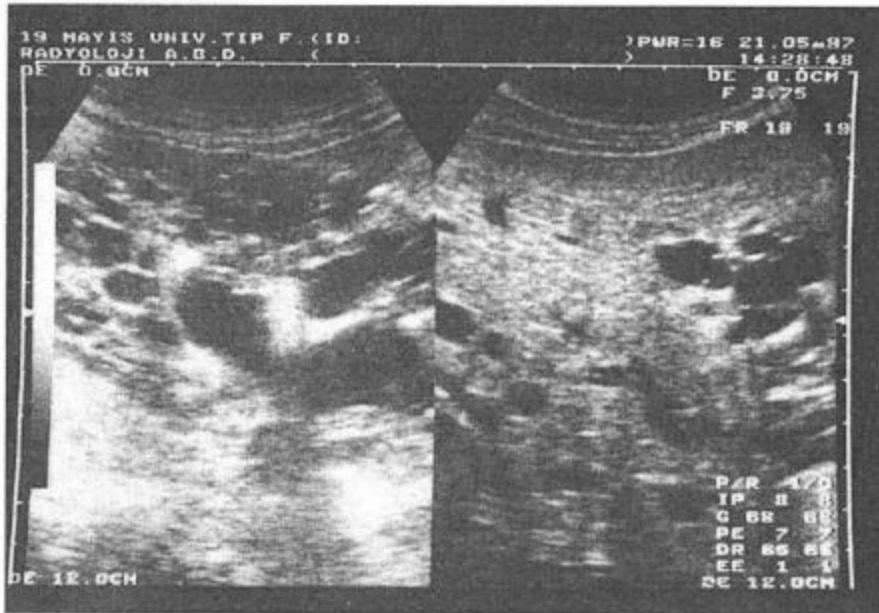
Karın ağrısı	% 62
Böğür ağrısı	% 50
Hematüri	% 35
Baş ağrısı	% 27
Gastrointestinal yakınmalar	% 15
Nöktüri	% 14
Renal kolik	% 13
Dizüri	% 10
Pollaküri	% 9
Poliüri	% 8

Ağrı en sık semptom olup genellikle kist boyutu >3 cm olunca başlar. Beklenmeyen şiddetli ağrılarda altta yatan infeksiyon, kanama, taş ve tümör ekarte edilmelidir. Hematüri makroskopik nitelik taşıyabilir. Eğer makroskopik hematüri yedi günün üzerinde sürer ise ya da polikistik böbrekli hastada ilk hematüri atağı 50 yaşın üzerinde başlarsa altta taş ya da tümör olmadığı gösterilmelidir. En sık lokal komplikasyon infeksiyondur. Polikistik böbrek hastasının her sistemik semptomunda da altta üriner sepsisin yatmadığı gösterilmelidir. Piyelonefrit, kist infeksiyonu veya perinefritik apse izlenebilir. Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir. Üriner sistem infeksiyonu bulgularının varlığına rağmen idrar kültüründe üreme yok ise kist infeksiyonu düşünülmelidir. Bu durumlarda kist içi sıvıya geçişi daha iyi olan kinolonlar ve trimetoprim-sulfametaksazol gibi lipofilik antibiyotiklerin kullanılması önerilir. Kist içi infeksiyonlarda bazen uzamış antibiyotik tedavisine (4-6 hafta) rağmen tedavi mümkün olmayabilir. Bu vakalarda cerrahi girişim gerekebilir. Uzamış tedavi sonrasında relaps var ise 6-12 aylık profilaktik protokollerin uygulanması önerilebilir. Üriner infeksiyonlarda sık görmeye alışık olmadığımız gram pozitif ve anaerob mikroorganizmalar polikistik hastalarda sorumlu mikroorganizma olabilirler. Tekrarlayan üriner infeksiyonlarda altta taş, obstrüksiyon veya perinefritik apsenin olmadığı gösterilmelidir.

Gastrointestinal semptomların kesin nedeni de belirlenmiş değildir. Baş ağrısı genelde hipertansiyonla ilgilidir. Direnen baş ağrısında Berry anevrizması ekarte edilmelidir. Polikistik hastalık sistemik bir hastalık olarak değerlendirilir. Diğer organları da tutabilir, ancak Berry anevrizmaları dışında diğer organ tutulumları nadiren önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Tablo 3).

Tablo 3. Polikistik hastalığın böbrek dışı sistem tutulumları

- A-Gastrointestinal sistem
 - a.Karaciğerde kistler (Şekil 1)
 - b.Pankreatik kistler
 - c.Kolonik divertikül
- B-Kardiyovasküler sistem
 - a.Kapak anormallikleri
 - b.Berry anevrizmaları
 - c.Torasik aorta anevrizma
- C-Kas-iskelet sistemi
 - a.Inguinal herni
- D-Diğer kistler
 - a.Seminal vezikül
 - b.Over



Şekil 1. Sağda böbrek, solda karaciğerde yaygın kistler, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (Abdominal ultrasonografi)

Nadiren hiç renal kist yok iken, diğer organlarda kistler izlenebilir. Vakaların 2/3'ünde hepatik kistler vardır. Kardiyovasküler bulgular çeşitlilik gösterir. Atipik göğüs ağrıları, çarpıntı ve mitral kapak prolapsusu izlenebilir. Vasküler anormallikler arasında en kritik önem taşıyanı Berry anevrizmalarıdır. Son yapılan çalışmalar anevrizma sıklığının tüm hastalarda % 5 civarında olduğunu ortaya koymuştur. Ani baş ağrısı, sinir parezileri ve menengial iritasyon bulguları verebilir. Anevrizma rüptürleri fatal seyredebilir. Rüptürler bazı ailelerde yoğunluk gösterir. O nedenle ailede anevrizma rüptürü öyküsü olan hastaların anevrizma varlığı açısından taranması önerilir. Bu amaçla genellikle bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans inceleme yeterlidir. Nadiren serebral anjiyografi yapmak gerekebilir.

Laboratuvar bulguları ve tanı yöntemleri: Hematüri, % 30-40 vakada infeksiyon olmaksızın piyüri, genellikle 1 gramın altında olmak üzere proteinüri olabilir. Nefrotik sendrom nadirdir. Böbrek yetmezliği genellikle ileri yaşlarda başlayıp yavaş ilerlediği için erken gelişen böbrek yetmezliği ve azotemi halinde eklenmiş glomerüler hastalık düşünülmelidir. Tanı yöntemleri Tablo 4'de özetlenmiştir

Aile öyküsü % 60 vakada yardımcı olabilir. Böbreğin konsantrasyon etme yeteneğinin azalması erken bulgu olarak değerlendirilir. Görüntüleme yöntemleri arasında en sık kullanılanı ultrasonografi olup 2-5 mm'lik kistleri dahi gösterebilir. 30 yaşına ulaşmış hastaların % 86'sında ultrasonografi ile kistler gösterilebilir. Nadiren kistleri saptamak için, daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olan bilgisayarlı tomografi yapmak gerekebilir. Bilgisayarlı tomografi ile ultrasonografisi normal olan hastaların % 6-10'unda böbrekte kistler saptanabilir. "Gen linkage analiz" asemptomatik ve klasik görüntüleme yöntemleri ile kist gösterilemeyen vakalarda yapılabilir. Bu yöntem analiz sonucu hasta için ciddi bir karar verilecek ise yapılmalıdır. Örneğin polikistik hastalık nedeniyle son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmış kardeşine böbrek vermek isteyen ve klasik yöntemler ile kist saptanamayan 30 yaşının altındaki kişide genetik değerlendirme gerekebilir.

Tablo 4. ODPBH'nda Tanı yöntemleri

Aile öyküsü
Öykü ve fizik muayene
Rutin laboratuvar değerlendirme
Görüntüleme yöntemleri
Genetik değerlendirme

OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Genellikle çocukluk yaş grubunun hastalığıdır. 6. kromozomun kısa kolundaki mutasyon sorumludur. Geç çocukluk döneminde konjenital hepatik fibrozis veya böbrek yetmezliğine ilişkin komplikasyonlar ile karşı karşıya kalınır. En erken komplikasyon hipertansiyondur. Diğer sık komplikasyonlar üriner infeksiyon ve bakteriyel kolanjittir. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide renal parankimal ekojenite artışı ve kistler saptanabilir. Bazen çocukluk çağı ODPBH'ndan ayırtetmek için böbrek veya karaciğer biyopsisi yapmak gerekebilir. ODPBH'ndan farklı olarak, otozomal resesif geçiş nedeni ile hasta çocukların anne ve babalarında hastalık yoktur.

Polikistik böbrek hastalığında tedavi

Spesifik tedavi söz konusu olmayıp, tedavi genellikle komplikasyon tedavisi şeklinde sürdürülür. Üriner infeksiyon en önemli morbidite yaratan sorun olup, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği tedavisi genel kurallar çerçevesinde yapılır.

KAZANILMIŞ RENAL KİSTİK HASTALIK

Azotemik hastalarda genetik kistik hastalık olmamasına rağmen kist oluşumudur. Sıklıkla hemodiyaliz hastalarında izlenmesine karşın, sürekli periton diyaliz hastalarında ve konservatif tedavideki böbrek yetmezlikli hastalarda da gelişebilir. Patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Saptanma sıklığı 5 yıldan fazla diyalize giren hastalarda % 50'leri geçebilir. Böbrek büyüklüğü genellikle normaldir. Kist büyüklükleri ise genellikle ODPBH'nda izlenen boyutlara varmaz. Kistler genellikle kortekste olup bazen kortikomedüller bölge ya da medüllada da olabilir. Önemli komplikasyonlara neden olabilir. En ciddi komplikasyon neoplazm gelişimidir. Adenom veya renal hücreli karsinom şeklindeki bu tümöral oluşumların gelişimlerinin izlenmesi için, hemodiyalizde ilk üç yıl geçildikten sonra abdominal ultrasonografi yapılır. Bu tetkikte kistler var ise yıllık takip gereklidir. Eğer tümör çapı 3 cm'yi geçiyor ise, vakaya renal transplantasyon yapılacak veya kontrol edilemeyen kanama söz konusu ise nefrektomi gerekebilir. Neoplazm gelişimi dışındaki komplikasyonlar; hematüri, üriner infeksiyon, hematokrit artımı, renal taş oluşumu ve kanamalarıdır. Kanamalar kist içine, retroperitoneal ya da üriner sisteme olabilir. Bu kanamalar bazen yaşamı tehdit edecek boyutlara ulaşabilir. Nadiren nedeni bilinmeyen ateş nedeni de olabilirler.

NEFRONOFİTİZİ-MEDÜLLER KİSTİK HASTALIK KOMPLEKSİ

Genellikle erken çocukluk ve gençlik döneminde son dönem böbrek yetmezliği tablosu ile komplike olan bir tablodur. Vakaların % 85'inde aile öyküsü söz konusu iken % 15 vakada aile öyküsü olmayıp, muhtemelen yeni gen mutasyonu söz konusudur. Çocukluk döneminde ortaya çıkan formu resesif geçiş gösterir iken, erişkin dönemdeki form dominant geçiş karakterine sahiptir. Özellikle medulla ve kortikomedüller bölgede yaygın kist formasyonu söz konusudur. Bu kistleri bazen radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanımlamak mümkün olmayabilir. Bu durumda renal biyopsi gerekebilir. Klinik olarak, ilerleyici böbrek yetmezliği, idrar ile sodyum kaybetme eğilimi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması, eşlik eden retina ve saçlar ile ilgili konjenital anormallikler söz konusudur. Spesifik tedavi söz konusu olmayıp, tedavi komplikasyon tedavisi şeklinde sürdürülür. Daha ayrıntılı bilgi için Kalıtsal Böbrek Hastalıkları isimli konuya bakınız (Konu 19).

MEDÜLLER SÜNGER BÖBREK

Medüller kistik hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Kollektör (toplayıcı) kanallardan köken alan ve özellikle iç papillada yerleşmiş kistler söz konusudur. % 40-50 vakada hiperkalsüri vardır. Hasta asemptomatik olabilir. Eğer semptomatik olur ise bu genellikle 20-30 yaş civarında olur. Böbrek yetmezliği nadiren gelişir. Hakim klinik sorunlar hematüri, ürolitiazis ve üriner infeksiyonlardır. Proksimal tübül fonksiyonlar genellikle korunmuştur. Özellikle distal tübül fonksiyonları bozulmuş olabilir. Bunun sonucunda renal tübül asidoz veya hiperkalemi gelişebilir. Radyolojik değerlendirmede dilate (genişlemiş) kollektör kanallarda lineer fırçamsı görüntü ya da küçük taş birikintileri oldukça karakteristiktir. Medüllada kist oluşumu ile giden hastalıklar ve nefrokalsinozis oluşturan hastalıklardan ayırıldırilmelidir (Tablo 5). Tedavi genellikle komplikasyon tedavisi şeklinde sürdürülür.

Tablo 5. Medüller kistlerin ayırıcı tanısı

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
Medüller sünger böbrek
Herediter tübülinterstisyel nefritler
Medüller kistik hastalık
Renal-retinal displazi
Familiyal juvenil nefronofitizi
Medüller nekroz
Piyelojenik kist

BASİT BÖBREK KİSTİ

En yaygın kistik hastalık formudur. 40 yaş üzerinde rastlanma sıklığı % 50'lere ulaşır. Genellikle asemptomatik olup, başka amaçlar ile yapılan radyolojik değerlendirmelerde tesadüfen tanı konur. Ağrı, hematüri ve üriner infeksiyon rastlanabilen yaygın semptomlardır. Kist çok büyür ise kitle bulguları verebilir. Abdominal ultrasonografide iç eko yokluğu, keskin kenar, düz duvar, kist arkasında akustik gölge varlığı soliter kist düşündürür. İnfeksiyon ya da kanama eklenir ise tümörden ayırdedilmesi güçlük yaratabilir. Kalsifikasyon varlığı neoplazm lehinedir. Kist ponksiyon sıvı incelemesi bazı vakalarda ayırıcı tanıda yol göstermekle birlikte yaygın kullanım bulmuş değildir. Eğer tanısız girişimler kisti ekarte ettirmiyor ise cerrahi eksplorasyon gerekebilir. Tedavi komplikasyon tedavisi şeklinde sürdürülür. Kitle bulguları veriyor ise aspirasyon ve sklerozan madde enjeksiyonu yapılabilir. Nadiren cerrahi girişim gerekebilir.

KAYNAKLAR

- 1.The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic Kidney Disease: the complete structure of the PKG I gene and its protein. *Cell* 1995; 81: 289-298.
- 2.Lanoix JD, Agati VD, Szabolcs M, Trudel M. Dysregulation of cellular proliferation and apoptosis mediates human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Oncogene* 1996; 13: 1153-1160.
- 3.Cronan JJ, Zeman RK. Renal mass imaging: the internist's role. *Am J Med* 1986; 81: 1026-1032.
- 4.Sklar AH, Caruana RC, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 81-88.
- 5.MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB. Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in hemodialysed patients. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 166-171.
- 6.Patriquin HB, O'Regan S. Medullary sponge kidney in childhood. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 315-319.
- 7.Arık N, Akpolat T. Böbreğin kistik hastalıkları. *Nefroloji El Kitabı*. Akpolat T, Arık N (eds). 1. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996: 294-301.
- 8.Welling LW, Grantham JJ. Cystic and developmental diseases of the kidney. Brenner BM (ed). 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 1828-1863.
- 9.Danaci M, Akpolat T, Baştemir M et al. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2825-8.
- 10.Rizk D, Chapman AB. Cystic and inherited kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1305-1317.

KONU 25

GEBELİK VE BÖBREK HASTALIKLARI

Tekin AKPOLAT

Gebelik ve böbrek hastalığının birlikte bulunması gerek anne gerek fütus morbidite ve mortalitesi için ciddi bir risk faktördür; bu risk hekimleri gebeliği sonlandırmaya veya gebeliği önlemeye yöneltmektedir fakat bu çok karamsar bir yaklaşımdır. Günümüzde böbrek fonksiyonları iyi, hipertansiyonu ve proteinürisi bulunmayan böbrek hastalığı olan kadınların gebeliklerini çoğunlukla başarı ile tamamladıkları bilinmektedir; bu hastalar gebelikleri süresince yakın takip edilmeli, riskli durumlarda hastaneye yatırılmalıdır. Bu konuda öncelikle gebeliğin kan basıncına etkisi ile böbrek ve toplayıcı sistemde oluşturduğu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden bahsedilecektir; daha sonra gebelik ile çeşitli hastalıkların (hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, renal transplantasyon, glomerüler hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, idrar yolu enfeksiyonu....) birlikte olduğu durumlar tartışılacaktır.

GEBELİKTE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Gebeliğin erken dönemlerinde ortalama kan basıncı azalmaya başlar; bunun en önemli nedeni periferik damar direncindeki azalmadır. Gebeliğin geç dönemlerinde kan basıncı tekrar yükselmeye başlar ve doğumdan önce, gebelik öncesi değerlere ulaşır. Gebelik süresince böbreklerin uzunluğu ortalama 1 cm artar ve üriner toplayıcı sistemde, kaliksler, renal pelvis ve ureterlerde, sağda daha belirgin olmak üzere genişleme olur; bu değişiklikler doğumu takiben bir süre daha (aylar bile olabilir) devam eder, bu nedenle böbreklerle ilgili elektif bir radyolojik inceleme doğumdan 12 hafta sonra yapılmalıdır.

Gebelik süresince glomerüler filtrasyon değeri ve böbrek plazma akımı ortalama % 30-50 artar ve döllenmeyi takiben başlayan artış ilk trimesterin sonunda maksimum değere ulaşmış olur; bu artış 36-40. haftalara kadar bu düzeyde kalır. Serum kreatinin, ürik asit ve kan üre azotu düzeylerinde azalma olur; serum kreatinin 0.8 mg/dl ve kan üre azotu 13 mg/dl'nin altına iner.

Albümin, glukoz, amino asit ve çeşitli suda eriyen vitaminlerin idrarla atılımı artar; günde 300 mg protein kaybı (bazı yazarlara göre 500 mg) normal kabul edilebilir. Hamilelerde idrarla bikarbonat kaybı artar, serum bikarbonat düzeyi 4-5 mEq/L düşer. Ozmöregülasyon dengesindeki değişikliklere bağlı olarak serum ozmolalitesi 5-10 mOsm/kg ve serum sodyum konsantrasyonu 5 mEq/l azalır. Çoğunluğu orta trimesterde olmak üzere gebelik süresince plazma hacmi ortalama % 50 artar ve gebelik süresince yaklaşık 900 mEq sodyum birikimi olur.

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon gebelikte sık karşılaşılan hastalıklardan birisidir ve 4 gruba ayrılarak incelenebilir.

1.Preeklamsi-eklamsi: Preeklamsi hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterizedir; bazen koagülasyon anormallikleri eşlik edebilir ve özellikle ilk doğumda ve son trimesterde görülür. Eklamside, bu bulgulara ilaveten konvülsiyon da vardır. Son trimesterde kan basıncının 140/85'in üzerinde 4-6 saat sürmesi veya daha yüksek değerlere ulaşması hipertansiyon olarak tanımlanabilir. Şiddetli preeklamsiye karaciğer fonksiyon bozuklukları da eşlik edebilir ve bu durum HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) sendromu olarak tanımlanabilir; HELLP sendromunda hipertansiyon ve böbrek yetmezliği öncelikli sorun değildir. Preeklamside gebelikte olması gereken serum ürik asit düzeyindeki düşüş gözlenmez.

2.Kronik hipertansiyon: Bu kategoriye giren kadınların çoğunda esansiyel hipertansiyon vardır fakat bazılarında hipertansiyonun nedeni renal arter darlığı, aort koarktasyonu, böbrek hastalığı, primer aldosteronizm veya feokromositoma olabilir. Hipertansiyonun gebelikten önce bilinmesi veya erken dönemde saptanması tanıya yardımcıdır. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda preeklamsi daha sıktır.

3.Kronik hipertansiyon zemininde preeklamsi: Kronik hipertansif gebelerin bazılarında gebeliğin geç döneminde hipertansiyonun şiddeti artar, oligüri ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişebilir. Hayatı tehdit eden bu durum daha sonraki gebeliklerde de tekrarlayabilir.

4.Geç veya geçici hipertansiyon: Bu kategoriye giren hastaları sınıflandırmak zordur. Bazı hastalarda son trimesterde, doğumu takiben hipertansiyon gelişebilir; doğumu takiben 10. günde kan basıncı normale iner. Bu hasta'lar belki de diğer semptomların olmadığı preeklamtik hastalardır. Bazı

hastalarda gebelikler esnasında kan basıncı yükselebilir ve doğumu takiben kan basıncı normalleşir. Bu gruba giren hastalar uzun dönemde esansiyel hipertansiyon gelişimine daha yatkın olabilirler.

Preeklantik tüm hastalar hastaneye yatırılmalı ve yatak istirahatine alınmalıdır; yatak istirahati derin ven trombozunu önlemek amacı ile mobilizasyon programı ile birlikte olmalıdır. Profilaktik düşük doz aspirin kullanılmasının preeklamsiyi önlediğini bildiren çalışmalar vardır. 36 haftayı aşan gebeliklerde fetal olgunlaşma sıklıkla vardır ve preeklamsi şiddetli ise tedavi genellikle doğumun uyarılmasıdır. Gebeliğin daha erken dönemlerinde etkili kan basıncı kontrolü ile gebelik sürdürülebilir ancak eklamsi, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer anormallikleri veya böbrek fonksiyonlarında bozulma var ise gebelik hemen sonlandırılmalıdır. Hipertansif hastalarda kan basıncı kontrol altına alınmalıdır ancak kan basıncının ne kadar düşürülmesi gerektiği konusunda tartışmalar sürmektedir; kan basıncının çok düşürülmesi uteroplasental kan akımını azaltabilir. Sıklıkla diyastolik kan basıncının 90-100 mm Hg arasında tutulması önerilmektedir. Bu amaçla alfa-metildopa ve hidralazin ilk tercih edilecek ilaçlardır.

Metildopa santral etkili bir α_2 agonisttir; efferent sempatik aktiviteyi inhibe eden α_2 reseptörleri uyarır. Günlük toplam doz 250-2000 mg arasındadır; 2-4 dozda verilebilir. En önemli yan etkileri karaciğer hasarı, ateş ve Coombs pozitif hemolitik anemidir.

Atenolol, metoprolol ve propranolol gibi beta adrenerjik blokörler kullanılabilirler. Kalsiyum kanal blokörleri ve prazosinin gebelikte kullanımı ile ilgili bilgi sınırlıdır fakat kullanan merkezler vardır. Klonidin ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleri gebelikte kullanılmamalıdır; diüretik kullanımı hala tartışmalıdır ancak genel eğilim kullanmamak şeklindedir. Tuz kısıtlaması genel olarak yapılmamaktadır. Kan basıncının acilen düşürülmesi gereken durumlarda ilk seçilecek ilaç intravenöz veya intramusküler hidralazin olmalıdır; diazoxide (intravenöz), labetalol (intravenöz) veya kalsiyum kanal blokörleri (ağızdan veya dil altı) de kullanılabilir. Zorunlu durumlarda intravenöz nitroprusside kullanılabilir. Eklamside uygun sedasyon ve antikonvülsif tedavi de sağlanmalıdır.

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Günümüzde obstetrik kökenli akut böbrek yetmezliği eski zamanlara göre azalmakla birlikte az gelişmiş ülkelerde hala ciddi bir problemdir ve mortalitesi yüksektir; bir kısmı önlenemez niteliktedir. Gebelik süresince 12-18. haftalar ve

35. hafta-doğum arasındaki dönemler akut böbrek yetmezliğinin en fazla görüldüğü dönemlerdir; **ilk dönemde en sık neden septik abortus iken ikinci dönemde preeklamsi ve kanamalardır.** Böbrekte gelişen en sık lezyon akut tübüler nekrozdur ve kortikal nekroz sıklığı da artmıştır. Aşırı kusmaya bağlı prerenal azotemi, infeksiyon veya obstrüksiyona bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebileceği de unutulmamalıdır. Gebeliğe özgü iki tip akut böbrek yetmezliği vardır.

1.Akut gebelik yağlı karaciğeri: Gebeliğin geç dönemi veya puerperal dönemde ortaya çıkan sarılık, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Akut böbrek yetmezliği hemodinamik faktörlere bağlı olabilir ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişebilir. Mortalitesi yüksektir ve daha çok karaciğer yetmezliğine bağlıdır; gebeliğin sonlandırılması ile hastaların önemli bir kısmı iyileşir.

2.İdiyopatik postpartum böbrek yetmezliği: Hastaların gebelik ve doğumları sorunsuz geçmiştir fakat doğumu takiben genellikle 3-6. haftalarda üremi, hipertansiyon ve sıklıkla mikroanjyopatik hemolitik anemi gelişir. Hastaların çoğunluğu kaybedilir; yaşayanlarda böbrek yetmezliği şiddetlidir fakat iyileşmeler de bildirilmiştir.

Postpartum dönemde endometrite sekonder poststreptokoksik glomerülo nefrit de gelişebilir.

Tedavi öncelikle altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Tedavi genellikle gebe olmayan kadınlarda olduğu gibidir. Hastaların var ise kan kaybı acilen düzeltilmelidir. Hastalara periton diyalizi de hemodiyaliz de uygulanabilir. Hemodiyaliz esnasında hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Böbrek yetmezliğinde biriken üre, kreatinin veya diğer metabolik artık ürünler plasentayı kolayca geçtiği için diyaliz tedavisi erken başlanmalı ve yoğun bir şekilde uygulanmalıdır.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek fonksiyonları bozuldukça gebeliğin canlı bir bebek ile sonuçlanma olasılığı gittikçe azalmaktadır. Serum kreatininin % 3 mg veya kan üre azotunun % 30 mg'ı aştığı durumlarda normal gebelik oldukça nadirdir; bu nedenle serum kreatininini % 2 mg'ı aşarsa gebelik genellikle tavsiye edilmemektedir fakat daha yüksek serum kreatininini olan hastaların da canlı doğum yapabildiği unutulmamalıdır. Minimal böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda normal gebelerde olduğu gibi gebelikte birlikte glomerüller filtrasyon değerinde artış ve

serum kreatininde azalma gözlenebilir; bu değişiklikler iyi prognozun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Kronik böbrek yetmezliğine hipertansiyon veya proteinüri eşlik ediyorsa gebelikle birlikte böbrek yetmezliği artabilir veya hipertansiyon şiddetlenebilir veya proteinüri artarak nefrotik sınırlara ulaşabilir; bu nedenle bu hastalarda sıklıkla gebelik önlenmekte veya sonlandırılmaktadır.

Diyaliz hastaları sıklıkla infertildir fakat az sayıda hasta gebe kalabilir ve gebelikler genellikle komplike ve risklidir; terapötik abortuslar göz önüne alınmadığı zaman canlı doğum şansı en iyi olasılıkla % 20'yi geçmemektedir. Diyaliz programında olan hastalar gebelikleri süresince sıvı yüklenmesi, kontrolsüz kan basıncı ve preeklamsi gibi risk faktörlerine sahiptir, bu nedenle bu hastalara günümüzde gebelik önerilmemektedir; ancak bu hastalar gebe kalırlar ise diyaliz tedavisi etkin ve yoğun şekilde uygulanmalı, kan basıncı dengesizlikleri (hipo veya hipertansiyon) kontrol altına alınmalı, anemi düzeltilmeli ve uygun diyet verilmelidir.

RENAL TRANSPLANTASYON

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda gebelik gerek anne gerek fütüste çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Gebelik annede steroide bağlı hiperglisemi, hipertansiyon, sepsis, ektopik gebelik ve uterus ruptürüne yol açabilir; fütüste ise intrauterin gelişme geriliği, konjenital anomaliler, prematürite, hipoadrenalizm, karaciğer yetmezliği, trombositopeni ve yeni doğan döneminde şiddetli infeksiyon olabilir. Çocuk sahibi olmak isteyen renal transplantasyon yapılmış kadınlara şu koşullarda gebelik önerilmektedir; renal transplantasyondan itibaren 2 yıl stabil (dengeli) böbrek fonksiyonları, serum kreatininin % 2 mg hatta 1.5 mg'ın altında olması, hipertansiyon veya proteinüri olmaması, pelvikalisiyel distansiyon olmaması ve immunosupressif tedavinin azaltılması.

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Gebelikte nefrotik sınırlarda proteinürinin en önemli nedeni preeklamsidir ancak gebelerde membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, amiloidoz... gelişebileceği de unutulmamalıdır; bu tanıların düşünüldüğü hastalarda tedaviye başlamadan önce gebeliğin süresi de göz önünde bulundurularak böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler (glomerüler filtrasyon değerinin artması ve renal venlere bası proteinüriyi artırır, serum albümini düşer, ödem oluşumuna yatkınlık vardır) klinik tablonun ağırlaşmasına katkıda bulunur. Gebelik öncesi glomerüler hastalığı olan hastalarda gebeliğin hastayı ve bebeği nasıl

etkileyeceğini önceden değerlendirmek zordur; günümüzde primer glomerülo nefrit mevcudiyeti gebelik için kontrendikasyon değildir. Hastaların az bir kısmında (% 8) böbrek fonksiyonları bozulmakta ve % 3'ünde doğumu takiben ilerleyici nitelikte olmaktadır. Gebeliğin başlangıcında hipertansiyon, böbrek yetmezliği veya nefrotik sendromun bulunması prognozu kötü etkilemektedir.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)

Gebeliğin SLE üzerine etkileri değişkendir; hastalık aktivitesi hafifleyebilir, değişmez veya şiddetlenir. Aktif SLE'ta gebelik önlenmelidir. Gebelikten önceki dönemde remisyon ne kadar uzun sürmüşse gebeliğin sorunsuz geçme ihtimali o kadar fazladır. Hastalar steroid + azathioprine kullanabilir; sitotoksik ilaçlar kullanılmamalıdır. Puerperal dönemde hastalığın şiddetlenme ihtimali olduğu için ilaç dozları artırılmalıdır. Antikardiolipin antikoru (+) olan hastalarda fötüs kaybı daha fazla olmaktadır. Antikardiolipin antikoru arteriyel trombus, nörolojik bulgular ve trombositopeni ile de ilişkili olabilir ve bu hastalarda preeklamsi sıklığı artmıştır.

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU

Gebelik sırasında, 7. haftadan itibaren üretral ve pelvik dilatasyon, üretral peristaltizmde azalma görülür. Gebeliğin geç dönemlerinde de mesane tonusunda azalma meydana gelir.

Gebelikte asemptomatik bakteriüri % 4-7 arasındadır. Tüm gebelerde üst üriner sistem infeksiyonu gelişme olasılığı % 1 civarında iken aynı oran bakteriürisi olan gebelerde % 25-30'ara çıkmaktadır. Gebelik seyri sırasında piyelonefrit geçiren kadınların yaklaşık % 20'si prematür doğum yapmaktadır. Asemptomatik bakteriürinin bile prematür doğumlara neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle gebelerde üriner sistem infeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi anne ve fötüs morbidite ve mortalitesini azaltır.

Tedavi kültürde üretilen bakterinin duyarlılığına uygun antibiyotikle yapılır. Tedavide gebeler için nispeten daha az toksik olan beta-laktam antibiyotikler seçilmeli ve 14 gün süre ile uygulanmalıdır.

DİĞER HASTALIKLAR

Diyabetik hastalarda idrar yolu infeksiyonu ve preeklamsi sıklığı artmıştır. Gebelik öncesi proteinürisi olan hastalarda proteinüri miktarı artabilir ve birlikte hipertansiyon olması kötü prognostik bir bulgudur. Hastaneye yatmayı gerektiren uterusla ilgisiz karın ağrılarının en önemli sebebi ürolitiazistir ancak gebelik ürolitiazisin normal seyrini etkilememektedir. Kronik piyelonefritli hastalarda gebelikte alevlenme olabilir; bu hastalara yan yatma ve hidrasyon önerilmektedir. Noninfeksiyöz interstisiyel nefritte gebeliğin seyri glomerülonefritlerdeki gibidir ve uygunsuz tuz kısıtlanmasından kaçınılmalıdır. Pelvik böbreği olanlarda doğumda zorluklar olabilir. Böbrek tutulumu olan periarteritis nodosa ve sklerodermada prognoz kötüdür; bu hastalara gebelik önerilmemektedir. Vezikoureteral reflüye bağlı nefropatide gebeliğin prognozu böbrek yetmezliğinin derecesine ve hipertansiyonun mevcudiyetine bağlıdır; idrar yolu infeksiyonu da ek bir risk faktördür.

KAYNAKLAR

1. Imbasciati E, Ponticelli C. Pregnancy and renal disease: predictors for fetal and maternal outcome. *Am J Nephrol* 1991; 11:353-362.
2. Goldberg CA, Schrier RW. Hypertension in pregnancy. *Seminars in Nephrology* 1991; 11:576-593.
3. Davison JM. Dialysis, transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Diseases* 1991; 17:127-132.
4. Ferris TF. Pregnancy complicated by hypertension and renal disease. *Adv Intern Med* 1990; 35:269-288.
5. Krane NK. Acute renal failure in pregnancy. *Arch Intern Med* 1988; 148:2347-2357.
6. Katz AI, Lindheimer MD. Kidney disease and hypertension in pregnancy. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glassock RJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1989: 1002-1019.

KARACİĞER HASTALIKLARI VE BÖBREK

Abdülgaffar VURAL

Karaciğer hastalıkları ve böbrek ilişkisinin konu alındığı bu bölümde öncelikle hepatorenal sendromdan bahsedilecek daha sonra hepatit C ve B virüslerinin nefroloji pratiğindeki yeri tartışılacaktır. Üremik hastalarda hepatit C virusu (HCV) ve hepatit B virusu (HBV) infeksiyonlarının seyri Kronik Böbrek Yetmezliği isimli konuda anlatılmıştır (Konu 13).

HEPATORENAL SENDROM

Hepatorenal sendrom (HRS) terimi ile genellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunan bir hastada böbreğin perfüzyonunda bozulma sonucunda gelişen ve gösterilebilen başka bir sebebe bağlanamayan ilerleyici, oligürük bir renal fonksiyon bozukluğu ifade edilir. Karaciğer ve safra yolu hastalarında bunun dışında pek çok sebeple akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabileceğinden hepatorenal sendrom tanısı konabilmesi için akut böbrek yetmezliğine yol açabilen diğer sebeplerin ekarte edilmesi gerekir. Karaciğer ve böbrek tutulumunun birlikte olduğu olgularda özellikle bu iki organı birlikte etkileyen sebeplerin araştırılması gereklidir. Psödohepatorenal sendrom da denilebilen bu duruma yol açtığı bilinen sebeplerin arasında infeksiyonlar (sepsis, leptospiroz, karaciğer apsesi), ilaç ve toksinler (metoksifluran, tetrasiklin, asetaminofen, rifampisin, fenitoin, karbon tetraklorür, fosfor, ağır metaller), sistemik hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, vaskülitler, kriyoglobülinemi, sarkoidoz), malign hastalıklar, gebelikte yağlı karaciğer ve konjenital bozukluklar sayılabilir. HRS genellikle alkolik sirozlu hastalarda görülürse de akut fulminan hepatit, karaciğer malignitesi gibi diğer bazı karaciğer hastalıklarında da görülebilir. Primer biliyer sirozda ise muhtemelen retansiyona uğrayan safra asitlerinin natriüretik ve renal vazodilatatör etkilerine bağlı olarak sodyum retansiyonu, asit oluşumu ve HRS pek görülmemektedir.

HRS patogenezinde renal vazokonstriktör faktörlerin aktivitesinin artması ve buna karşılık renal vazodilatatör aktivitenin azalması sonucu oluşan bir nörohumoral dengesizliğin rol oynaması muhtemel gözükmektedir. Karaciğer hastalığında gerek intrahepatik hipertansiyon, gerekse periferik vazodilatasyon, arteriyovenöz fistüllerin oluşması, hipoalbüminemi gibi faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan efektif dolaşım volümü düşüklüğünün etkisiyle sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin sistemi aktivitesinde artış söz konusudur. Buna karşılık karaciğerde gerçekleştirilen prekallikrein yapımı ve linoleik asidin araşidonik aside dönüşümü azaldığından renal vazodilatatör etkili kinin ve prostaglandin sistemlerinin aktivitesinde zayıflama meydana gelmektedir. Bu nörohumoral denge bozulmalarının renal hemodinamiyi etkileyerek böbrek fonksiyonu kaybına yol açtığı düşünülmektedir.

Hepatorenal sendromda, hemodinamik değişikliklerin ilerlemesiyle oligüri, plazma üre ve kreatinin düzeylerinde yavaş fakat ilerleyici bir yükselme görülür. Serum kreatinin düzeyinde yükselme günde 0.1 mg/dL kadar yavaş seyredebilir ve arada stabilizasyon hatta hafif düşme dönemleri görülebilir. Renal fonksiyon bozukluğunun başlangıcı bazı olgularda sinsi olurken, bazen parasentez, aşırı diüretik uygulaması, gastrointestinal kanama, infeksiyon, cerrahi gibi faktörlerle presipite edilmiş olabilir.

Hepatorenal sendromda böbrek fonksiyon bozukluğu yanısıra genellikle hepatik ensefalopati, asit, sarılık, portal hipertansiyon gibi klinik bulgular ve hipoalbüminemi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanı uzaması gibi laboratuvar bulguları bulunabilir.

Belirgin bir hipotansiyon veya şok olmaksızın kan basıncında daha önceki düzeylere göre hafif bir düşme görülebilir. İdrar sodyumu genellikle 10 mEq/L'den düşüktür. Başlangıçta idrar konsantrasyon kabiliyeti iyi olup, idrar ozmolaritesi 450 mOsm/L'nin üzerinde, ve plazma ozmolaritesinin 1.5 katından fazladır. Fakat böbrek yetmezliği ilerledikçe tübüler fonksiyonların bozulması sonucunda idrar ozmolaritesi düşerek plazmanıninkine yaklaşır.

HRS tanısı akut böbrek yetmezliği yapabilen diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konur. Ayırıcı tanıda en çok zorluk çekilen durum, karaciğer hastasında gastrointestinal kanama, aşırı diüretik uygulaması gibi sebeplerle oluşan volüm kaybına bağlı basit prerenal azotemilerdir. Hepatorenal sendromda bu sebeplerin aksine volüm replasmanı ile renal fonksiyonda çarpıcı bir düzelme görülememesi, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

HRS prognozu genellikle kötü olup, çoğu hasta böbrek yetmezliğin başlamasından sonra birkaç hafta içinde kaybedilir. Yaşam oranı % 5'in

altındadır ve böbrek fonksiyonun düzelmesi ancak primer hastalığın kısmen de olsa regresyonu ile hepatik fonksiyonunda iyileşme olan hastalarda ya da başarılı bir karaciğer transplantasyonu yapılanlarda görülebilmektedir. Ölüm genellikle doğrudan doğruya üremi ile ilgili olmayıp, hepatik ensefalopati, gastrointestinal kanama, infeksiyon, hipotansiyon gibi nedenlerden olmaktadır.

HRS tedavisinde öncelikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi nefrotoksinlerden kaçınmak gerekir. Serum fizyolojik, taze dondurulmuş plazma veya dekstran infüzyonu ile efektif dolaşım volümünün artırılması gayretleri ile böbrek fonksiyonları sadece geçici olarak düzelebilmektedir. Peritoneal sıvının reinfüzyonu da benzeri etkiyle sonuçlanabilmektedir. Renal vazokonstriksiyonu çözmek için anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanılması düşüncesi ise bu hastaların genellikle hipotansif olmaları ve ilacın verilmesinden sonra kan basıncında tolere edilemeyecek kadar ek düşmeler görülmesi nedeniyle uygulanamamaktadır. Birlikte plazma genişleticiler verilerek parasentez yapılması ile de sürekli bir düzelme sağlanamamaktadır.

Renal vazodilatasyon sağlamak amacıyla asetilkolin, papaverin gibi vazodilatatör etkili ilaçlar, fentolamin ve fenoksibenzamin gibi α adrenerjik blokörler, izoproterenol gibi β adrenerjik stimülatörler kullanılmış fakat glomerüler filtrasyon artırılamamıştır. Renal vazodilatasyon sağlayacak dozda 24 saatten daha uzun süreli dopamin infüzyonu ile idrar miktarı ve sodyum ekskresyonunda bir miktar artış sağlanabildiği bildirilmekle birlikte çalışmalar henüz yeterli ve kontrollü nitelikte görülmemektedirler. Vazodilatatör etkili prostaglandinlerin (özellikle PG_A ve PG_E) etkisi araştırılmaktadır.

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda HRS geliştiğinde diyaliz tedavisi ile etkili bir sonuç alınmamaktadır. Ancak, akut karaciğer hastalığı durumunda hepatorenal sendrom ortaya çıkmış birkaç olguda diyaliz tedavisi ile iyi sonuç alınmıştır. Akut pulmoner ödem gibi acilen volüm uzaklaştırılması gereken durumlarda, hemodinamik dengesizlik nedeniyle hemodiyaliz yapılamadığında arteriyovenöz hemofiltrasyon önerilir.

HRS olgularında böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlayabildiği bilinen bir yaklaşım peritoneovenöz (LeVeen) şant uygulamasıdır. Bu uygulama portosistemik bir şant ile birlikte veya başlangıçta potent diüretik verilmesi ile birlikte de yapılabilir. Peritoneovenöz şantın bir yandan asit sıvısının reinfüzyonu ile efektif dolaşım volümü genişlemesini sağlarken, bir yandan da intrahepatik ve intraperitoneal basınçları düşürerek hepatorenal refleksi baskılamak suretiyle renal sempatik sinirlerin aktivitesini azalttığı ve böylece renal perfüzyonu artırdığı düşünülmektedir. Öte yandan peritoneovenöz şant uygulaması ile böbrek fonksiyonlarında düzelme olmasına rağmen muhtemelen

fatal komplikasyonlar ve asıl karaciğer hastalığının seyrinin etkilenmemesi nedeniyle hastaların yaşam süresinde uzama sağlandığı gösterilememektedir. Bu girişimin fatal komplikasyonlarının yüksek insidansı nedeniyle uygulanması sınırlı olmaktadır. Peritoneovenöz şantın komplikasyonları arasında bakteriyemiye yol açabilen şant infeksiyonu, asit sıvısındaki endotoksinlerin ve diğer prokoagülan maddelerin dolaşıma girmesine bağlanan dissemine intravasküler koagülasyon (yaygın damar içi pıhtılaşma), volüm genişlemesi ve portal sistem basıncının artması ile ilgili gözükken varis kanamaları ve barsak tıkanmaları sayılabilir.

Bazı HRS olgularında karaciğer transplantasyonu ile düzelme sağlandığı bildirilirken, denenmiş olan hemoperfüzyon, ksenobiyotik çapraz dolaşım, maymun karaciğeri perfüzyonu gibi diğer bazı yöntemlerin yararı gösterilememiştir.

HEPATİT B VE BÖBREK

Akut hepatit B virus infeksiyonu sırasında serumda geçici C₃ düşmesi ile birlikte hafif hematüri ve proteinüri görülebilmektedir. Kronik HBV infeksiyonu ile ise çeşitli glomerülonefritler (GN) birlikte bulunabilmektedirler. Bunların başında membranöz GN ve membranoproliferatif GN gelmekle beraber, mezangial proliferatif GN, IgA nefropatisi, esansiyel mikst kriyoglobülinemi ve poliarteritis nodosa da kronik HBV infeksiyonu ile birliktelik gösterebilmektedirler.

Kronik HBV infeksiyonu ile membranöz glomerülonefritin (MGN) birlikteliği iyi bilinmektedir. Glomerüller lezyonun HBV antijeni içeren immün kompleksler aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Çeşitli ülkelerde MGN olgularının çocuklarda % 20-100'ünde, erişkinlerde ise % 5-45'inde HBsAg taşıyıcılığı bildirilmektedir. Bu olgularda glomerüllerde HBsAg, HBcAg, HBeAg gibi antijenlerin tamamı gösterilebilmiştir. Ancak patojenitede HBe antijeninin rolü daha muhtemel gözükmektedir. Çünkü bu antijenin nisbeten küçüklüğü ve anti-HBe antikorunun katyonik olması glomerüllere ulaşmasını kolaylaştırıcı faktörler olarak gözükmektedir. HBV taşıyıcılarında HBeAg pozitifliği olduğunda aktif MGN görülme olasılığı artmakta, anti-HBe serokonversiyonu olduğunda ise tam veya kısmi bir remisyon gözlenmektedir. Histopatolojik görünüm bazal membranda IgG, C₃, bazen de IgM veya IgA birikimi görülen membranöz glomerülonefrit şeklindedir. Klinik tablo sıklıkla nefrotik düzeyde proteinüri ile kendini gösterir. Makroskopik olmaktan ziyade mikroskopik bir hematüri bulunabilir. Hipertansiyon ve azotemi yüksekliği görülmesi ise nadirdir.

HBV infeksiyonu ile membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) de birlikte bulunabilmektedir. Bu olgularda histopatolojik görünüm tip I MPGN şeklinde olup, glomerüller kapiller duvarda HBsAg varlığı gösterilmiştir. Klinik tablo genellikle nefrotik sendrom ve mikroskopik hematüri şeklinde olmakta, olguların % 45'inde hipertansiyon, % 20 kadarında ise üre yüksekliği bulunabilmektedir.

Prognoz kronik HBV infeksiyonu ile birlikte MGN bulunan çocuklarda genellikle iyi olmakta, bu olguların üçte ikisinde üç yıl içinde spontan remisyon görülmekte, son dönem böbrek yetmezliğine gidiş nadir olmaktadır. HBV infeksiyonu ile MPGN ve MGN birlikteliği olan erişkinlerde ise böbrek hastalığının prognozu konusunda bilgiler bu kadar net değildir.

HBV infeksiyonu ile glomerüller tutulumun birlikte olduğu hastaların tedavisinde steroid ve sitotoksik tedavinin yeri, bu ilaçların virus replikasyonunu artırabilmeleri nedeniyle tartışmalıdır. Bu hastaların tedavisinde α -interferon ve adenin arabinozid gibi antiviral ajanlar başarı ile denenmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki tüm hastalar HBV'na karşı aşılanmalıdır (Konu 13).

HEPATİT C VE BÖBREK

Hepatit C virusunun ilk kez 1975 yılında non A, non B hepatit olarak tanımlanan posttransfüzyon hepatiti olgularının en az % 80'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

HCV infeksiyonunun kronik hepatit, kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser ile ilişkisi iyi bilinmekle beraber, ilk bakışta ilgisiz gibi gözükken bazı karaciğer dışı bozukluklarla da birlikte olabildiği görülmüştür. Sporadik formda porfiria kutanea tarda, idiyopatik pulmoner fibrozis ve Mooren's korneal ülser olgularında anti-HCV pozitifliği oranının normal popülasyona göre daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir.

HCV infeksiyonunda renal tutulumu ait bulgular da bildirilmektedir. Purpura, artralji ve glomerülonefrit (GN) ile karakterize bir bozukluk olan csansiyel mikst kriyoglobülinemi olgularında % 94'e ulaşan oranda anti-HCV pozitifliği bulunduğu ifade edilmiştir. Kronik HCV infeksiyonlu hastalarda kriyoglobülinemi prevalansı ise henüz bilinmemektedir.

Son yıllarda kronik HCV infeksiyonunun membranoproliferatif GN ve membranöz GN ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir.

Günümüzde HCV'na bağlı kronik karaciğer hastalığı tedavisinde interferon yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İnterferon tedavisinin HCV ile ilişkili böbrek hastalıklarına etkisi konusunda bilgiler henüz net değildir.

KAYNAKLAR

- 1.Epstein M. Hepatorenal syndrome. Current Therapy in Nephrology and Hypertension. Glasscock RJ (ed). Mosby Year Book, St.Louis. 1992: 274-277.
- 2.Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, Good JT Jr, Giansiracusa R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. Kidney Int 1986; 30: 736.
- 3.Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG, Ward HJ. Secondary glomerular diseases. The Kidney. Brenner BM, Rector FC (eds). WB Saunders Company, Philadelphia 1991: 1321-1323.
- 4.Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic consideration. Kidney Int 1990; 37: 663-676.
- 5.Druwe PM, Michielsen PP, Ramon AM, De Broe ME. Hepatitis C and nephrology. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 230-237.
- 6.Davis CL, Gretch DR, Carithers RL. Hepatitis C virus in renal disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1994; 3: 164-173.

KANSER VE BÖBREK

Kuddusi CENGİZ, Tekin AKPOLAT

Son yıllarda, böbrek hastaları ile uğraşan hekimler, kanser hastalarında görülen böbrek sorunları ile daha sık karşılaşmaktadırlar. Bunun başlıca nedenleri birçok kanser türünde yaşam süresinin artması, yeni kemoterapötiklerin ortaya çıkması ve kanser bilincinin toplumda giderek yaygınlaşmasıdır. Neoplastik hastalıklar birçok şekilde böbrek, idrar yolları ve sıvı-elektrolit dengesini etkileyebilir. Kanser ile ilişkili böbrek sorunları Tablo 1'de özetlenmiştir. Öte yandan, üremi de birçok kanserin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir.

Tablo 1. Kanser ile ilişkili böbrek sorunları

- Glomerüler hastalıklar
- Plazma hücre diskrazilerine eşlik eden nefropatiler
- Amiloidoz
- Tübülointerstisiyel nefrit
- Böbrek parankim infiltrasyonu
- Obstrüktif üropati
- Akut böbrek yetmezliği
- Renal ven trombozu
- Nefrokalsinosis
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları: hiperürisemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipokalemi, hiperkalemi, hipofosfatemi, hiponatremi
- Gastrointestinal sistem bozukluklarına ikincil böbrek sorunları
- Tümör lizis sendromu
- Immunosupresyon komplikasyonları

Glomerüler hastalıklar: Nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkan glomerüler hastalıkların en sık eşlik ettiği kanser türleri akciğer karsinomları, başta kolon karsinomları olmak üzere gastrointestinal sistemin malign tümörleri ve

lenfomalardır. Daha nadir olmak üzere böbrek, prostat, deri, serviks ve meme kanserlerinde de glomerülonefrit tanımlanmıştır.

Karsinomlarla ilişkili nefrotik sendromda en sık karşılaşılan glomerülonefrit tipi membranöz glomerülonefrittir. Karsinomlarda daha az sıklıkta kresentik glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit ve minimal değişiklik hastalığı (minimal change disease) da izlenebilir.

Hodgkin hastalığında ise en sık karşılaşılan glomerüler hastalıklar minimal değişiklik hastalığı ve amiloidozdur. Hodgkin hastalığında ayrıca fokal skleroz, membranöz, membranoproliferatif, proliferatif ve kresentik glomerülonefrit gibi çok değişik glomerüler lezyonlar da izlenebilir. Hodgkin dışı lenfomalarda minimal değişiklik hastalığı, fokal skleroz, membranöz, immün kompleks, membranoproliferatif, proliferatif ve kresentik glomerülonefrit gibi çok değişik glomerüler lezyonlar izlenebilir.

Glomerül lezyonlarının en sık izlendiği lösemi tipi kronik lenfositik lösemidir. Amiloidoz, minimal değişiklik hastalığı, membranöz, membranoproliferatif, proliferatif ve fokal proliferatif glomerülonefrit ile kriyoglobülinemik nefropati izlenebilen glomerüler lezyonlardır.

Patogenez: Karsinomlu vakalarda izlenen glomerüler hasardan immün komplekslerin sorumlu olduğu ve bunların glomerüler depolanmasının doku hasarından sorumlu mediatörleri açığa çıkardığından söz edilmektedir. Doku hasarından sorumlu olan immün komplekslerin tümörle ilgili antijen ve buna karşı oluşan antikordan ibaret olduğu düşünülmektedir. Bunun kesin olarak söylenebilmesi, glomerüler immün depozitler içinde tümoral antijen ve anti-tümoral antikörlerin gösterilmesi, ek olarak bu komplekslerin deneysel immün kompleks nefritlerinde izlenen dağılıma benzer dağılım gösterdiklerinin kanıtlanması ile mümkündür. Belirtilen koşulları sağlayan vaka bildirilmemiş ise de immün komplekslerin etiolojide önem taşıdığını düşündüren klinik ve deneysel gözlemler vardır. Karsinomlu vakalarda çözünebilir immün komplekslerin arttığı yine klinik renal sorunu olmayan karsinomlu hastaların otopsi çalışmalarında subendoteliyal glomerüler birikimlerin varlığı bilinmektedir. Immün kompleks oluşumunda tümörle ilişkili antijenler dışında sorumlu tutulan antijenler viral antijenler, fetal antijenlerin reekspresyonu ve otolog tümör dışı antijenlerdir.

Hodgkin lenfoma vakalarında da klinik böbrek sorunu olmasa bile glomerüler immün depozitler artmaktadır. Yine nefrotik sendrom ile komplike lenfomalı vakalarda immünfloresan çalışma ile glomerüler immün birikintiler

gösterilmiştir. Bu vakalarda glomerüler düzeyde, varlığından sözedilen Hodgkin spesifik antijen dahil, sorumlu bir antijen saptamak mümkün olamamıştır.

Klinik özellikler: Karsinomlarla ilgili glomerülo nefritler genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ortalama yaş 60 civarında olup, 40 yaş altında nadirdir. Tümöre ait semptomların ortaya çıkışı ile nefrotik sendroma ait bulguların ortaya çıkışı arasındaki süre farklılık gösterir. Sıklıkla önce ödem, takiben neoplazm ile ilgili bulgular izlenmekle birlikte tersi ya da eş zamanlı semptomatik olmaları da söz konusudur. Bazen neoplazm ile nefrotik sendromun semptomatik olması arasındaki süre birkaç yılı bulabilir.

Neoplazma yönelik tedaviler ile tedavi sürecinde proteinüri miktarında izlenen değişiklikler arasında ilişki söz konusudur. Genel olarak antitümoral yaklaşımlar ile neoplazm geriletilebiliyor ise nefrotik sendromda da kısmi ya da tam remisyonlar sağlanabilir.

Lenfomalı vakalarda klinik özellikler farklılık gösterir. Bu vakalarda izlenen nefrotik sendrom genellikle tümörle birlikte ya da tümör tanısını izleyen aylar içinde ortaya çıkar. En çarpıcı özellik, proteinürinin tümörün relaps ve remisyonlarına paralel olarak ortaya çıkıp kaybolmasıdır. Tümörü ve tümörle birlikte nefrotik sendromu remisyona sokan tedavi yöntemi cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapi olabilir. Kemoterapinin yanısıra tümöre yönelik cerrahi ve böbreği ilgilendirmeyen radyoterapiden sonra da nefrotik sendromun remisyona girişi tümöral kökenli maddelerin glomerüler hasardan sorumlu olduğu şeklindeki patogenetik modeli destekler niteliktedir. Karsinomlu vakaların aksine proteinürinin ortaya çıkışının lenfomalı hastalarda prognozu belirleyici rolü yoktur. Oysa karsinomlu vakalarda proteinüri saptandıktan sonra ortalama ömür 12 ay, nefrotik sendromlu vakada primer karsinom saptandıktan sonra ortalama yaşam süresi 3 ay civarındadır.

Böbrek parankim tutulumu: Kanserlerde böbrek parankim tutulumu genellikle gözden kaçır; çünkü böbrek lezyonları hastanın asıl şikayeti değildir ve böbrek tutulumu sıklıkla asemptomatiktir. Böbrek parankimi tümör hücreleri ile infiltre olabilir veya glomerül içinde tümör antijenleri veya amiloid fibrilleri toplanabilir.

İdrar yolu tıkanması: İdrar yollarına dışarıdan bası olabilir, üriner sistem lümeninden başlayarak tıkanabilir veya nefron kristal ve protein agregatları ile tıkanabilir. İdrar yolu tıkanması sıklıkla genitoüriner sistem tümörlerine bağlıdır.

Sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları: Tümör lysis (yıkım) sendromunda hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperürisemi görülebilir. Akut miyeloblastik lösemide yalancı hiperpotasemi izlenebilir.

Gastrointestinal sistem bozuklukları: Primer kanserin gastrointestinal sistemi tutması, hastalığın seyri esnasında ortaya çıkan infeksiyonlar, antineoplastik ilaçların yan etkisi gibi nedenlerle ishal, kusma ve malabsorpsiyon ortaya çıkabilir ve böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir.

Kemoterapik ilaçlarla ilişkili böbrek sorunları: Kemoterapi amacı ile kullanılan ilaçların birçoğu nefrotoksik etkiye sahiptir. Öte yandan, bu ilaçlar antineoplastik etkileri nedeni ile de böbrekte sorun oluşturabilir. Antineoplastik ilaçlar ürik asit, fosfat metabolizmasını etkileyerek akut böbrek yetmezliğine yol açabilirler.

Kanser ile ilişkili böbrek sorunlarında tedavi öncelikle altta yatan nedene yöneliktir.

ÜREMİ VE KANSER

Son yıllarda üremik hastaların tedavilerindeki ilerlemeler, bir yandan hastaların daha uzun süre yaşamalarını sağlarken, bir yandan da hastalığın klinik ve fizyopatolojik olarak daha ayrıntılı bir biçimde gözlenme ve incelenmesine olanak vermiştir. İmmünolojideki gelişmeler, üremide immün sistemin yeni bir yaklaşım ile incelenmesine yol açmıştır. İmmün yetersizlik ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiler üremideki komplikasyonların daha iyi bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır.

Üremi, immün sistem üzerine önemli derecede baskılayıcı etkiye sahiptir. Bu etkinin renal transplantasyondan sonra yüksek doz immunosupresif tedavi alan hastalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Üremili hastalarda hücrel ve humoral immün cevabın baskılandığı bilinmektedir. Kromozom anormalliklerinin olduğu, karsinojenik ve/veya mutajenik potansiyel için hassas bir indikatör olan kardeş kromatid değişim hızı (Sister Chromatid Exchange=SCE) ve tümör belirleyicilerin üremik hastalarda daha yüksek bulunması üremi ile kanser ilişkisini gündeme getirmiştir. Üremi ile malignite arasındaki olası ilişkinin ilk sistematik çalışması 1975 yılında Matas tarafından yapılmış ve bu çalışmada, üremik hastalarda malignite görülme olasılığının aynı yaş ve cinsiyetteki normal kişilerden 7 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Avrupa ve Amerika'nın büyük diyaliz merkezlerinin büyük vaka serilerini içeren raporlarında ev diyalizi uygulanan hastaların % 6'sının, hastane diyalizi uygulanan hastaların % 2'sinin kanserden öldükleri bildirilmiştir. Daha sonra Miach ve arkadaşları üremili hastalarda % 13'e kadar varan oranlarda kanser görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunları takiben üremik hastalarda değişik oranlarda kanser insidansını gösterir çok fazla rapor yayınlanmıştır. Amerika ve Avrupa'nın büyük diyaliz merkezlerinden bildirilen geniş vaka serilerinde, üremik hastaların sadece kanserden ölenlerinin bildirilmiş olması, tümöre rağmen yaşayan üremik hastaların bildirilmemesi üremide kanser oranının umulan ve bulunandan daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda üremik hastalarda malignite oranının böylesine yüksek bildirilmesinin nedeni, bu hastaların tümör gelişebilecek kadar uzun yaşatılabilmesinden olabilir. Diğer böbrek hastalıkları ile karşılaştırıldığında kanser oranı kistik böbrek hastalığında en yüksektir. Yine bu hastalarda renal hücreli karsinom görülme sıklığının normal popülasyona oranla 50 misli daha fazla bulunmasının nedeni, hastalık seyrinin daha yavaş olmasından olabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve kanser riski artmıştır. Üremik hastalarda çoğunlukla mezansimal kökenli tümörler gelişirken, transplantasyon sonrası hastalarda çoğunlukla epitelial kökenli (Konu 14C) tümörlerin gelişiyor olması, tümör oluşumunda değişik tip immün yetersizliğin varlığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Ferry JA, Harris NL, Papanicolaou N, Young RH. Lymphoma of the kidney. A report of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 134-144.
- 2.Dabbs DJ, Striker LMM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80: 63-70.
- 3.Glassock RJ, Massry SG. Neoplasia. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glassock RJ (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, 1996: 1117-1123.
- 4.Adler SG, Cohen AH, Glassock RJ. Secondary glomerular diseases. *The Kidney*. Brenner BM (ed). WB Saunders Company, Philadelphia, 1996: 1498-1596.
- 5.Norris SH. Paraneoplastic glomerulopathies. *Seminars in Nephrology* 1993; 13:258-272.
- 6.Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, Hande KR, Oldham RK, Greco FA. Cancer and the kidney: renal complications of neoplasms. *American Journal of Medicine* 1981; 71:704-716.
- 7.Hopper J. Tumor related renal lesions. *Ann Intern Med* 1974; 81: 550-551.
- 8.Lee JC, Yamauchi H, Hopper J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64: 41-51.
- 9.Cengiz K, Block AW, Hossfeld DK, Anthone R, Anthone S, Sandberg AA. Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1988; 1: 55-67.

10. Eskiocak S, Dörtok H, Alvir M, Cengiz K. Tumor markers in chronic renal failure and haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 9: 51-57.
11. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975; 1: 883.
12. Advisory committee to the Renal Transplant Registry: The 13th report of the human renal registry. *Transplant Proc* 1977; 9: 9.
13. Curland HJ, Brunner FB, Dehn VH, Harlen H, Parsons FM, Schärer K. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, III, 1972. *Prog Eur Dial Transplant Ass* 1973; 10: 17.
14. Maher JF, Bryan CW, Ahearn DI. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1975; 135: 273.

BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İLAÇ KULLANIMI

Tekin AKPOLAT, Cengiz UTAŞ

GENEL BİLGİLER

Böbrek birçok ilacın veya metabolitinin vücuttan uzaklaştırılmasına katkıda bulunur; bu nedenle böbrek fonksiyonlarında bozulma ilacın veya metabolitinin vücutta toksik düzeylere yükselmesine neden olabilir. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın böbrek dışı metabolizmasında (emilim, dağılım, parçalanma...) da anormallikler olabilir. Bu nedenlerle böbrek hastalarında bazı ilaçların dozunda değişiklik gerekir. Bu bölümde öncelikle böbrek hastalarında herhangi bir ilaç verilecek iken dikkat edilmesi gereken temel prensiplerden bahsedilecek, daha sonra bir tabloda pratik bilgiler verilecektir. Bu tabloda temel amaç böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek doz ilaç ve metabolitlerinin yan etkilerinden korunmaktır. Ayrıca, bu tabloda kısaca ilaçların böbrek ve sıvı-elektrolit metabolizmasına ait yan etkilerinden bahsedilmiştir; örneğin penisilinler interstisiyel nefrit, spironolactone hiperpotasemi, acetylsalicylic acid metabolik asidoz.... Bu tabloda ilaçların kullanım alanları ile ilgili bilgi verilmemiştir. Örneğin heparin dozu GFD 10 ml/dakikanın altında bile aynıdır ama böbrek yetmezliği olan bir hastada mevcut olan kanama eğilimi nedeni ile heparin kullanımının sakıncalı olabileceği, hemodiyaliz esnasında gereken heparin dozunun bile zamanla değişebileceği unutulmamalıdır. Bu tabloda bahsedilmeyecek diğer bir konu da ilaçların farmakokinetiğidir. Bu bilgiler kaynaklardan kolaylıkla elde edilebilir.

Böbrek hastalarında ilaç dozları ayarlanırken öncelikle böbrek yetmezliğinin derecesi bilinmelidir. Sadece serum kreatinin düzeyine bakarak hastada böbrek yetmezliği olmadığını söylemek doğru değildir. Böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemek için glomerüler filtrasyon değeri (GFD) ölçülmelidir. Endojen kreatinin klirensi GFD ölçümünde kullanılan en pratik testtir ve değişik

yöntemlerle ölçülebilir. Cockroft-Gault ve MDRD formüllerinin avantaj ve dezavantajlarından daha önce bahsedilmişti.

Kronik böbrek hastalığı evrelendirmesinde MDRD formülüne göre eşik GFD değerleri için yaklaşık serum kreatinin düzeyleri

Erkekler için			Kadınlar için			
Yaş	50 ml/dak	10 ml/dak	Yaş	50 ml/dak	10 ml/dak	
20	1.8	7.2	20	1.4	5.6	
25	1.7	6.9	25	1.4	5.3	
30	1.7	6.7	30	1.3	5.2	
35	1.7	6.5	35	1.3	5	
40	1.6	6.4	40	1.3	4.9	
50	1.6	6.1	50	1.2	4.7	
60	1.5	5.9	60	1.2	4.6	
70	1.5	5.8	70	1.2	4.5	
80	1.5	5.6	80	1.1	4.5	

Örneğin 30 yaşında serum kreatinin düzeyi 4 mg/dl olan bir kadın hastada kreatinin klirensi 10-50 ml/dakika arasındadır.

Böbrek yetmezliğinin derecesi saptandıktan sonra Tablonun yardımı ile ilacın dozu ayarlanabilir. Böbrek yetmezliğinde yükleme dozunda genellikle değişiklik yapılmaz; ancak ödem veya asit varlığında daha yüksek doz yükleme gerekirken dehidrate hastalarda yükleme dozunun azaltılması gerekebilir. İdame dozlarında değişiklik gerekebilir; idame dozunda değişiklik iki şekilde yapılabilir;

1. Doz azaltılır, dozların uygulanma aralığı değişmez: Sabit kan ilaç düzeyi sağlanmasının istendiği durumlarda tercih edilir (Örnek 1).
2. Dozların uygulanma aralığı artırılır, uygulanan doz değişmez: Yarılanma ömrü uzun olan ilaçlarda tercih edilir (Örnek 2).

Tabloda herhangi bir ilaç için hangi yöntemle doz değişikliği yapılabileceği belirtilmiştir (İD:İlaç dozu, DA:Doz aralığı). Bazı ilaçlar için her iki yöntem de kullanılabilir (Örnek 3).

Bazı ilaçlarda doz değişikliği hesaplanırken kan ilaç düzeylerinden de yararlanılabilir. Nefrotik sendromda hipotalbüminemi nedeni ile ilaçların proteine bağlanma yüzdelerinin değişebileceği unutulmamalıdır.

Gerek hemodiyaliz gerekse periton diyalizi hastalarında diyalizat aracılığı ile bazı ilaçlar kaybedilebilir ve diyaliz sonu ek doz yapılması gerekir. Tabloda

hemodiyaliz (H) veya periton diyalizi (P) ile kaybedilen ilaçlar da gösterilmiştir. Bazı ilaçlar H veya P ile kaybedilebilir ancak bu kayıp klinik olarak önemli olmayabilir. Diyaliz hastalarında bazı ilaçlar için ilaç dozları belirlenmiştir. Tabloda, ayrıca eğer biliniyorsa Hemodiyaliz ve Ayaktan Devamlı Periton Diyalizi uygulanan hastalardaki ilaç dozları veya gereken ek doz miktarları da *Diyaliz Hastası* bölümünde belirtilmiştir (Örnek 4,5).

TABLO İLE İLGİLİ KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

BiYok: Bilgi yok

BY: Böbrek yetmezliği

DA: Doz aralığı

DK: Dikkatli kullan

H: Hemodiyaliz

İD: İlaç dozu

İN: İnterstisiyel nefrit

İP: İntraperitoneal

İYE: İdrar yolu infeksiyonu

K: Kontrendike

MA: Metabolik asidoz

NDİ: Nefrojenik diyabetes insipitus

NS: Nefrotik sendrom

P: Periton diyalizi

PG: Prostaglandin

q12h: 12 saatte bir

q24h: Günde bir kez

RTA: Renal tübüler asidoz

SAPD: Continuous ambulatory peritoneal dialysis, ayaktan devamlı periton diyalizi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

UB: Uyarıya bakınız

ÖRNEKLER

Örnek 1: Kreatinin klirensi 20 ml/dakika olan bir hastada Tazobactam tedavisi planlanıyor. Bu hastada Tazobactam dozu ne olmalıdır?

Çözüm: Tablodan Tazobactam ile ilgili bilgi alınır.

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Tazobactam	İD	100	75	50	Evet(H),Hayır(P)

Tazobactam ile ilgili değişiklik ilaç dozunda (İD) yapılmalıdır. Kreatinin klirensi 10-50 ml/dakika arasında idame tedavide ilaç dozunun % 75'i kullanılmalıdır. Bu hastada ilaç dozunun % 75'i kullanılmalıdır.

Örnek 2: Kreatinin klirensi 5 ml/dakika olan bir hastada Cefotaxime tedavisi planlanıyor. Bu hastada Cefotaxime dozu ne olmalıdır?

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Cefotaxime	DA	6	8-12	12-24	

Cefotaxime ile ilgili değişiklik doz aralığında (DA) yapılmalıdır. Kreatinin klirensi < 10 ml/dakika arasında ise idame tedavide doz aralığı 12-24 saat olmalıdır. Bu hastada ilaç 12-24 saatte bir uygulanmalıdır.

Örnek 3: Kreatinin klirensi 5 ml/dakika olan bir hastada Amikacin tedavisi planlanıyor. Bu hastada Amikacin dozu ne olmalıdır?

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Amikacin	İD,DA	60-90	30-70	20-30	Evet(H,P)
		12	12-18	24-48	
veya	DA	12-24	24-48	48-72	

Aminoglikozidlerin yükleme dozunda değişiklik gerekmez. Amikacin idame dozu ile ilgili değişiklik Doz Aralığında ve/veya İlaç Dozunda yapılabilir.

- 1.Kreatinin klirensi < 10 ml/dakika arasında ise idame tedavide doz aralığı 48-72 saat olmalıdır. Bu hastada ilaç 48-72 saatte bir uygulanmalıdır.
- 2.Kreatinin klirensi < 10 ml/dakika arasında idame tedavide ilaç dozunun % 20-30'u, 24-48 saatte bir kullanılmalıdır.

Örnek 4: Hemodiyaliz hastasında idame Amikacin tedavisinde doz ne olmalıdır?

Çözüm: Tabloda diyaliz hastası bölümüne bakılır.

Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD:15-20 mg/L/gün

Bir hemodiyaliz hastasında kreatinin klirensi genellikle 10 ml/dakikanın altındadır. Bu durumda Amikacin dozunun 3. Örnekte belirtildiği gibi olması gerekir ancak diyaliz ile Amikacin kaybedildiği için ilaç dozunda değişiklik yapmak gerekir. Bu hastada idame Amikacin tedavisi diyalizden sonra normal dozun 1/2'sidir.

Örnek 5: SAPD hastasında idame Amikacin tedavisinde doz ne olmalıdır?

Çözüm: Tabloda diyaliz hastası bölümüne bakılır.

Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD:15-20 mg/L/gün, İP

Bir SAPD hastasında kreatinin klirensi genellikle 10 ml/dakikanın altındadır. Bu durumda Amikacin dozunun 3. Örnekte belirtildiği gibi olması gerekir ancak diyaliz ile Amikacin kaybedildiği için ilaç dozunda değişiklik yapmak gerekir. Bu hastada idame Amikacin tedavisi intraperitoneal 15-20 mg/L/gündür.

Tablo. Böbrek yetmezliğinde ilaç kullanımı (İlaçlar jenerik isimlerine göre sıralanmıştır).

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Abacavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Acarbose	İD	50-100	Kaçın	Kaçın	Hayır(H,P)
Acebutolol	İD	Aynı	50	30-50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Acetaminophen	DA	4	6	8	Hayır(H,P)
Acetazolamide	DA	6	12	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Natriüretik, hipovolemi, asidozu kolaylaştırabilir, hipopotasemi, ürolitiyazis</i>					
Acetohexamide	DA	Kaçın	Kaçın	Kaçın	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Diüretik etkisi var, serum kreatinininde yalancı yükseklığe neden olabilir</i>					
Acetohydroxamic acid	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	?
N-acetylcysteine	İD	Aynı	Aynı	75	?
N-Acetylprocainamide	İD,DA	Aynı	50	25	Hayır(H,P)
		6-8	8-12	12-18	
Acetylsalicylic acid	DA	4	4-6	Kaçın	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Yüksek dozda nefrotoksik, PG inhibisyonu</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra</i>					
Acitretin	İD	DK	DK	DK	
Acrivastine	İD	Aynı	50	50	?
Aceclovir	İD,DA	5 mg/kg	5 mg/kg	2.5 mg/kg	Evet(H)
		8	12-24	24	
<i>Uyarı/yan etki: Hızlı infüzyonda ABY</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Adalimumab	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Adefovir	İD	Aynı	UB	4-7gün	
<i>Uyarı: GFD 20-49 ml/dakika ise q48h, 10-19 ml/dakika ise q72h</i>					
Adenosine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Albendazol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Albuterol	İD	Aynı	75	50	?
Alcuronium	İD	Kaçın	Kaçın	Kaçın	?
Alefacept	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Alendronat	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 35 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 35 ml/dakika ise kaçın</i>					
Alfentanil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Allopurinol	İD	75	50	25	?
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: 1/2 Doz</i>					
Alprazolam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(P)
Alteplase[tpA]	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Amantadine	DA	24-48	48-72	168	Hayır(H,P)
Amdinocillin	DA	Aynı	6	8	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İN, ilacı diyalizden sonra ver</i>					
Amikacin	İD,DA	60-90	30-70	20-30	Evet(H,P)
		12	12-18	24-48	
veya	DA	12-24	24-48	48-72	
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksisite</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD: 15-20 mg/L/gün</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Amiloride	İD	Aynı	50	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Natriüretik, hipovolemi, hiperpotasemi, hiperkloremik MA</i>					
Aminocaproic acid	İD	Aynı	UB		
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Aminosalicilyic acid (PAS)	DA	Aynı	50-75	50	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Na yüklenmesi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Amiodarone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Amitriptyline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Amlodipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Amoxapine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Amoxicillin	DA	8	8-12	24	
<i>Uyarı/yan etki: İN, Amoxillin esterleri (bacampicillin, hetacillin, pivampicillin, talampicillin) için de aynı bilgiler geçerlidir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: 250 mg q12h</i>					
Amoxicillin/Clavulanat	İD,DA	Aynı	Aynı	50-75	
		8	8-12	12-24	
Amphotericin B	DA	24	24	24-36	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, RTA, hipopotasemi, NDI, hipomagnezemi, BY</i>					
<i>Diyaliz hastası- SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Amphotericin B colloidal dispersion ve lipid complex	İD	24	24	24-36	Hayır (H)
<i>Uyarı/yan etki: Daha az nefrotoksik</i>					
<i>Diyaliz hastası- CAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Ampicillin	DA	6	6-12	12-24	Evet(H), Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: 250 mg q12h</i>					
Ampicillin/sulbactam	DA	6-8	8-12	24	
Amprenavir	İD	Aynı	Aynı(DK)	Aynı(DK)	
<i>Uyarı: Solüsyon faza miktarda propilen glikol içerdiğinden birikebilir</i>					
Amrinone	İD	Aynı	Aynı	50-75	?
Anagrelid	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Anastrazol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Anistreplase	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Ardeparin	İD	Aynı	Aynı	DK	
Aripiprazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Arsenic trioxide	İD	Aynı	Aynı	DK	
Astemizole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Atenolol	İD,DA	Aynı	50	30-50	Hayır(P)
		24	48	96	
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: 25-50 mg</i>					
Atomodetine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Atorvastatin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Atovaquone		BiYok	BiYok	BiYok	Hayır(H)
		Aynı	Aynı	Aynı	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Atracurium	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Auranofin	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren nefrotoksik, proteinüri, NS</i>					
Azathioprine	İD	Aynı	75	50	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: 0.25 mg/kg ek</i>					
Azitromycin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Azlocillin	DA	4-6	6-8	8	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: İN, 2.7 mEq/gr Na içerir, hipokalemik alkaloz</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Aztreonam	İD	Aynı	50-75	25	Evet(H), Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 0.5 gr, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Bacampicillin	DA	12	12-24	24	Evet(H)
Baclofen	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise önerilmez</i>					
Balsalazide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Benazepril	İD	Aynı	50-75	25-50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i>					
Benzathine penicilin	İD	Aynı	75	20-50	
Bepidil	İD	BiYok	BiYok	BiYok	Hayır(H,P)
Beta-carotene	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	
Bezafibrate	İD	Aynı	50-60	10-30	Hayır(P)
Betaxolol	İD	Aynı	Aynı	50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Bethamethasone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>					
Bevantolol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Bezafibrat	İD	50-100	25-50	Kaçın	?
Bivaluridin	İD	Aynı	70	40	
Bimataprost	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Bismuth subsalicylate	İD	Aynı	DK	DK	
Bisoprolol	İD	Aynı	75(UB)	50(DK)	Hayır(H,P)
<i>Uyarı: GFD < 40 ml/dakika ise 2.5 mg/gün</i>					
Bitolterol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır
Bleomycin	İD	Aynı	75	50	Hayır(H)
Bopindolol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir, hiperürisemi</i>					
Bretylum	İD	Aynı	25-50	25	Hayır(H,P)
Brimonidine	İD	Aynı	Aynı	DK	
Brinzolamide	İD	Aynı	UB	Kaçın	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise kaçın</i>					
Bromfenac	İD	Aynı	DK	Önerilmez	
Bromocriptine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Bromperidol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Brompheniramine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Brotizolam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Budenoside	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Na birikimi</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Buflovedil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Bumetanide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, natriüretik, hipovolemi</i>					
Bupropion	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Buspirone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Busulphan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Hemorajik sistit</i>					
Butorphanol	İD	100	75	50	?
Caffeine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Candesartan	İD	Aynı	Aynı	50	
Capecitabine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise dozun % 75'i, < 30 ml/dakika ise kullanma</i>					
Capreomycin	DA	24	24	48	Hayır(H,P)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra</i>					
Captopril	İD,DA	Aynı	75	50	Hayır(P)
		8-12	12-18	24	
<i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi, proteinüri, NS</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: % 25-35</i>					
Carbamazepine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Uygunsuz ADH salınımı</i>					
Carbenicillin	DA	8-12	12-24	24-48	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: İN, asidoz (yüksek dozda), 4.7 mEq/gr Na içerir, hipokalemik alkaloz</i>					
Carbidopa	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Carboplatin	İD	Aynı	50	25	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, Diyaliz hastası- H: yarım doz</i>					
Carisoprodol	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Carteolol	İD	Aynı	50	25	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Carumonam	İD,DA	Aynı	Aynı	50	Evet(H)
			12-24	24	
Carvedilol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Caspofungin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Cefaclor	İD	Aynı	50-100	50	Evet(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 250 mg, SAPD: 250 mg q8-12h</i>					
Cefadroxil	DA	8	12-24	24-48	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 0.5-1 gr, SAPD: 0.5 gr/gün</i>					
Cefamandole	DA	6	6-8	12	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 0.5-1 gr, SAPD: 0.5-1 gr q12h</i>					
Cefapirin	İD	Aynı	75	50	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Cefazolin	DA	8	12	24-48	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 0.5-1 gr. SAPD: 0.5 gr q12h</i>					
Cefdinir	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 30-50 ml/dakika ise aynı doz, < 30 ml/dakika ise 300 mg/gün</i>					
Cefepime	DA	12	16-24	24-48	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 1 gr. SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Cefetamet	İD,DA	50-100	25-50	25 24	Evet(H)
Cefixime	İD	100	75	50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 300 mg. SAPD: 200 mg/gün</i>					
Cefmenoxime	İD,DA	1 g q8h	0.75g q8h	0.75g q12h	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 0.75 gr. SAPD: 0.75 gr q12h</i>					
Cefmetazole	DA	16	24	48	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra. SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Cefodizime	İD	Aynı	50-100	25-50	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
Cefonidid	İD,DA	0.5g q24h	0.1-0.5g q24h	0.1g q24h	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
Cefoperazone	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, ilacı diyalizden sonra ver</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 1 gr</i>					
Ceforanide	DA	12	12-24	24-48	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 0.5-1 gr</i>					
Cefotaxime	DA	6	8-12	12-24	
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 1 gr. SAPD: 1 gr/gün</i>					
Cefotetan	İD	Aynı	50	25	
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 1 gr. SAPD: 1 gr/gün</i>					
Cefotiam	İD	Aynı	Aynı	50-75	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>					
Cefoxitin	DA	8	8-12	24-48	
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, serum kreatinin düzeyinde yanıtıcı yükselmeye neden olabilir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 1 gr. SAPD: 1 gr/gün</i>					
Cefpirome	İD	Aynı	50	25	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, serum kreatinin düzeyinde yanıtıcıya neden olabilir</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Cefpodoxime <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Sadece diyalizden sonra 200 mg, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	DA	12	16	24-48	Evet(H)
Cefprozil <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra 250 mg, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	İD,DA	250mg 12	250mg 12-16	250mg 24	Evet(H)
Cefroxadine <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>	İD	65-100	15-65	10-15	?
Cefsulodin <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>	DA	8-12	24-48	48-72	Evet(H,P)
Ceftazidime <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra 1 gr, SAPD:0.5 gr/gün</i>	DA	8-12	24-48	48	
Ceftibuten <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra 1 gr, SAPD:0.5-1 gr/gün</i>	İD	Aynı	Aynı	50	
Ceftizoxime <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	DA	8-12	12-24	24	
Ceftriaxone <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:750 mg q12h</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Cefuroxime axetil <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Cefuroxime sodium <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	DA	8	8-12	24	
Celecoxib <i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	
Celiprolol <i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>	İD	Aynı	Aynı	75	Hayır(P)
Cephacetrile <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, İYE tedavisinde olağan doza gerek vardır</i>	İD	50	25-50	10-25	Evet(H)
Cephalexin <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, İYE tedavisinde olağan doza gerek vardır</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	DA	8	12	12	
Cephalothin <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, serum kreatinin düzeyinde yanıtıcı yükselmeye neden olabilir</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:1 gr q12h</i>	DA	6	6-8	12	
Cephapirin <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:1 gr q12h</i>	DA	6	6-8	12	
Cephadrine <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i> <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	İD	Aynı	50	25	
Cetirizine <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>	İD	Aynı	50	25	Hayır(H)
Chenodiol <i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Chloramphenicol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Chlorazepate	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Chlordesmethyl diazepam	İD	Aynı	Aynı	50-75	Hayır(H)
Chlordiazepoxide	İD	Aynı	Aynı	50	Hayır(H)
Chloroquine ¹	İD	Aynı	Aynı ²	50 ³	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: ¹ Malaryal infeksiyonlarındaki dozlar, ² 150 mg/gün, ³ Uzun süreli tedavi gerekirse doz 50-100 mg/gün</i>					
Chlorothiazide	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise kaçın, etkisizdir</i>					
Chlorpheniramine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
Chlorpromazine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Chlorpropamide	İD	50	Kaçın	Kaçın	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Su atılımını azaltır</i>					
Chlorthalidone	DA	24	24	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, < 30 ml/dakika ise kaçın, etkisizdir</i>					
Cholestyramine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperkloremik MA</i>					
Chondroitin ve glucosamine	İD	DK	DK	DK	
Chromium	İD	DK	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve bobrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Cifenline succinate	İD,DA	Aynı	Aynı	66	Hayır(H,P)
(daha önce cibenzoline)		12	12	24	
Cicloprolol	İD	Aynı	50-100	50	?
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Cidofovir	İD	BiYok	BiYok	BiYok	?
		50-100	Kaçın	Kaçın	
Cilastatin	İD	Aynı	50	Kaçın	?
Cilazapril	İD,DA	75	50	10-25	Hayır(H,P)
		24	24-48	72	
<i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i>					
Cimetidine	İD	100	50	25	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Serum kreatinin düzeyini artırabilir, ABY bildirilmiş</i>					
Cinoxacin	İD	Aynı	50	Kaçın	?
Ciprofloxacin	İD	Aynı	50-75	50	
<i>Diyaliz hastası- H:250 mg q12h (iv ise 200 mg), SAPD:250 mg q8h (iv ise 200 mg)</i>					
Cisapride	İD	Aynı	Aynı	50	Hayır(H)
Cisplatin	İD	Aynı	75	50	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, hipomagnezemi</i>					
Citalopram	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 20 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 20 ml/dakika ise dikkat</i>					
Cladribine	İD	BiYok	BiYok	BiYok	?
Clarithromycin	İD	Aynı	75	50-75	Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Clavulanic acid	İD	Aynı	Aynı	50-75	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Clavulanic acid birlikte kullandığı amoxicillin, ampicillin, cefoperazone ve ticarcillinin farmakokinetiklerine uygun olarak kullanılabilir.</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Clentiazem	İD	Aynı	Aynı	50-100	Hayır
Clindamycin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Clofazamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Clofibrate	DA	6-12	12-18	Kaçın	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: Su atılımını azaltır</i>					
Clodronate	İD	Aynı	25-50	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Hiperkloremik MA</i>					
Clofazamine		BiYok	BiYok	BiYok	
		Aynı	Aynı	Aynı	
Clonazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Clonidine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Clopidogrel	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Clorazepate	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Cloxacillin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
Clozapine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Codeine	İD	Aynı	75	50	?
Colestipol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperkloremik MA</i>					
Colchicine	İD	Aynı	50-100	25	Hayır(H)
Cortisone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>					
Cromolyn	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Cyclacillin	DA	6	6-12	12-24	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
Cyclophosphamide	İD	Aynı	Aynı	75	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Hemorajik sistit, uygunsuz ADH salınımı</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: 1/2 Doz</i>					
Cycloserine	DA	12	12-24	24	Hayır(H,P)
Cyclosporine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
Cytarabine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Dacarbazine	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Dalteparin	İD	Aynı	Aynı(DK)DK		
Dapsone	DA	BiYok	BiYok	BiYok	?
Darifenacin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Daunorubicin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Deferoxamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Delavirdine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Demeclocycline	DA	12	24	48	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, asidozu kolaylaştırır, hiperfosfatemi, azotemi</i>					
Desipramine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Desloratidine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise 5 mg q48h</i>					
Dexamethasone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>					
Dexmedetomide	İD	Aynı	UB	Dikkat	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise doz azalt</i>					
Dexrazoxan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Dextromethorphan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Dextrothyroxine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: DOZ klinik cevaba göre ayarlanır</i>					
Diazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Diazoxide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Su ve tuz tutulumu</i>					
Diclofenac	İD	50-100	25-50	25	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Dicloxacillin	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
2'3'-Dideoxycytidine (ddC)	İD	Aynı	50-75	25-50	?
Didanosine(ddI)	İD,DA	Aynı	Aynı	50	Evet(H)
		q12h	q24h	q24h	
<i>Uyarı/yan etki: Hiperürisemi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Diffunisal	İD	Aynı	50	50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Digitoxin	İD	Aynı	Aynı	50-75	Hayır(H,P)
Digoxin	İD,DA	Aynı	25-75	10-25	Hayır(H,P)
		24	36	48	
<i>Uyarı/yan etki: Yükleme dozu SDBY'nde % 50 azaltılır. SDBY'nde serum düzeyi en iyi ilaç alındıktan 12 saat sonra belirlenir.</i>					
Digoxin Immune Fab	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Dihydroergotamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Dilevalol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Diltiazem	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Dimercaprol	İD	UB	DK	DK	
<i>Uyarı: GFD 50-90 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Diphenhydramine	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Diphenoxiale	İD	Aynı	50-100	Kaçın	?
Dipyridamol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Dirithromycin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Disopyramide	DA	8	12-24	24-48	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Dobutamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Dofetilide	İD	UB	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 60 ml/dakika ise 500 mcg q12h, 40-60 ml/dakika ise 250 mcg q12h, 20-39 ml/dakika ise 125 mcg q12h, < 20 ml/dakika ise kontrendike</i>					
Donepezil	İD	Aynı	Aynı	DK	
Dorzolamid	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Doxacurium	İD	Aynı	50	50	?
Doxazosin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Doxepin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Doxorubicin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: ABY, NS</i>					
Doxycycline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Asidozu kolaylaştırabilir, hiperfosfatemi, azotemi</i>					
Droperidol	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Duloxetine	İD	Aynı	UB	Kaçın	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise kaçın</i>					
Dyphylline	İD	75	50	25	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: 1/3 Doz</i>					
Echinacea	İD	DK	DK	DK	
Efavirenz	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Eflornithine	İD		UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Emtricitabine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD 30-49 ml/dakika ise q48h, 15-29 ml/dakika ise q72h, < 15 ml/dakika ise q96h, hemodiyaliz hastası q96h</i>					
Enalapril	İD	100	75-100	50	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: % 20-25</i>					
Encainide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Enflurane	İD	K	K	K	
Enfuvirtide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Enoxacin	DA	Aynı	12-24	24	Hayır(P)
Enoxaparin	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise doz % 25 azaltılır</i>					
Enprostil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Epirubicin	İD	Aynı	Aynı	DK, düşük doz	Hayır(H)
Eplerenone	İD	Aynı	K	K	
<i>Uyarı: GFD > 50 ml/dakika ise hiperpotasemi riski</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Eprosartan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
<i>Uyarı: Hastayı dikkatli izle, orta-ağır böbrek yetmezliği 600 mg/gün</i>					
Eptifibatide	İD	Aynı	Aynı	DK	
Erbastine	İD	Aynı	50	50	?
Ergotamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Ertapenem sodium	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise doz % 50 azaltılır</i>					
Erythromycin	İD	Aynı	Aynı	50-75	Hayır(H,P)
Esmolol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Esomeprazol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Estazolam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Estramustin	İD	Aynı	DK	DK	
Etanercept	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Ethacrynic acid	DA	8-12	8-12	Kaçın	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, natriürez, hipovolemi</i>					
Ethambutol	DA	24	24-36	48	Evet(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperürisemi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
<i>Hemodiyaliz hastasında alternatif olarak haftada 3 kez hemodiyalizden 4-6 saat önce 25 mg/kg kullanılabilir (tercih edilir).</i>					
Ethanol % 5 veya % 10	İD	DK	DK	DK	
Ethchorvynol	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	
Ethionamide	İD	Aynı	Aynı	50	Hayır(H,P)
Ethosuximide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Etidronate	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Serum kreatinin düzeyinde yükselmeye yol açabilir</i>					
Etodolac	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Etomidate	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Etoposide	İD	Aynı	75	50	Hayır(H)
Ezetimibe	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Famciclovir	İD	Aynı	q12-48h	50 q48h	Evet (H)
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra</i>					
Famotidine	İD	50	25	10	Hayır(H,P)
Fazadinium	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Felodipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Fenofibrate	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD < 50 ml/dakika ise başlangıç dozu 67 mg/gün</i>					
Fenoprofen	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Fentanyl (nöromusküler ajan)	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Fentanyl (anestezi indüksiyonu)	İD	Aynı	75	50	
Fexofenadine	DA	Aynı	24	24(DK)	?
Filgrastim	İD	Aynı	Aynı	Aynı	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Finasteride	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır
Flecainide	İD	Aynı	Aynı	50-75	Hayır(H,P)
Fleroxacin	İD	Aynı	50-75	50	
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 400 mg, SAPD:400 mg/gün</i>					
Floxuridine	İD	Aynı	Aynı	DK	
Fluconazole	İD	Aynı	50	50	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: SAPD hastaları 50-100 mg/gün almali</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 200 mg, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Flucytosine	DA	12	16	24	Evet(H,P)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD:0.5-1 gr/gün</i>					
Fludarabine	İD	Aynı	75	50	?
Flumazenil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Flunarizine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Fluoxetine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
5-Fluorouracil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: 1/2 Doz ver</i>					
Flurazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Flurbiprofen	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Flutamide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Fluvastatin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Fluvoxamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Fomepizole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet (H)
Fosamprenavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Foscarnet	İD	28mg/kg	15mg/kg	6 mg/kg	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Fosinopril	İD	Aynı	Aynı	75-100	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i>					
Fosphenytoin	İD	Aynı	Aynı	UB	
<i>Uyarı: Dikkat, GFD < 10 ml/dakika ise serbest phenytoin düzeyini takip et</i>					
Furosemide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nadiren İN, natriürez, hipovolemi, böbrek yetmezliğinde yüksek dozda etkili</i>					
Gabapentin	İD,DA	Aynı	75-100	75	Evet(H)
			Aynı	12-24	48
<i>Diyaliz hastası- H: Yükleme dozu 300 mg, daha sonra hemodiyalizden sonra 200-300 mg, SAPD: 300 mg q48h</i>					
Galantamine	İD	Aynı	50	Önerilmez	
Gallamine	İD	75	Kaçın	Kaçın	
Ganciclovir	DA	12	24-48	48-96	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Ganciclovir oral	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Gatifloxacin	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD > 40 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 40 ml/dakika ise doz 200 mg/gün</i>					
Gd-DTPA (gadopentetate dimeglumine)	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Gefitinib	İD	Aynı	Aynı	Aynı	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Gemcitabine	İD	Aynı	Aynı	DK	
Gemfibrozil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Gemifloxacin	İD	Aynı	UB	UB	Hayır(H,P)
<i>Uyarı: GFD < 40 ml/dakika ise 160 mg q24h</i>					
Gentamicin	İD,DA	60-90	30-70	20-30	Evet(H,P)
		8-12	12	24-48	
	veya DA	12-24	24-48	48-72	
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD: 3-4 mg/L/gün</i>					
Gliclazide	İD	50-100	Kaçın	Kaçın	?
Glimepiride	İD	Aynı	50-100	50-100	
Glipizide	İD	Aynı	50	50	?
Glutethimide	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	Hayır(H,P)
Glyburide	İD	BiYok	Kaçın	Kaçın	Hayır(H,P)
Gold sodium thiomalate	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, proteiniüri, membranöz glomerülonefrit</i>					
Goserelin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Granisetron	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır
Grepafloxacin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Griseofulvin	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Guaifenesin	İD	Aynı	Aynı	UB	
<i>Uyarı: GFD > 10 ml/dakika ise bilgi yok, doz ayarlaması gerekebilir</i>					
Guanabenz	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Guanadrel	DA	12	12-24	24-48	?
Guanethidine	DA	24	24	24-36	?
Guanfacine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Haloperidol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Heparin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Hetastarch	İD	Aynı	DK	Önerilmez	
Hexobarbital	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Hydralazine	DA	8	8	8-16	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Lupus nefritini indükleyebilir</i>					
Hydrochlorothiazide	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise kaçın, etkisizdir</i>					
Hydrocodone with APAP	DA	Aynı	6	8	
Hydrocortisone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>					
Hydromorphone	İD	Aynı	75	50	
<i>Uyarı: DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Hydroxyurea	İD	Aynı	50	20	?
Hydroxyzine	İD	Aynı	50	50	?
Hyoscyamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Ibandronate	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise kullanma</i>					
Ibuprofen	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Idarubicin	İD	BiYok	BiYok	BiYok	?

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Ifosfamide	İD	Aynı	Aynı	75	?
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, hemorajik sistit, Fanconi sendromu</i>					
Iloprost	İD	Aynı	Aynı	50	?
Imipenem	İD	100	50	25	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Imipramine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Immune globulin IV	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: Doz ve hız azaltılmalıdır</i>					
Inamrinone	İD	Aynı	Aynı	50-75	?
Indapamide	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, < 30 ml/dakika ise kaçın, etkisizdir</i>					
Indinavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
<i>Uyarı/yan etki: Nefrolitiazis yapabilir, hidrasyon gerekebilir</i>					
Indobufen	İD	Aynı	50	25	?
Indomethacin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Insulin	İD	Aynı	75	50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İnsulinin metabolizması yavaşlamıştır, insülin ihtiyacı ortadan kalkabilir</i>					
Insulin (lispro)	İD	Aynı	75	50	Hayır(H,P)
Interferon alfa-2a	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Interferon alfa-2b	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Interferon Alfa-2b İD	Aynı	DK	DK		
Interferon Alfa-n1 İD	Aynı	Aynı	BiYok		
Interferon Alfacon-1	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Interferon Beta 1A	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Interferon Beta 1B	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Interferon Gamma-1B	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Interleukin-2	İD	Aynı	25-50	Kaçın	
<i>Uyarı/yan etki: Oligürik ABY. Fraksiyone Na atılımı azalır</i>					
Iodinated Glycerol	İD	Aynı	Aynı	DK	
Ipratropium	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Irbesartan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Isepamicin	DA	Aynı	12-24	24-48	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
Iso-carboxazid	İD	DK	DK	K	
Isoniazid	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H,P)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Isosorbide dinitrate	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: 10-20 mg</i>					
Isoxicam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Isradipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Itraconazole	İD	Aynı	Aynı	50	
<i>Diyaliz hastası- H: 100 mg q12-24h, SAPD: 100 mg q12-24h</i>					
Ivermectin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Kanamycin	İD,DA	60-90	30-70	20-30	Evet(H,P)
		8-12	12-18	24-48	
	veya DA	12-24	24-48	48-72	
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD: 15-20 mg/L/gün</i>					
Ketamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Ketanserin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Ketoconazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Ketoprofen	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hipertasemi, Na birikimi</i>					
Ketorolac	İD	Aynı	50	25-50	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hipertasemi, Na birikimi, SDBY'nde akut işitme kaybı</i>					
Labetolol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hipertasemiye neden olabilir</i>					
Lacidipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Lamivudine	İD,DA	100	50-150 mg q24h	25-50 mg q24h	
<i>Uyarı/yan etki: GFD 10-50 ml/dakika ise başlangıç dozu tam, < 10 ise başlangıç dozu 50 mg</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra</i>					
Lamotrigine	İD	Aynı	Aynı(DK)	Aynı(DK)	?
Lansoprazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Latanoprost	İD	Aynı	Aynı	DK	
Leflunomide	İD	Kaçın	Kaçın	Kaçın	
Letrozole	İD	Aynı	Aynı	BiYok	
Levetiracetam	İD	UB	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 80 ml/dakika ise aynı, 50-80 ml/dakika ise 500-1000 mg q12h, 30-49 ml/dakika ise 250-750 mg q12h, < 30 ml/dakika ise 250-500 mg q12h</i>					
Levodopa	İD	Aynı	50-100	50-100	?
Levofloxacin	İD	Aynı	50	25-50	
Lidocaine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Lincomycin	DA	6	6-12	12-24	Hayır(H,P)
Linezolid	DA	12	12	12	
Lisinopril	İD	100	50-75	25-50	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: Hipertasemi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: %20</i>					
Lispro insulin	İD	Aynı	75	50	Hayır(H,P)
Lithium carbonate	İD	Aynı	50-75	25-50	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: NDI, NS, RTA, kronik interstisiyel fibrozis</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra</i>					
Lomefloxacin	İD	Aynı	50-100	50	Hayır(H,P)
<i>Diyaliz hastası- H ve SAPD: GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Lopinavir/ritonavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Loracarbef	DA	12	12-24	3-5gün	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Loratadine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Lorazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Lorcainide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Losartan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Lovastatin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Loxapine	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Low-molecular weight heparin	İD	Aynı	Aynı	50	?
Magnesium salisylate	İD	UB	DK	DK	
<i>Uyarı: GFD 50-90 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Magnesium salts	İD	UB	DK	DK	
<i>Uyarı: GFD 50-90 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Maprotiline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Mebendazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Meclofenamate	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Meclofenamic acid	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Mefenamic acid	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Mefloquine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
			BiYok	BiYok	
Melphalan	İD	Aynı	75	50	?
Meloxicam	İD	Aynı	UB	Önerilmez	
<i>Uyarı: GFD > 15 ml/dakika ise aynı</i>					
Meperidine	İD	Aynı	75	50	Hayır(H)
Meprobamate	DA	6	9-12	12-18	Hayır(H)
Mercaptopurine	İD	Aynı	UB		
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Meropenem	İD,DA	500 mg 6	250-500mg 12	250-500mg 24	Evet(H),Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Mesalamine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Metaproterenol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Metaxalone	İD	Aynı	K	K	
Metformin	İD	50	25	Kaçın	
Methadone	İD	Aynı	Aynı	50-75	Hayır(H,P)
Methaqualone	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	Hayır(H)
Methenamine hippurate	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	
Methenamine mandelate	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	?
Methicillin	DA	4	4-8	8-12	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
Methimazole	İD	100	75	50	?

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Methocarbamol <i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Methotrexate <i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, idrarın alkaleleştirilmesi ve diürez önerilir Diyaliz hastası- H: 1/2 Doz ver</i>	İD	Aynı	50	Kaçın	Hayır(P), Evet(H)
Methyldopa <i>Uyarı/yan etki: Serum kreatinin ölçümünde yanılığa neden olabilir Diyaliz hastası- H: 250 mg</i>	DA	8	8-12	12-24	Hayır(P)
Methylene blue <i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>	İD	Aynı	UB		
Methylergonovine	İD	100	Dikkat		
Methylprednisolone <i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
Methysergide	İD	K	K	K	
Metoclopramide	İD	Aynı	75	50	Hayır(H)
Metocurine	İD	75	50	50	?
Metolazone <i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, hiperkloremik MA</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Metoprolol <i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir Diyaliz hastası- H: 50 mg</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(P)
Metronidazole <i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz.</i>	İD	Aynı	Aynı	50	Evet(H), Hayır(P)
Mexiletine	İD	Aynı	Aynı	50-75	Hayır(H,P)
Mezlocillin <i>Uyarı/yan etki: İN, 1.9 mEq/gr Na içerir</i>	DA	4-6	6-8	8	Evet(H,P)
Miconazole <i>Uyarı/yan etki: Hiponatremi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Midazolam	İD	Aynı	Aynı	50	?
Midodrine <i>Diyaliz hastası- H: 5 mg q8h</i>		5-10 mg q8h	5-10 mg q8h	BiYok	
Miglitol <i>Uyarı: GFD > 60 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, 25-60 ml/dakika ise kliniğe göre karar ver. < 24 ml/dakika önerilmez</i>	İD	UB	UB	UB	
Miglustat <i>Uyarı: GFD 50-75 ml/dakika ise 100 mg q12h, 30-50 ml/dakika ise 100 mg q24h, < 30 ml/dakika ise kaçın</i>	İD	UB	UB	UB	
Milrinone	İD	Aynı	Aynı	50-75	?
Minocycline <i>Uyarı/yan etki: İN, hiperfosfatem, azotemi, asidozu kolaylaştırabilir</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Minoxidil <i>Uyarı/yan etki: Su ve tuz tutulumu</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Miocamycin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Mirtazapine	İD	Aynı	UB	50	
<i>Uyarı: GFD > 40 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, 11-39 ml/dakika ise dozun % 70'i</i>					
Misoprostol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Mithramycin	İD	Aynı	75	50	?
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksisite, ABY, hipokalsemi, hipopotasemi, hipofosfatemi</i>					
Mitomycin	İD	Aynı	Aynı	75	?
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksisite, hemolitik üremik sendrom</i>					
Mitoxantrone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Mivacurium	İD	Aynı	50	50	?
Modafinil	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD 20-50 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 20 ml/dakika ise dikkat</i>					
Moexipril	İD	Aynı	UB	50	
<i>Uyarı: GFD 40-50 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 40 ml/dakika ise dozun yarısı</i>					
Montelukast	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Moricizine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Morphine	İD	Aynı	75	50	Hayır(H)
Moxalactam	DA	8-12	12-24	24-48	
<i>Uyarı/yan etki: İN, 3.8 mEq/gr Na içerir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Moxifloxacin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Moxonidine	İD	Aynı	50-66	Kaçın	Hayır(H)
Mupirocin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Mycophenolate	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD < 25 ml/dakika doz 1 g q12h geçmemeli</i>					
Nabumetone	İD	Aynı	50-100	50-100	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Nadolol	İD	Aynı	50	25	Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: 40 mg</i>					
Nadroparin	İD	Aynı	50-100	25-50	Evet(H)
Nafcillin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
Nalidixic acid	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	?
Nalmefene	İD	Aynı	Aynı	Aynı(DK)	
Naloxone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Naltrexone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Naproxen	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Naratriptan	İD	Aynı	UB	K	
<i>Uyarı: GFD > 40 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, 15-39 ml/dakika ise dozun yarısı</i>					
Natalizumab	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Nefazodone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Nelfinavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Neomycin	İD	Aynı	UB		
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Neostigmin	İD	Aynı	50	25	?
Netilmicin	İD,DA	50-90	20-60	10-20	Evet(H,P)
		8-12	12	24-48	
	veya DA	12-24	24-48	48-72	
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD: 3-4 mg/Lgün</i>					
Neviparine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Nicardipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Nicorandil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Nicotinic acid	İD	Aynı	50	25	?
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde yan etki sıktır</i>					
Nifedipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Nimodipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Nisoldipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Nitrazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Nitrendipine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Nitrofurantoin	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	?
Nitroglycerin	DA	Aynı	Aynı	Aynı	?
Nitroprusside	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Nitrosoureas	İD	Aynı	75	25-50	Hayır(H)
Nizatidine	İD	75	50	25	?
Nomifencine	İD	100	50	Kaçın	Hayır(H)
Norfloxacin	DA	Aynı	12-24	24	Hayır(H,P)
Nortriptyline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Nystatin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Octreotide	İD	Aynı	Aynı	50-75	?
Ofloxacin	İD,DA	Aynı	200-400mg	200mg	Hayır(H)
			q24h	q24h	
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 100-200 mg, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Olanzapine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Olmesartan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Omeprazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Ondansetron	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Ornidazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H), Hayır(P)
Orphenadrine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Oseltamivir	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise dozun yarısı</i>					
Ouabain	DA	12-24	24-36	36-48	Hayır(H,P)
Oxacillin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
Oxaproxin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Oxatomide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Oxazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Oxcarbapazine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Oxybutynin	İD	Aynı	DK	DK	
Oxycodone	DA	4-6	6-8	UB	
<i>Uyarı: GFD < 10 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Oxytetracycline	-	Kaçın	Kaçın	Kaçın	-
<i>Uyarı/yan etki: Asidozu kolaylaştırabilir, hiperfosfatemi, azotemi</i>					
Paclitaxel	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Palivizumab	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Palonosetron	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Pamidronate	İD	Aynı	50-100	Kaçın	?
Pancuronium	İD	Aynı	50	Kaçın	?
Pantoprazol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Paracetaminophen	DA	4	6	8	
Paroxetine	İD	Aynı	50-75	50	?
PAS	DA	Aynı	50-75	50	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Na yüklenmesi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Pefloxacin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Pegaptanib	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Peginterferon Alfa-2a	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Peginterferon Alfa-2b	İD	Aynı	DK	DK	
Pemoline	İD	Aynı	Aynı	UB	
<i>Uyarı: GFD < 10 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Penbutolol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Penicillamine	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: İN, Proteinüri, NS, Hızla ilerleyen glomerülonefrit</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: 1/3 Doz</i>					
Penicillin G	İD	Aynı	75	20-50	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: İN, 1.7 mEq/milyon Ü potasyum içerir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Penicillin VK	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Pentamidine	DA	24	24	24-36	Hayır(H,P)
Pentazocine	İD	Aynı	75	50	Hayır(P)
Pentobarbital	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Pentopril	İD	Aynı	50-75	50	?
Pentostatin	İD	Aynı	25-100	Kaçın	
Pentoxifylline	DA	8-12	12-24	24	?
Perindopril	İD	Aynı	75	50	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: % 25-50</i>					
Phenelzine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Phenobarbital <i>Uyarı/yan etki: Hemodiyaliz doz diyaliz sonrası, diyaliz hastası yarım doz</i>	DA	Aynı	Aynı	12-16	
Phenylbutazone <i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Phenylpropanolamine <i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise dozun yarısı</i>	İD	Aynı	UB	DK	
Phenytoin <i>Uyarı/yan etki: İN</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Pindolol <i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Pioglitazon	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Pipecuronium	İD	100	50	25	?
Piperacillin <i>Uyarı/yan etki: İN, 1.9 mEq/gr Na içerir</i>	DA	4-6	6-8	8	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Piperacillin-tazobactam	İD	100	75-100	50	
Piretanide <i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Piroxicam <i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Plicamycin <i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, ABY, hipokalsemi, hipopotasemi, hipofosfatem</i>	İD	Aynı	75	50	?
Polymyxin B <i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>	İD	75-100	50-75	25-30	Hayır(H,P)
Potassium iodide <i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>	İD	Aynı	UB	DK	
Potassium salts <i>Uyarı: GFD 50-90 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>	İD	UB	DK	DK	
Pralidoxime <i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>	İD	Aynı	UB		
Pramipexole <i>Uyarı: GFD 35-59 ml/dakika ise 0.125 mg q12h başlanır, maksimum 1.5 mg q12h, 15-34 ml/dakika ise 0.125 mg q24h başlanır, maksimum 1.5 mg q24h, < 15 ml/dakika ise bilgi yok</i>	İD	UB	UB	UB	
Pravastatin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Prazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Praziquantel	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Prazosin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Prednisolone <i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
Prednisone <i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
Primaquine phosphate	İD	BiYok	BiYok	BiYok	
		Aynı	Aynı	Aynı	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Primidone <i>Diyaliz hastası- H:1/3 Doz</i>	DA	8	8-12	12-24	
Probenecid <i>Uyarı/yan etki: GFD azalınca etkisizdir</i>	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	?
Probucol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Procainamide <i>Diyaliz hastası- H:200 mg</i>	DA	4	6-12	8-24	Hayır(P)
Procarbazine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Prochlorperazine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Promethazine <i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Propafenone	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Propofol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Propoxyphene	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	Hayır(H,P)
Propranolol <i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Propylthiouracil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Protriptyline <i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Pseudoephedrine <i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez. < 30 ml/dakika ise dozun yarısı</i>	İD	Aynı	UB	Önerilmez	
Pyrazinamide <i>Uyarı/yan etki: Hiperürisemi, Hemodiyaliz hastasında alternatif olarak haftada 3 kez hemodiyalizden sonra 25-30 mg/kg kullanılabilir (tercih edilir).</i>	İD	Aynı	Aynı	50-100	Evet(H)
Pyridostigmine	İD	50	35	20	?
Pyrimethamine <i>Uyarı/yan etki: Kreatininin renal atılımını azaltır</i>	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Quazepam <i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>	İD	Aynı	UB		
Quinapril <i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i> <i>Diyaliz hastası- H:%25</i>	İD	Aynı	75-100	75	Hayır(P)
Quinidine <i>Diyaliz hastası- H:100-200 mg</i>	DA	Aynı	Aynı	75	Evet(P)
Quinine <i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>	DA	8	8-12	24	Evet(H),Hayır(P)
Rabeprazol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Ramipril <i>Uyarı/yan etki: Hiperpotasemi</i> <i>Diyaliz hastası- H:%20</i>	İD	100	50-75	25-50	Hayır(P)
Ranitidine <i>Diyaliz hastası- H:1/2 Doz</i>	İD	75	50	25	Evet(H)
Rapacuronium	İD	Aynı	DK	DK	
Reboxetine <i>Uyarı: GFD < 50 ml/dakika ise 2 mg q12h, maksimum 6 mg/gün</i>	İD	Aynı	UB	UB	

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Recombinant human erythropoietin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır
Remoxipride	İD	Aynı	Aynı	50-75	?
Repaglinid	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Reserpine	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	Hayır(H,P)
Respiratory syncytial virus immune globuline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Rh0(D) immune globuline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Ribavirin	İD	Aynı	Aynı	50	
<i>Diyaliz hastası- H: Doz diyalizden sonra, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Rifabutin		Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Rifampin	DA	Aynı	50-100	50-100	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: ABY, potasyum kaybı, tübüler hasar</i>					
<i>Diyaliz hastası- SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Riluzole	İD	Aynı	UB		
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Rimantadine	İD,DA	100	50-100	50	
		Aynı	12-24	24	
Risedronate	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise kaçın</i>					
Risperidone	İB	UB	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD < 30 ml/dakika ise doz 0.5 mg q12h, böbrek yetmezliğinde yavaşça titre et</i>					
Ritonavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Rituximab	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Rivastigmine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: Dikkat, titre et</i>					
Rofecoxib	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	
Roksitromisin	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Ropinirole	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez</i>					
Rosiglitazone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Rosuvastatin	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD < 30 ml/dakika ise başlangıç dozu 5 mg q24h, maksimum 10 mg q24h, hemodiyaliz hastası bilgi yok</i>					
Roxatidine	İD	50-100	50	25	?
Salsalate	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: 500 mg</i>					
Samarium-153 lexidronam	İD	Aynı	Aynı	BiYok	
Saquinavir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Sargramostim	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
<i>Uyarı: Serum kreatinin düzeyinde yükselmeye neden olabilir</i>					
Secobarbital	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Selenium	İD	Aynı	Önerilmez	Önerilmez	
Semustine	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	?
(Methyl-CCNU)					
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizde kayıp
		>50	10-50	<10	
Seobarbital	İD	Aynı	50	50	
Sertraline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Sevoflurane	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Sibutramine	İD	Aynı	Önerilmez	Önerilmez	
Sildenafil citrate	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise 25 mg</i>					
Silver sulfadiazine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD 10-50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır. GFD < 10 ml/dakika ise birikim olabilir</i>					
Simvastatin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Sisomicin	DA	8-12	12	24-48	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
Sodium fluoride	İD	Aynı	DK	DK	
Sodium lactate	İD	Aynı	Aynı	DK	
Sotalol	İD	Aynı	30	15-30	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H:80 mg</i>					
Sparfloxacin	İD,DA	Aynı	50-75	50 q48h	?
Spectinomycin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Spirolactone	DA	6-12	12-24	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, hiperpotasemi, hiperkloremik MA</i>					
Stavudine(d4t)	İD,DA	Aynı	50 12-24	50 24	
<i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra</i>					
Streptokinase	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Streptomycin	DA	24	24-72	72-96	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
<i>Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si. SAPD:20-40 mg/L/gün</i>					
Streptozocin	İD	Aynı	75	50	?
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik, proteintüri, hipofosfatemi, RTA</i>					
Succimer	İD	Aynı	DK	DK	
Succinylcholine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Sucralfate	İD	50-100	Kaçın	Kaçın	
<i>Uyarı/yan etki: Al içerir</i>					
Sufentanil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Sulbactam	DA	6-8	12-24	24-48	
<i>Uyarı/yan etki: Sulbactam birlikte kullanıldığı amoxicillin, ampicillin, cefoperazone ve ticarcillinin farmakokinetiklerine uygun olarak kullanılabilir.</i>					
<i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:0.75-1.5 gr/gün</i>					
Sulfadiazine	İD,DA	Aynı	25-50 8-24	Kaçın 48-72, Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Alkali diürez önerilir</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Sulfamethoxazole	DA	12	18	24	
<i>Uyarı/yan etki: İdrar yolu infeksiyonunda normal dozda</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 1 gr, SAPD: 1 gr/gün</i>					
Sulfasalazine	İD	DK	DK	Kullanma	
Sulfinpyrazone	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: ABY, düşük GFD ürikazürük etki</i>					
Sulfisoxazole	DA	6	8-12	18-24	
<i>Uyarı/yan etki: İYE tedavisinde olağan doz aralığına gerek vardır</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 2 gr, SAPD: 3 gr/gün</i>					
Sulindac	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Sulotroban	İD	50	30	10	?
Sumatriptan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Tacrolimus	İD	Aynı	50	DK	
Tamoxifen	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Tamsulosin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Tazobactam	İD	100	75	50	Evet(H),Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra normal dozun 1/3'ü, SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Teicoplanin	DA	24	48	72	Hayır(H,P)
<i>Diyaliz hastası- H ve SAPD: GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Temafloxacin	İD,DA	Aynı	400	400	Hayır(H)
<i>mg/gün mg/gün</i>					
<i>Uyarı/yan etki: Kreatinin klirensi > 40 ml/dak ise 800 mg yükleme dozu ver</i>					
Temazepam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Temazolomide	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD < 36 ml/dakika ise dikkat</i>					
Temocillin	DA	12-24	24-36	48	Evet(H), Hayır(P)
<i>Uyarı/yan etki: İN</i>					
Teniposide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Tenoxicam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Teofovir disoproxil fumarate	İD	Aynı	Kaçın	Kaçın	
Terazosin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Terbinafine	İD	DK	K	K	
Terbutaline	İD	Aynı	50	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Doz değişikliği intravenöz kullanım içindir, oral doz aynıdır</i>					
Terfenadine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Teriparatide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Terodiline	İD	Aynı	Aynı	50	?
Tetracycline	DA	8-12	12-24	Kaçın	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Asidozu kolaylaştırabilir, hiperfosfatemî, azotemi</i>					
Theophylline	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H: 1/2 Doz</i>					
Thiabendazole	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Kristallüri</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Thiamphenicol	İD	50	30-50	10-30	?
Thiazides	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, hiperürisemi, < 30 ml/dakika ise kaçın, etkisizdir</i>					
Thioguanine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD < 50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
Thiopental	İD	Aynı	Aynı	75	?
Thiotepa	İD	UB	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD 50-90 ml/dakika ise düşük dozda ve böbrek işlevleri izlenerek verilmeli, GFD < 50 ml/dakika ise, DOZ klinik cevap ve böbrek bozukluğunun derecesine göre ayarlanır</i>					
L-thyroxine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Ticarcillin	İD,DA	1-2g q4h	1-2g q8h	1-2g q12h	Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: İN, 5.2 mEq/gr Na içerir, asidoz (yüksek dozda), hipokalemik alkaloz</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra 3 gr, SAPD, GFD < 10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Ticarcillin/clavulanate	İD	100	75	50	
Ticlopidine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Tiludronate	İD	Aynı	UB	Önerilmez	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise önerilmez</i>					
Timolol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: SDBY'nde hiperpotasemiye neden olabilir</i>					
Tinidazole	DA	Aynı	Aynı	Aynı	Evet(H)
Tinzaparin	İD	Aynı	Aynı(DK)	DK	
Tizanidine	İD	Aynı	UB	DK	
<i>Uyarı: GFD < 25 ml/dakika ise dikkatli kullan</i>					
Tobramycin	İD	60-90	30-70	20-30	Evet(H,P)
	DA	8-12	12	24-48	
	veya DA	12-24	24-48	48-72	
<i>Uyarı/yan etki: Nefrotoksik</i>					
<i>Diyaliz hastası- H: Diyalizden sonra normal dozun 1/2'si, SAPD: 3-4 mg/L/gün</i>					
Tocainide	İD	Aynı	Aynı	50	Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: 200 mg</i>					
Tolazamide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Diüretik etkisi var</i>					
Tolbutamide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Su atılımını azaltır</i>					
Tolcapone	İD	Aynı	UB	KK	
<i>Uyarı: GFD > 25 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez</i>					
Tolmetin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: PG inhibisyonu, NS, İN, hiperpotasemi, Na birikimi</i>					
Tolterodine	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 25 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 25 ml/dakika ise dozun yarısı</i>					
Topiramate	İD	UB	UB	UB	?
<i>Uyarı: GFD > 70 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 70 ml/dakika ise dozun yarısı, < 10 ml/dakika ise dozun % 25'ten daha azı ve titre et</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Topotecan	İD	Aynı	UB	UB	?
<i>Uyarı: GFD > 40 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, 20-39 ml/dakika ise dozun yarısı, < 20 ml/dakika ise önerilmez</i>					
Torasemide	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
<i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, böbrek yetmezliğinde yüksek dozda etkili</i>					
Toremifene	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Tramadol	DA	Aynı	6-12	12	?
Trandolapril	İD	Aynı	UB	UB	
<i>Uyarı: GFD > 30 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, < 30 ml/dakika ise dozun yarısı</i>					
Tranexamic acid	İD	50	25	10	?
Tranylcypromine	İD	Aynı	Önerilmez	Önerilmez	
Travoprost	İD	Aynı	Aynı	Aynı(DK)	
Trazodone	İD	Aynı	BiYok	BiYok	?
Triamcinolone	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: Na birikimi, azotemi</i>					
Triamterene	DA	12	12	Kaçın	?
<i>Uyarı/yan etki: Natriürez, hipovolemi, hiperpotasemi, ürolitiyazis, ABY</i>					
Triazolam	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Trihexyphenidyl	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarı/yan etki: İdrar retansiyonu</i>					
Trimaprimine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Trimethadione	DA	8	8-12	12-24	?
<i>Uyarı/yan etki: NS</i>					
Trimethoprim-sulfamethoxazole	DA	12	18	24	Hayır(P), Evet(H)
<i>Uyarı/yan etki: İYE tedavisinde olağan doza gerek vardır, serum kreatinin düzeyinde yükselmeye neden olabilir, ABY neden olabilir</i>					
<i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra. SAPD:q24h (Trimethoprim için), H:Diyalizden sonra 1 gr. SAPD:1 gram/gün(Sulfamethoxazole için)</i>					
Trimetrexate	İD	Aynı	BiYok 50-100	BiYok Kaçın?	?
Triptorelin	İD	Aynı	Aynı	Aynı(DK)	
Tropisetron	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır
Trovafoxacin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Tubocurarine	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	?
Unoprostone	İD	Aynı	Aynı(DK)	DK	
Urapidil	İD	Aynı	Aynı	75	Hayır(H,P)
Urokinase	İD	BiYok	BiYok	BiYok	?
Ursodiol	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Valacyclovir	İD,DA	Aynı	Tam doz q12-24h	0.5 g q24h	Evet (H)
<i>Diyaliz hastası- H:Diyalizden sonra</i>					
Valgancyclovir	İD	UB	UB	Kullanma	
<i>Uyarı: GFD > 60 ml/dakika ise doz ayarlaması gerekmez, 40-59 ml/dakika ise dozun yarısı (450 mg/gün), 25-39 ml/dakika ise 450 mg q48h, 10-24 ml/dakika ise 450 mg/hafta < 20 ml/dakika ise önerilmez</i>					

İlaç	Yöntem	GFD (ml/dak)			Diyalizle kayıp
		>50	10-50	<10	
Valproic acid	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Valsartan	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Vancomycin	İD,DA	1g 12-24	1g 24-96	1g 4-7gün	Hayır(H,P)
<i>Uyarıyan etki: En iyi yöntem serum vancomycin düzeyi ile takip</i>					
<i>Diyaliz hastası- H ve SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Vancomycin oral	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Vecuronium	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Venlafaxine	İD	75	50	25-50	Hayır(H)
Verapamil	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Vidarabine	İD	Aynı	Aynı	75	Evet(H)
<i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra, SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Vigabatrin	İD	Aynı	50	25	?
Vinblastine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarıyan etki: Nefrotoksik, uygunsuz ADH salınımı</i>					
Vincristine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
<i>Uyarıyan etki: Nefrotoksik, uygunsuz ADH salınımı</i>					
Vinorelbine	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Voriconazole	İD	Aynı	Aynı	Kaçın	
Warfarin	İD	Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H,P)
Yohimbine	İD	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
Zafirlukast	İD	Aynı	Aynı	Aynı	?
Zalcitabine	DA	8	12	24	
<i>Diyaliz hastası- H:Doz diyalizden sonra</i>					
Zanamivir	İD	Aynı	Aynı	Aynı	
Zidovudine(AZT)	İD,DA	Aynı	Aynı	100mg, q8h	Evet(H),Hayır(P)
<i>Diyaliz hastası- H: ve SAPD:GFD <10 ml/dakika olan hastadaki doz</i>					
Zileuton		Aynı	Aynı	Aynı	Hayır(H)

KAYNAKLAR

- 1.Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, Swan SK, Bennett WM. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. 4. baskı, American College of Physicians, Philadelphia 1999.
- 2.Olyaei A, de Mattos AM, Bennett WM. Principles of Drug Dosing and Prescribing in Renal Failure. Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J (eds). Elsevier Limited, Spain 2003; 1189-1203.
- 3.Olyaei A, de Mattos AM, Bennett WM. Principles of Drug Usage in Dialysis Patients. Dialysis Therapy. Nissenson AR, Fine RN (eds). Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 2002: 435-442.
- 4.Aronoff GR, Brier ME. Use of Drugs in Renal Failure. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1583-1598.
- 5.<http://www.freewarepalm.com/medical/edrugsrenal.shtml>
- 6.Livornese LL, Benz RL, Ingeman MJ, Santoro J. Antibacterial agents in renal failure. Infectious Disease Clinics of North America. 1995; 9: 591-614.

7. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828 (abstract).
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
9. Akova M. Renal yetmezlik ve antibiotik kullanımı. Klinik uygulamada antibiotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. Akalın HE (ed). Feryal, Ankara 1994:338-348.
10. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA ve ark. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. 3. baskı, American College of Physicians, Philadelphia 1994.
11. Golper TA, Bennett WM. Use of drugs in renal failure. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Williams and Wilkins, Baltimore 1989:1447-1458.
12. Stanford JP, Gilbert DN, Sande MA. Guide to antimicrobial therapy. Dallas, 25. baskı, 1995:109-113.
13. Bennett WM, Swan SK. Drug therapy in renal disease. *American Scientific Medicine* 1995; 10 Neph X: A1-39.
14. Shuler C, Golper TA, Bennett WM. Prescribing Drugs in Renal Disease. *The Kidney*. Brenner BM (ed). WB Saunders Company, Philadelphia, 1996: 2653-2702.
15. Gambertoglio JG, Aweeka FT, Blythe WB. Use of drugs in patients with renal failure. *Diseases of the Kidney*. Schrier RW, Gottschalk CW (eds). Little, Brown and Company, Boston 1993: 3211-3268.
16. Hammond PGS, Forland SC, Cutler RE. Drugs and the kidney. *Current Nephrology* 1989; 12: 263-304.
17. <http://www.epocrates.com>
18. <http://www.uptodate.com>
19. <http://www.mdconsult.com>

KONU 29

NEFROLOJİ VE İNTERNET

Tekin AKPOLAT

Bu bölümde nefroloji ile ilgili en popüler ve yararlı web sayfaları özetlenmiştir.

<http://www.kidnev.org/>

Bu sayfa Ulusal Böbrek Vakfının (National Kidney Foundation) sayfasıdır. Ana sayfadan hasta-aile eğitimi, hekim bilgilendirilmesi ve Ulusal Böbrek Vakfı tarafından hazırlanan klinik kılavuzlara ulaşmak mümkündür.

<http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm> ve
<http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm> sayfalarından ulaşılacak klinik kılavuzlar şunlardır:

- Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon ve antihipertansif ajanlar
- Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar
- Kronik böbrek hastalığında kemik metabolizması ve hastalıkları
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik böbrek hastalığında lipid metabolizması bozuklukları
- Hemodiyaliz yeterliliği
- Periton diyalizi yeterliliği
- Kronik böbrek yetmezliğinde anemi tedavisi
- Vasküler girişim yolu
- Kronik böbrek yetmezliğinde beslenme

Bu sayfadan klinik davranış planı hakkında bilgi edinmek de mümkündür.

<http://www.usrds.org/>

United States Renal Data System (USRDS, Birleşik Amerika Böbrek Data Sistemi) resmi web sayfasıdır. USRDS son dönem böbrek yetmezliği ile ilgili verileri toplayan, analiz eden ve dağıtan bir veri toplama sistemidir. Ana sayfadan yıllık veri raporları ve nefroloji ile ilgili çok sayıda kuruluş, dergi ve kaynaklarla ilişkili web sayfalarına ulaşmak mümkündür.

<http://www.usrds.org/links.htm> sayfası aracılığıyla ulaşılacak web sayfaları aşağıdadır.

Organizasyonlar

- **American Kidney Fund AKF** <http://www.akfinc.org/>
- **American Nephrology Nurses' Association ANNA**
<http://anna.inurse.com/>
- **American Society for Artificial Internal Organs ASAIO** .
<http://www.asaio.com/index.htm>
- **American Society of Nephrology ASN** <http://www.asn-online.org/>
- **American Society of Pediatric Nephrology ASPN**
<http://www.aspneph.com/>
- **American Society of Parental / Eternal Nutrition ASN**
<http://www.clinnutr.org/>
- **American Society of Transplantation AST** <http://www.a-s-t.org/index.htm>
- **Association for the Advancement of Medical Instrumentation AAMI** <http://www.aami.org/>
- **Australian Kidney Foundation** <http://www.kidney.org.au/>
- **ANZDATA** <http://www.anzdata.org.au/>
- **Canadian Institute for Health Information CIHI**
<http://secure.cihi.ca/cihiweb/splash.html>

- **Centers for Medicare & Medicaid Services CMS** (formally HCFA) <http://cms.hhs.gov/>
- **Centers for Disease Control and Prevention CDC** <http://www.cdc.gov/>
- **Dept. Of Health & Human Services HHS** <http://www.dhhs.gov/>
- **Dialysis Outcomes Quality Initiatives DOQI™ (NKF)**
- **ECRI** <http://www.healthcare.ecri.org/>
- **End-Stage Renal Disease (ESRD) Networks** <http://www.esrdnetworks.org/index.htm>
- **Environmental Protection Agency EPA** <http://www.epa.gov/>
- **European Renal Association (ERA-EDTA)** <http://www.era-edta.org/>
- **European Dialysis and Transplant Nurses Association (EDTNA/ERCA)** <http://www.edtna-erca.org/>
- **Fed Stats** <http://www.fedstats.gov/>
- **Food and Drug Administration FDA** <http://www.fda.gov/>
- **French Language PD Registry** <http://www.rdp1f.org/>
- **International Health Care Worker Safety Center** <http://www.med.virginia.edu/medcntr/centers/epinet/>
- **International Society of Nephrology ISN** <http://www.isn-online.org/>
- **International Society for Peritoneal Dialysis ISPD** <http://www.ispd.org/>
- **International Transplant Nurses Society ITNS** <http://www.itns.org/>
- **Italian Society of Nephrology** <http://www.sin-italia.org/defaulte.htm>
- **Japanese Society for Dialysis Therapy** <http://www.the-convention.co.jp/jsdt2002/>
- **Kidney Foundation of Canada** <http://www.kidney.ca/index-eng.html>
- **Medicare** <http://www.medicare.gov/>

- **Medicare Payment Advisory Commission MedPAC**
<http://www.pprc.gov/>
- **Minneapolis Medical Research Foundation MMRF**
<http://www.mmrfweb.org/>
- **National Association for Nephrology Technicians/Technologists NANT** <http://www.nephroworld.com/nant.asp>
- **National Guideline Clearinghouse** <http://www.guidelines.gov/>
- **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIDDK** <http://www.niddk.nih.gov>
- **National Institute of Health NIH** <http://www.nih.gov/>
- **National Kidney Foundation NKF** <http://www.kidney.org/>
- **National Kidney Foundation Singapore** <http://www.nkfs.org/>
- **National Kidney Research Fund (UK site)** <http://www.nkrf.org.uk/>
- **National Renal Administrators Association NRAA**
<http://www.nraa.org/>
- **The NephCure Foundation** <http://www.nephcure.org/>
- **Occupational Safety and Health Administration OSHA**
<http://www.osha.gov/>
- **Polycystic Kidney Research Foundation PKR**
<http://www.pkdcure.org/home.htm>
- **Quality Assurance in Renal Replacement Therapy in Germany (Quasi Niere)** <http://www.quasi-niere.de/>
- **Renal Physicians Association RPA** <http://www.renalmd.org/>
- **RenalWEB** <http://www.renalweb.com/>
- **Southeastern Organ Procurement Foundation SEOPF**
<http://www.seopf.org/>
- **Spanish Society of Dialysis and Transplantation SEDYT**
<http://www.sedyt.org/>

- **TransWeb (All about transplantation and donation)**
<http://www.transweb.org/>
- **UK Renal Registry** <http://www.renalreg.com/home.htm>
- **United Network for Organ Sharing UNOS**
<http://www.renalreg.com/home.htm>
- **US Census Bureau** <http://www.census.gov/>
- **WebMD** <http://www.webmd.com/>
- **World Kidney Fund WKF** <http://www.worldkidneyfund.org/>

Nefroloji Kaynakları

- **Doctor's Guide to the Internet** <http://www.webmd.com/>
- **Hypertension, Dialysis and Clinical Nephrology**
<http://www.medtext.com/hdcn.htm>
- **iKidney** <http://www.webmd.com/>
- **Internet Nephrology Resources** <http://www.thekidney.org/>
- **National Library of Medicine** <http://www.nlm.nih.gov/>
- **NLM MEDLINE plus Health Information**
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/kidneyfailedialysisandtransplantation.html>
- **Nephrology Analytical Services**
<http://www.nephrology.org/index.htm>
- **Nephron Information Center** <http://nephron.com/index.shtml>
- **Nephrology Rounds** <http://www.nephrologyrounds.org/>
- **Peritoneal Dialysis International** <http://www.multi-med.com/pdi/>
- **PubMed**
<http://www.renalnet.org/renalnet/nephrology/nephrology1.cfm>
- **RenalNet**
<http://www.renalnet.org/renalnet/nephrology/nephrology1.cfm>

- **RenalWEB** <http://www.renalweb.com/>

Diyaliz hastaları için kaynaklar

- **American Association of Kidney Patients** <http://www.aakp.org/>
- **American Kidney Fund** <http://www.akfinc.org/>
- **Cleveland Clinic Foundation Renal Diet Cookbooks**
<http://patientsupport.net/>
- **Dialysis at Sea** <http://patientsupport.net/>
- **Dialysisfinder** <http://www.dialysisfinder.com/>
- **Dialysis Patient's Health Guide** <http://nephron.com/dialysishg.html>
- **Dialysis Units in the USA** <http://nephron.com/usacgi.html>
- **FDA Consumer** http://www.fda.gov/fdac/features/1998/198_dial.html
- **Health A to Z** <http://www.healthatoz.com/>
- **iKidney** <http://www.healthatoz.com/>
- **Juvenile Diabetes Foundation** <http://www.jdf.org/>
- **Kidney Helpers** <http://www.consumermedhelp.com/KHcharts.html>
- **Kidney Patient's Guide** <http://www.kidneypatientguide.org.uk/>
- **Kidney Transplant/Dialysis Association, Inc.**
<http://users.rcn.com/ktda.ma.ultranet/>
- **Life Options Rehabilitation Program** <http://www.lifeoptions.org/>
- **Living Day-to-Day with Kidney Dialysis**
http://www.fda.gov/fdac/features/1998/198_dial.html
- **Medinex** <http://www.mxsecure.com/>
- **MedExplorer** <http://www.medexplorer.com/index.dbm>
- **National Kidney Foundation** <http://www.mxsecure.com/>
- **NIDDK Publications On-line** <http://kidney.niddk.nih.gov/>

- **PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
- **Renal Family Cookbook** <http://www.multi-med.com/renal/>
- **Renal Nutrition Resources**
<http://www.kidney.org/professionals/CRN/>
- **Renalnet** <http://www.renalnet.org/renalnet/renalnet.cfm>
- **Renal Support Network** <http://www.renalnetwork.org/>
- **RenalWEB** <http://www.renalweb.com/>
- **Renal World** <http://www.renalworld.com/>
- **Virtual Dialysis** <http://www.nephron.com/virtual.html>
- **WebRing of Dialysis Patient Sites** <http://k.webring.com/hub?ring=kkrr>
- **World Medic** <http://www.worldmedic.com/index.htm>

Dergiler

- **Advances in Renal Replacement Therapy**
<http://www2.arrtjournal.org/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=home&id=jarr>
- **American Journal of Kidney Diseases** <http://www.ajkd.org>
- **American Journal of Nephrology**
<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=JournalHome&ProduktNr=223979&ContentOnly=false>
- **Dialysis & Transplantation (e-neph)** <http://www.eneph.com/>
- **Hypertension, Dialysis, & Clinical Nephrology (HDCN)**
<http://www.hdcn.com/>
- **Journal of Nephrology** <http://www.sin-italia.org/jnonline/>
- **Journal of Renal Nutrition**
<http://www2.jrnjournal.org/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=home&id=jren>
- **Journal of the American Society of Nephrology (JASN)**
<http://www.wwilkins.com/JASN/>

- **Kidney & Blood Pressure Research**
<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=JournalHome&ProduktNr=224258&ContentOnly=false>
- **Kidney International**
<http://www.blackwellpublishing.com/products/journals/xki.htm>
- **Nephrology Dialysis Transplantation**
<http://ndt.oupjournals.org/contents-by-date.0.shtml>
- **Nephron**
<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=JournalHome&ProduktNr=223854&ContentOnly=false>

Diğer web sayfaları

American Journal of Kidney Diseases (<http://www.ajkd.org>) dergisinde yayınlanmış örneklerden oluşan Renal Patoloji Atlasına <http://www3.us.elsevierhealth.com/ajkd/atlas/> sayfasından ücretsiz olarak ulaşmak mümkündür. Yine aynı derginin yeni başlatmış olduğu Core Curriculum in Nephrology (<http://www2.ajkd.org/scripts/om.dll/serve?action=open&location=ajkd/corecurriculum&id=ajkd&group=toc>) bölümünde ise aşağıdaki konularla ilgili pratikte kullanılabılır bilgilere ücretsiz ulaşmak mümkündür.

Kistik ve kalıtsal böbrek hastalıkları
Periton diyalizi
Böbrek biyopsisine yaklaşım
Görüntüleme
Glomerüller hastalıklar
Kronik böbrek hastalığı
Hemodiyaliz
Renal tübüler hastalıklar
Akut böbrek yetmezliği
Nefrolitiazis
Renal transplantasyon

<http://www.kidneyatlas.org/> adresinden ana editörlüğünü Robert W. Schrier'ın yapmış olduğu Atlas of Diseases of the Kidney isimli kitaba/atlasına ulaşılabilir. Bu kitap pdf formatındadır ve her dersle ilgili sunum setleri powerpoint dosyası halinde hazırlanmıştır. Kitap 5 cilttir ve her cildin editörü farklıdır.

<http://www.nephron.com> sayfası da nefroloji pratiğinde kullanılacak bilgi sunmaktadır. Kullanıcılar bu web sayfası ile MDRD formülüne göre glomerüler filtrasyon değerini hesaplayabilirler. Nefrolojideki güncel gelişmeleri izlemek ve hasta eğitimi için yararlı bir sitedir. <http://nephron.com/renalorg.html> sayfası ile çok sayıda kuruluşa ulaşılabilir.

<http://www.cybernephrology.org/> sayfası Amerika'da Ulusal Böbrek Vakfı tarafından hazırlanan zengin içerikli bir web sayfasıdır. Buradan <http://www.cybernephrology.org/communication/commRelated.htm> aracılığı ile çok sayıda kuruluşun web sayfasına ulaşmak mümkündür.

Cochrane renal group, nefrolojide yapılan araştırmaları izleyen ve güncel bilgileri derleyen bir kuruluştur. <http://www.cochrane-renal.org/publications.php> sayfası aracılığı ile bir cd istenebilir ve kuruluşun çalışmalarını hakkında bilgi edinilebilir. Cochrane veri tabanı kanıta dayalı tıp uygulamaları için geliştirilmiştir.

<http://www.ndt-educational.org> isimli sayfa Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Birliğinin resmi yayın organı olan Nephrology Dialysis and Transplantation dergisi ile yakın işbirliği yaparak hekimlere güncel bilgileri ve kılavuzları aktarmayı hedeflemektedir.

<http://www.igan-world.org> IgA nefropatisi ile ilgilidir.

<http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> PubMed'in giriş sayfasıdır.

<http://www.freemedicaljournals.com/> isimli sayfa ile bazı dergilerde yayınlanmış makalelerin tam metnine ücretsiz ulaşılabilir.

<http://www.tsn.org> Türk Nefroloji Derneğinin resmi web sayfasıdır. Bu sayfa aracılığı ile Derneğin resmi yayın organı olan Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisinde son 10 yılda yayınlanmış makalelerin tam metnine, son 12 yıllık Ulusal Kayıt Raporları başta olmak üzere çok sayıda bilgiye ulaşmak olasıdır. Sayfa sürekli gelişim halindedir.

<http://www.thbhd.org> Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğinin web sayfasıdır. Nefrolojideki gelişmeler izlenebilir.

KONU 30

SIVI-ELEKTROLİT VE ASİT-BAZ METABOLİZMASI İLE İLGİLİ PROBLEMLER

Tekin AKPOLAT, Tefvik ECDER

Asit-Baz metabolizması bozukluğu olan hastalarda kompanzatriş değişiklik kavramı çok önemlidir. Asit-Baz Metabolizması ve Bozuklukları konusunda (Konu 5) Tablo 4, 7, 9 ve 11'de beklenen kompanzatriş değişiklikler gösterilmiştir. Farklı kaynaklarda bu tablolarda belirtilenler dışında formüller de kullanılmaktadır. Aşağıda diğer formüller özetlenmiştir. Bu durum okuyucunun kafasını karıştırmamalıdır, bulunacak değerler birbirine çok yakındır. Okuyucular istedikleri formülü kullanabilirler.

Metabolik asidoz: Bikarbonat düzeyindeki her 1 mEq/l'lik düşüş için pCO_2 düzeyinde 1.2 mmHg'lık bir azalma beklenir.

Metabolik alkaloz: Bikarbonat düzeyindeki her 1 mEq/l'lik artış için pCO_2 düzeyinde 0.5-1.0 mmHg'lık bir artış beklenir. Bazı yazarlar 0.7 rakamını kabul ederler.

Akut solunumsal asidoz: pCO_2 'deki her 10 mmHg'lık artış için HCO_3 1 mEq/l artar.

Kronik solunumsal asidoz: pCO_2 'deki her 10 mmHg'lık artış için HCO_3 3.5 mEq/l artar.

Akut solunumsal alkaloz: pCO_2 'deki her 10 mmHg'lık düşüş için HCO_3 2 mEq/l azalır.

Kronik solunumsal alkaloz: pCO_2 'deki her 10 mmHg'lık düşüş için HCO_3 5 mEq/l azalır.

1. Bir hastaya 1 litre İV % 5 dekstroz veriliyor. Glukoz metabolize edildikten sonra verilen 1 litre sıvının hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki dağılımı nedir?

Su hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasında dağılır. Suyun hareketi hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki dengeye bağlıdır. 1 litre suyun yaklaşık 2/3'ü hücre içine girer. Bu nedenle hücre dışı sıvıların azaldığı durumlarda dehidratasyonu düzeltmek için dekstroz içeren solüsyonlar tercih edilmez.

2. Bir trafik kazasından günler sonra, bir hastada hipernatremi ve dehidratasyon gelişmiştir. Hastanın günlük idrarı yaklaşık 4 litredir (ozmolalitesi 420 mOsm/kg). Poliürinin en muhtemel nedeni nedir?

Günlük atılan ozmolar yük yaklaşık 1680 mOsm'dir. Bu değer günlük atılması gereken ozmolar yükten çok fazladır. Hastada bir ozmotik diürez vardır. Ozmotik diürez yapan nedenler (hiperglisemi, üremi veya mannitol infüzyonu) gözden geçirilmelidir.

3. İki ayrı hasta var. İki hasta da ağızdan günde 140 mEq sodyum alıyor ve 140 mEq sodyum kaybediyor. Birinci hastada glomerüler filtrasyon değeri 100 litre/gün, ikinci hastada ise 200 litre/gün olarak ölçülüyor. Bu hastalarda fraksiyone sodyum ekskresyonu kaçtır. (Plazma sodyumunu 140 mEq/L olarak kabul ediniz).

Fraksiyone sodyum ekskresyonu hesaplamak için kullanılan formül Konu 3'te gösterilmiştir. Fraksiyone sodyum ekskresyonu idrarla atılan sodyumun glomerüler filtrata geçen sodyuma oranıdır. Normalde bu değer yaklaşık % 0.75'tir (150/20.000) (Konu 1, Şekil 3).

Birinci hasta (glomerüler filtrasyon değeri 100 litre/gün):

$$FE_{Na} = \frac{\text{İdrar Na} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Na}}$$

veya

$$FE_{Na} = \frac{\text{İdrarla kaybedilen sodyum}}{\text{Glomerüler filtrata geçen sodyum}}$$

Glomerüler filtrata geçen sodyum: Glomerüler filtrasyon değeri x Plazma Na

yani

$$FE_{Na} = \frac{140}{100 \times 140} = \% 1$$

İkinci (glomerüler filtrasyon değeri 200 litre/gün):

$$FE_{Na} = \frac{140}{200 \times 140} = \% 0.5$$

Kronik böbrek yetmezliğinde son döneme kadar sodyum dengesi korunur, bunun nedeni fraksiyone sodyum ekskresyonunun artmasıdır.

4.Hiperlipidemik bir hastada plazma sodyum konsantrasyonu nasıl etkilenir?

Plazmada sodyum sadece suda çözünür. Plazmada su dışındaki maddelerin artması (hiperlipidemi, hiperproteinemi) 'yalancı hiponatremi'ye yol açar. Plazmada her litrede 10 gram lipid bulunması sodyum konsantrasyonunda 2 mEq/L'lik yalancı düşüşe yol açabilir. Bu yanlışlığı önlemek için sodyum seçici elektrot yöntemi kullanılabilir. Plazma sodyum ölçümlerinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için her hekimin çalıştığı kurumdaki sodyum ölçülme yöntemini öğrenmesi gereklidir.

5.Böbrek yetmezliği olan diyabetik bir hastada kan şekeri 1000 mg/dl, sodyum konsantrasyonu 127 mmol/l ve kan üre azotu 70 mg/dl olarak ölçülüyor. Bu hastada hesaplanmış plazma ozmolalitesi kaçtır?

$$P_{osm} = 2 \times \text{plazma [Na]} + \frac{[\text{Glukoz}]}{18} + \frac{[\text{BUN}]}{2.8}$$

$$P_{osm} = 2 \times [127] + \frac{[1000]}{18} + \frac{[70]}{2.8} = 334 \text{ mOsm/kg}$$

Not: Kan şekerindeki her 100 mg/dl'lik artış plazma sodyumunda 1.4 mEq/l azalmaya neden olur. Bu hastada plazma sodyum

konsantrasyonunda yaklaşık 13 mEq/l (1000-100 x 1.4) azalmaya neden olmuş.

5. Adrenal yetmezlikli hastalarda neden hiponatremi olur?

2 ana neden vardır.

A. Aldosteron yetersizliği böbrekten sodyum kaybı ve hücre dışı sıvıda azalmaya yol açar, bunun sonucu antidiüretik hormon salınımı uyarılır.

B. Kortizol eksikliği hipotalamik antidiüretik hormon salınımını uyarır.

6. Diüretik tedavisi ile ne kadar sürede hipopotasemi oluşur ve bu hipopotaseminin şiddeti nedir?

Potasyum kaybına yol açan diüretiklerle hipopotasemi yaklaşık 1 hafta içinde gelişir. Hipopotasemi genellikle hafiftir ve sadece hastaların % 5'inde plazma potasyum konsantrasyonu 3.0 mEq/litre'nin altındadır. Eğer plazma potasyum konsantrasyonu 3.0 mEq/litre'nin altında ise hastada potasyum kaybına yol açan başka bir hastalık (kusma, hiperaldosteronizm...) araştırılmalıdır.

7. Bir hastada şiddetli hiperpotasemi ve dehidratasyon var. Rastgele bir idrar örneğinde [Na]=3 mmol/l, [K]=80 mmol/l ve [Cl]=23 mmol/l. Hızla potasyum atılımını sağlamak için ne yapılmalıdır?

Mineralokortikoidlerin yararı sınırlıdır. En iyi strateji furosemide gibi bir lüp diüretiği ile idrarla potasyum kaybını arttırmaktır. İntravenöz sodyum klorür verilerek dehidratasyonun tedavisi unutulmamalıdır.

8. Bir hastada aşağıdaki bulgular mevcut.

Trombosit sayısı 400.000/mm³, trombosit içi potasyum konsantrasyonu 150 mmol/l ve trombosit hacmi 1 μ³. 1 litre kanda bulunan trombositlerin içindeki potasyum miktarı kaçtır?

1 mm³'te bulunan trombosit sayısı 400.000 (4x10⁵) ise, 1 litrede bulunan trombosit sayısı 4x10¹¹'tir. Trombosit hacmi 1 μ³ olduğu için 1 litre kandaki trombositlerin toplam hacmi 4x10⁴ litredir. Bu değer 150 ile çarpılınca bulunan değer yaklaşık 150 x 4 x10⁴ = 6 x 10² yani 0.06 mmol/litredir. Bu trombositlerin hepsi parçalanıp içindeki potasyum açığa çıksa bile bu miktar çok azdır.

Buradan çıkarılması gereken ders şudur: trombositoz tek başına hiperpotasemi nedeni olamaz, çünkü trombosit sayısı $4.000.000/mm^3$ yani normalin 10 katı olsa bile trombositlerin içindeki potasyum miktarı 0.6 mmol/litre olur. Trombositozla birlikte trombosit hacmi de artarsa hiperpotasemi gelişebilir.

9.Hiperpotasemik bir hastaya hemoglobin yükseltmek amacı ile kan verilmesi planlanıyor. Nelere dikkat edilmelidir?

İlk dikkat edilmesi gereken nokta kanın taze olmasıdır. Taze kanda eritrositler henüz parçalanmadığı için 1 litre tam kanda yaklaşık 5 mEq/l potasyum bulunur. Bu miktar potasyum hastaların önemli bir kısmında önemli bir sorun yaratmaz ancak her hasta ayrı değerlendirilmelidir. 5 günden az beklemiş kandaki potasyum miktarı da hastaların önemli bir kısmında sorun yaratmaz. Bazen hiperpotaseminin olası zararlarından korunmak için diyalizle birlikte kan verilmesi gerekebilir.

Öte yandan, kan ürünleri transfüzyonunda temel prensibin hastaya uygun ürün verilmesi olduğu akıldan çıkarılmamalıdır yani hemoglobin yükseltmek için tam kan yerine eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

10.Konvülsiyonla acil servise gelen 70 kilogram bir hastanın fizik incelemesinde ağız mukozasının kuru, cilt turgor-tonusunun azaldığı saptanıyor. Laboratuvar incelemesinde plazma Na düzeyi 110 mEq/L olarak ölçülüyor. İlk etapta verilmesi gereken Na miktarı kaç gramdır?

Gereken Na(mEq) = $0.6 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times [125 - \text{ölçülen plazma (Na)}]$

Gereken Na = $0.6 \times 70 \times (125 - 110) = 630$ mEq

Sodyumun molekül ağırlığının 23 ve değerliğinin $+1$ olduğu hatırlanırsa
 630 mEq Na = 630×23 mg Na = 14490 mg Na = 14.49 gr Na

Hastanın özelliklerinin sürekli değişebileceği ve hiponatreminin hızlı düzeltilmesinin yaratabileceği sorunlar akılda tutulmalıdır.

11.Diyabetes insipidusu olan 70 kg bir hastada plazma Na konsantrasyonu 170 mEq/L olarak ölçülüyor. Bu hastada ilk 12-24 saatte verilmesi gereken su miktarı kaç litredir?

Su eksikliği = $0.6 \times 70 \times \frac{170 - 140}{140} = 9$ L

İlk 12-24 saatte hesaplanan suyun yarısı (9 L/2) yani 4.5 litre verilmelidir.

12. Anamnezini hiç bilmediğimiz bir hastanın laboratuvar bulguları:

**Arter pH'sı = 7.27, $PCO_2 = 70$ mmHg $HCO_3^- = 31$ mEq/L, $PO_2 = 35$ mmHg.
Bu hastada hangi asit baz bozukluğu vardır?**

Asidemisi olan bu hastada karbon dioksit düzeyine bakarak hemen respiratuvar (solunumsal) bir asidoz olduğunu söylemek mümkündür. Eğer hiperkapni akut ise HCO_3^- düzeyi 31 mEq/L'den daha düşük olmalıydı. Kronik ise daha yüksek olmalıydı. Bu durumda hastada şu olasılıkları düşünmek gerekir:

1. Kronik respiratuvar asidoz + Metabolik asidoz
2. Kronik respiratuvar asidoz + Akut respiratuvar asidoz
3. Akut respiratuvar asidoz + Metabolik alkaloz

Bu tanılardan hangisinin doğru olduğu ancak hastanın klinik bulguları bilinirse söylenebilir. Anamnezi ve fizik muayene bulguları bilinmeyen bir hastada sadece laboratuvar bulgularına bakarak asit-baz bozukluğu ile ilgili bir tanı konmamalıdır.

Yukarıdaki asit-baz bozukluklarına neden olabilecek klinik tablolara örnek vermek mümkündür:

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bir hastada diyare gelişmiş. Bu durumda kronik respiratuvar asidoz ve metabolik asidoza uyan yukarıdaki laboratuvar bulguları ile karşılaşılabılır.

2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bir hastada pnömoni gelişmiş. Bu durumda kronik respiratuvar asidoz ile birlikte akut respiratuvar asidoza uyan yukarıdaki laboratuvar bulguları ile karşılaşılabılır.

3. Astma hikayesi olan bir hastada teofilin toksisitesine bağlı 5 gün boyunca bulantı ve kusma olmuş. İlacı kesmiş ve bunun üzerine akut astma atağı ortaya çıkmış. Bu hastada akut respiratuvar asidoz ve metabolik alkalozu uyan yukarıdaki laboratuvar bulguları ile karşılaşılabılır.

13. Anamnezini hiç bilmediğimiz bir hastanın laboratuvar bulguları:

Na: 140 mEq/L, HCO_3^- : 25 mEq/L, K: 3.2 mEq/L, PCO_2 : 49 mmHg, Cl: 103 mEq/L, pH: 7.42.

Bu hastada hangi asit-baz bozukluğu vardır?

Hastada HCO_3^- , PCO_2 ve pH düzeylerinin normal olduğu görülmektedir. Anyon açığı artmamış (12 mEq/L). Bu bulgularla hiçbir asit-baz bozukluğu olmadığı düşünülebilir. Oysa hastanın hikayesini bilmeden hiçbir zaman karar verilmemelidir. Daha sonra hasta sorgulandığında 2 gündür bulantı, kusma ve ishalinin olduğu öğrenilmiş. Bu bilgilerle ishale bağlı normal anyon açıklı metabolik asidoz ve kusmaya bağlı metabolik alkaloz olduğu anlaşılmaktadır. Bu iki patolojik tablo pH'yı zıt yönlerde çekmeye çalıştığı için pH normal sınırlar içinde kalmıştır.

14.55 yaşında bir kadın hasta, nefes darlığı şikayeti ile acil polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede kan basıncı: 150/95 mmHg, kalp atım sayısı: 130/dak, solunum sayısı: 30/dak idi. Oskültasyonda ekspirium uzundu ve yaygın sibilan ralleri vardı. Ateş 38 derece idi. Başka bir patoloji yoktu. Laboratuvar bulguları: Het: %42, lökosit: 12000/mm³, glukoz: 95 mg/dl, BUN: 18 mg/dl, kreatinin: 1.1 mg/dl, Na: 138 mEq/L, K: 4.3 mEq/L, Cl: 104 mEq/L, HCO_3^- : 24 mEq/L, PO_2 : 78 mmHg, PCO_2 : 48 mmHg, pH: 7.33.

Hastada anyon açığı artmamış (10 mEq/L). Bikarbonat düzeyi normal. PCO_2 artmış ve pH düşmüş. Burada asideminin nedeni PCO_2 düzeyinde artış olduğu için hastada respiratuar asidoz olduğu anlaşılıyor. Bikarbonat düzeyinin kompanzatuvar olarak değişmeye vakti olmadığı için tanı akut respiratuar asidozdur. Hastada akut respiratuar asidozun nedeni infeksiyonla ortaya çıkan astma bronşial atağıdır.

15.23 yaşında bir kadın hasta üç gündür artan çok su içme, çok idrara çıkma ve nefes darlığı ile acil polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede hasta zayıf görünümde idi. Kan basıncı: 100/75 mmHg, kalp atım sayısı: 100/dak, solunum sayısı: 26/dak ve ateş 37 derece idi. Başka bir patoloji yoktu. Laboratuvar bulguları: Het: %46, lökosit: 8500/mm³, glukoz: 420 mg/dl, BUN: 24 mg/dl, kreatinin: 1.6 mg/dl, Na: 138 mEq/L, K: 5.6 mEq/L, Cl: 105 mEq/L, HCO_3^- : 8 mEq/L, PO_2 : 100 mmHg, PCO_2 : 20 mmHg, pH: 7.20.

Hastada anyon açığının çok artmış olduğu (25 mEq/L) görülmektedir. Sadece bu kadar yüksek olan bir anyon açığı bile metabolik asidoz tanısını koymaya yeterlidir. Bikarbonat düzeyi düşük olan hasta kompanzasyon ile (Kussmaul solunumu ile) PCO_2 düzeyini düşürmeye çalışmaktadır. Buradaki PCO_2 düzeyinin kompanzasyon limitleri içinde olup olmadığını anlamak için $1.5 \times \text{HCO}_3^- + 8$ formülünden yararlanabiliriz. $1.5 \times 8 + 8 = 20$. Yani HCO_3^- düzeyi 8 mEq/L olan bir hastada olası gerekli PCO_2 düzeyi 20 mmHg'dir. Bu hastada

böyle çıktığına göre sadece artmış anyon açıklı bir metabolik asidoz söz konusudur. Bunun nedeni ise bu hastada diabetik ketoasidozdur.

16.38 yaşında, AIDS'li olduğu bilinen bir erkek hasta, halsizlik, kırıklık ve nefes darlığı şikayetleri ile acil polikliniğine getirildi. Fizik muayenede zayıf görünümde idi. Kan basıncı: 120/85 mmHg, kalp atım sayısı: 120/dak, solunum sayısı: 32/dak idi. Yaygın lenfadenomegali ve ense sertliği vardı. Başka bir patoloji yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %38, lökosit: 12500/mm³, glukoz: 105 mg/dl, BUN: 16 mg/dl, kreatinin: 1.1 mg/dl, Na: 132 mEq/L, K: 4.5 mEq/L, Cl: 100 mEq/L, HCO₃⁻: 24 mEq/L, PO₂: 88 mmHg, PCO₂: 26 mmHg, pH: 7.54.

Hastada anyon açığı artmamış (8 mEq/L). Bikarbonat düzeyi normal. PCO₂ düşmüş ve alkalemi var. Bu bulgular, alkaleminin PCO₂ düşüklüğüne bağlı olduğunu gösteriyor. Yani hastada respiratuar alkaloz var. Kompanzasyon ile kan HCO₃⁻ düzeyinin değiştirmeye vakit olmamış. Bu nedenle hastada akut respiratuar alkaloz söz konusudur; nedeni ise menenjitir.

17.24 yaşında bir kadın hasta, üç gündür olan şiddetli bulantı ve kusma şikayetleri ile acil polikliniğine getirildi. Fizik muayenede kan basıncı: 90 mmHg (yatarken), 70/50 mmHg (ayakta), kalp atım sayısı: 110/dak, solunum sayısı: 14/dak idi. Batın hassastı. Barsak sesleri alınıyordu. Hastada dikkat çeken başka bir patoloji yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %46, lökosit: 8500/mm³, glukoz: 78 mg/dl, BUN: 18 mg/dl, kreatinin: 1.0 mg/dl, Na: 140 mEq/L, K: 3.2 mEq/L, Cl: 96 mEq/L, HCO₃⁻: 38 mEq/L, PO₂: 95 mmHg, PCO₂: 47 mmHg, pH: 7.52.

Bulantı ve kusma nedeniyle hipovolemi gelişmiş olan bu hastada HCO₃⁻ ve PCO₂ artmış. Anyon açığı artmamış. pH ise alkalemik. Burada alkali pH'nın sorumlusu HCO₃⁻ düzeyinin artmış olmasıdır. Karbondioksit düzeyinin artışı kompanzasyon limitleri içerisinde. Sonuç olarak hastada kusma sonucu gelişmiş metabolik alkaloz söz konusudur. Tedavi olarak sodyum klorür verilmelidir. Hastada hipopotasemi olduğu için potasyum da replase edilmelidir.

18.24 yaşındaki 26 haftalık gebe ateş, titreme ve idrar yaparken yanma şikayetleri ile acil polikliniğine getirildi. Fizik muayenede kan basıncı: 115/70 mm/hg, kalp atım sayısı: 100/dak, solunum sayısı: 24/dak idi. Herhangi bir patoloji yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %38, lökosit: 15000/mm³, glukoz: 94 mg/dl, BUN: 10 mg/dl, kreatinin: 0.5 mg/dl, Na: 135 mEq/L, K: 4.5 mEq/L, Cl: 110 mEq/L, HCO₃⁻: 29 mEq/L, PO₂: 90 mmHg, PCO₂: 30 mmHg, pH: 7.46.

Hastada HCO_3^- ve PCO_2 düzeyleri azalmış. pH alkalemi sınırında. Bu hastada karbon dioksitteki düşüklük alkalemiden sorumludur. Bikarbonattaki düşüklük kronik respiratuar alkalozdaki kompanzasyon limitleri içerisinde. Hastaki kronik respiratuar alkalozun nedeni gebeliktir. Ayrıca üriner infeksiyonunda respiratuar alkaloz katkısı olabilir.

19.56 yaşında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan erkek hasta, dört gündür artan nefes darlığı ve ayaklarında şişlik şikayeti ile başvurdu. PO_2 : 50 mmHg, PCO_2 : 65 mmHg bulunduğu için bir süre mekanik ventilasyon yaptırıldı. Daha sonra aminofilin, furosemid ve beta agonist inhalasyonu ile rahatladı. Fizik muayenede kan basıncı: 130/85 mmHg, kalp atım sayısı: 90/dak, solunum sayısı: 20/dak idi. Ödem vardı. Dinlemekle ekspirium uzundu ve "wheezing" vardı. Başka patoloji yoktu. Laboratuvar bulguları: Hct: %54, lökosit: 9600/mm³, glukoz: 96 mg/dl, BUN: 20 mg/dl, kreatinin: 1.0 mg/dl, Na: 142 mEq/L, K: 3.6 mEq/L, Cl: 100 mEq/L, HCO_3^- : 36 mEq/L, PO_2 : 80 mmHg, PCO_2 : 50 mmHg, pH: 7.47.

Hastada HCO_3^- ve PCO_2 düzeylerinin yüksekliği dikkati çekmektedir. Anyon açığı artmamış (6 mEq/L). pH alkalemik. Bu bulgular metabolik alkaloz ile uyumludur. KOAH'lı olan bu hastada, ciddi hipoksemi ve hiperkapni saptandığı için acil olarak mekanik ventilasyon ve medikal tedavi uygulanmış. Bunun sonucunda PO_2 50 mmHg'dan 80 mmHg'ya çıkarılmış. PCO_2 ise 65 mmHg'dan 50 mmHg'ya indirilmiş ve hasta hayati tehlikeden uzaklaştırılmaya çalışılmış. Bu arada KOAH nedeniyle daha önceden kronik respiratuar asidoza bağlı bikarbonat yüksekliği olan hastada, bu kadar kısa bir süre içinde böbrekler artmış olan bikarbonat sentezini azaltmadığı için metabolik alkaloz gelişmiş. Buna posthiperkapnik alkaloz adı verilir.

20.75 yaşında bir erkek hasta ani şuur kapanması nedeniyle acil polikliniğine getirildi. Tansiyonu ve nabızı alınamayan hasta entübe edilerek resüsitasyona başlandı. Resüsitasyon sonrası şuur kapalılığı devam eden hastada kan basıncı: 160/100 mmHg ve kalp atım sayısı: 60/dak olarak bulundu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %53, lökosit: 12500/mm³, glukoz: 92 mg/dl, BUN: 24 mg/dl, kreatinin: 1.4 mg/dl, Na: 136 mEq/L, K: 4.5 mEq/L, Cl: 100 mEq/L, HCO_3^- : 18 mEq/L, PO_2 : 50 mmHg, PCO_2 : 60 mmHg, pH: 7.10.

Hastada HCO_3^- azalmış, PCO_2 ise yükselmiş. pH asidemik. Anyon açığı artmış (18 mEq/L). Anyon açığı artışı ve HCO_3^- düzeyindeki düşüklük ile metabolik asidoz tanısı koymak mümkündür. Bikarbonat düzeyinde düşüklük saptanan bir hastada kompanzatuvar olarak PCO_2 'de düşüklük bekleriz. Oysa bu hastada PCO_2 artmış. Bu durum ek olarak respiratuar bir asidozun olduğunu

düşündürmektedir. Daha önce belirtildiği şekilde, bu hastada olduğu gibi, eğer HCO_3^- ve PCO_2 düzeyleri ters yönde değişirse (biri artarken diğeri azalır) mutlaka mikst bir bozukluk düşünülmelidir. Bu hastada dolaşım durması sonucu gelişmiş laktik asidoza bağlı artmış anyon açıklı metabolik asidoz, solunum durması sonucu da respiratuar asidoz söz konusudur. Hastada iki asidoz bir arada olduğu için pH çok ciddi düzeyde asidemiktir.

21.58 yaşında kor pulmonalesi bulunan bir erkek hasta nefes darlığı nedeniyle acil polikliniğine getirildi. Tedavi olarak aminofilin 4x200 mg/gün, kaptopril 4x25 mg/gün ve furosemid 2x120 mg/gün almakta olduğu öğrenildi. Fizik muayenede ödem vardı. Kan basıncı: 145/80 mmHg, kalp atım sayısı: 96/dak, solunum sayısı: 18/dak idi. "Wheezing" vardı. Dikkati çeken başka bir patoloji yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %50, lökosit: 9500/mm³, glukoz: 100 mg/dl, BUN: 20 mg/dl, kreatinin: 1.4 mg/dl, Na: 130 mEq/L, K: 3.2 mEq/L, Cl: 86 mEq/L, HCO_3^- : 34 mEq/L, PO_2 : 55 mmHg, PCO_2 : 55 mmHg, pH: 7.40.

Hastada HCO_3^- ve PCO_2 düzeyleri yükselmiş. Anyon açığı artmamış (10 mEq/L). pH normal. Daha öncede belirtildiği gibi, PCO_2 ve/veya HCO_3^- düzeyi anormal olup da pH'sı normal olan bir hastada hem asidozun hem de alkalozun olduğu mikst bir bozukluk akla gelmelidir. Kor pulmonaleli olan bu hastada beklendiği şekilde kronik respiratuar asidoza bağlı PCO_2 yüksekliği var. Kronik respiratuar asidoz sonucu PCO_2 düzeyi 55 mmHg olan bu hastada bikarbonat düzeyinin 34 mEq/L'nin daha altında olması gereklidir. Bu nedenle hastada aynı zamanda metabolik alkaloz söz konusudur. Sonuç olarak hastada kor pulmonaleye bağlı kronik respiratuar asidoz ve yoğun furosemid kullanımına bağlı da metabolik alkaloz vardır.

22.Herediter nefrite bağlı kronik böbrek yetersizliği olan 38 yaşındaki bir erkek hasta üç haftadır olan halsizlik, bulantı ve kusma şikayetleri nedeniyle başvurdu. Tedavi olarak CaCO_3 3x1 gr ve furosemid 2x80 mg almaktaydı. Fizik muayenede kan basıncı: 130/70 mmHg (yatarken), 90/50 mmHg (ayakta), kalp atım sayısı: 100/dak, solunum sayısı: 18/dak idi. Dikkati çeken belirgin bir patoloji yoktu.

Laboratuvar bulgular: Hct: %32, lökosit: 8000/mm³, glukoz: 92 mg/dl, BUN: 80 mg/dl, kreatinin: 6.8 mg/dl, Na: 140 mEq/L, K: 4.9 mEq/L, Cl: 95 mEq/L, HCO_3^- : 25 mEq/L, PO_2 : 95 mmHg, PCO_2 : 40 mmHg, pH: 7.40.

Hastada ilk bakışta HCO_3^- , PCO_2 ve pH düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğu dikkati çekmektedir. Anyon açığı hesaplamayan bir hekim böyle bir hastada hiçbir asit-baz bozukluğu olmadığını sanabilir. Oysa hastada anyon açığının artmış olduğunu görmekteyiz (20 mEq/L). Yani artmış anyon açıklı bir

metabolik asidoz vardır. Hastada pH normal olduğuna göre bu metabolik asidozun yanında bir alkalozun da olduğu söylenebilir. Kronik böbrek yetersizliğine bağlı artmış anyon açıklı metabolik asidozu olan bu hastada kusma, CaCO_3 ve furosemid kullanımına bağlı metabolik alkaloz da söz konusudur. Metabolik asidoz hastanın pH'sını asidemik tarafa doğru çekmeye çalışırken, metabolik alkaloz alkalemik tarafa doğru yöneltmeye çalışmaktadır. Bu iki zıt gücün sonucunda kan pH'sı normal sınırlar içinde kalmaktadır.

23.66 yaşındaki bir erkek hasta, son 2 haftadır olan karın ağrısı ve kusma nedeniyle acil polikliniğine getirildi. Fizik muayenede kaşektik görünümde idi. Kan basıncı: 110/60 mmHg (yatarken), 90/50 mmHg (ayakta), kalp atım sayısı: 110/dak, solunum sayısı: 16/dak ve ateş 38 derece idi. Yaygın batın hassasiyeti vardı. Barsak sesleri azalmıştı. Laboratuvar bulguları: Hct: %34, lökosit: $15000/\text{mm}^3$, glukoz: 100 mg/dl, BUN: 45 mg/dl, kreatinin: 2.8 mg/dl, Na: 145 mEq/L, K: 3.9 mEq/L, Cl: 102 mEq/L, HCO_3^- : 18 mEq/L, PO_2 : 90 mmHg, PCO_2 : 20 mmHg, pH: 7.55.

Bikarbonat ve PCO_2 düzeyi düşük olan bu hastada anyon açığı artmış (25 mEq/L). Hastanın pH'sı alkalemik olduğu halde bu kadar yüksek anyon açığı ile kesin olarak metabolik asidozun olduğu söylenebilir. Metabolik asidoza rağmen kan pH'sı ileri derecede alkalemik olduğuna göre hastada ek olarak metabolik ve/veya respiratuar alkalozun varlığı söz konusudur. Bikarbonat düzeyi 18 mEq/L olan metabolik asidozlu bir hastada PCO_2 düzeyinin $1.5 \times \text{HCO}_3^- + 8$ formülüne göre 35 mmHg civarında olması gereklidir. Burada 20 mmHg olduğuna göre hastada ayrıca respiratuar alkaloz vardır. Laboratuvar sonuçlarında dikkati çeken bir başka özellik de anyon açığının çok artmış olmasına karşılık, HCO_3^- düzeyinin buna paralel olarak beklendiği kadar düşmemesidir. Hastada $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ oranına bakacak olursak: $\Delta\text{AG} = 25 - 12 = 13$; $\Delta\text{HCO}_3^- = 24 - 18 = 6$; $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ ise $13/6 > 2$ olduğuna göre ek olarak metabolik alkalozun olduğu görülmektedir. İki haftadır karın ağrısı ve kusma şikayeti olan bu yaşlı hastada fizik muayene bulguları bir akut batın tablosunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, gecikilmiş bir akut batın tablosu ile gelen bu hastada laktik asidoza bağlı artmış anyon açıklı bir metabolik asidoz, sepsise bağlı respiratuar alkaloz ve kusmaya bağlı metabolik alkaloz söz konusudur.

24.28 yaşındaki romatoid artritli bir kadın hasta, eklemlerindeki ağrıların artması nedeniyle kullanmakta olduğu asetilsalisilik asitin dozunu çok artırmış. Bunu takiben karın ağrısı ve kusma şikayeti ortaya çıkmış. Bu şikayetlerini 2 gün kadar devam etmesi üzerine acil polikliniğine başvurdu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %38, lökosit: 10000/mm³, glukoz: 98 mg/dl, BUN: 26 mg/dl, kreatinin:1.2 mg/dl, Na: 142 mEq/L, K: 3.8 mEq/L, Cl: 90 mEq/L, HCO₃⁻: 30 mEq/L, PO₂: 92 mmHg, PCO₂: 25 mmHg, pH: 7.70.

Hastada HCO₃⁻ düzeyi artarken, PCO₂ düzeyi azalmış. Bu iki parametrenin ters yönde değişmiş olması ilk bakışta birden çok asit-baz bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca anyon açığı artmış (22 mEq/L). Buna göre artmış anyon açıklı bir metabolik asidoz olduğu anlaşılmaktadır. Hastada ileri derecede alkalemi olduğuna göre (pH:7.70) bu metabolik asidozun yanında mutlaka metabolik ve/veya respiratuvar alkalozun varlığı düşünülmelidir. Artmış anyon açıklı bir metabolik asidoz olduğu halde HCO₃⁻ düzeyinin artmış olması ek olarak metabolik alkalozun varlığını göstermektedir. Bikarbonat düzeyi artan bir hastada PCO₂ düzeyinde de artma beklenmelidir. Oysa burada azalmış. Yani ayrıca respiratuvar alkaloz da söz konusudur. Hastada yüksek dozda asetilsalisilik asit kullanımına bağlı salisilat intoksikasyonu sonucu gelişen artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve respiratuvar alkaloz vardır. Ayrıca salisilatın yapmış olduğu gastrik irritasyona bağlı gelişen kusma sonucunda da metabolik alkaloz olaya eklenmiştir.

25.48 yaşında bir kadın hasta, hipopotasemi nedeninin araştırılması için sevk edildi. Halsizlik, ellerde zaman zaman terleme, kabızlık ve baş ağrısı şikayetleri vardı. Hiçbir ilaç kullanmadığını söyleyen hastanın histerektomi ve kolesistektomi operasyonları geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenede ödem yoktu. Kan basıncı: 125/85 mmHg, kalp atım sayısı: 80/dak, solunum sayısı: 14/dak idi. Herhangi bir patoloji yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %46, lökosit: 8500/mm³, glukoz: 98 mg/dl, BUN: 14 mg/dl, kreatinin: 1.1 mg/dl, Na: 138 mEq/L, K: 2.4 mEq/L, Cl: 112 mEq/L, HCO₃⁻: 18 mEq/L, PO₂: 96 mmHg, PCO₂: 35 mmHg, pH: 7.34
İdrar: pH: 5.0, Na: 35 mEq/L, K: 15 mEq/L, Cl: 70 mEq/L.

Bu hastada hipopotaseminin nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

- A.Primer hiperaldosteronizm
- B.Distal tipte renal tubuler asidoz
- C.Kronik provoke kusma
- D.Kronik gizli diüretik kullanımı
- E.Kronik gizli laksatif kullanımı

Hastada HCO₃⁻ ve PCO₂ düzeyleri azalmış. Anyon açığı artmamış (8 mEq/L). Bu durumda, kan pH'sının biraz asidemik olmasının nedenini normal anyon açıklı bir metabolik asidoza bağlamak mümkündür. Bikarbonat düzeyi 18 mEq/L olan metabolik asidozlu bir hastada, 1.5xHCO₃⁻+8 formülüne göre PCO₂ düzeyinin 35 mmHg civarında olması gereklidir. Bu hastada da böyle olduğuna göre, sadece normal anyon açıklı bir metabolik asidoz söz konusudur. Böylece

hastada "C" şıkkının olmadığı hemen söylenebilir çünkü kusmaya bağlı metabolik asidoz değil alkaloz beklenir. Hipopotasemik bir hastada idrar potasyum düzeyi 20 mEq/L'nin altında ise, potasyum kaybının idrarla değil dışkı ile olduğunu söylemek mümkündür. Bu hastada idrarla kaybın olmadığı görülmektedir. Bu durumda "A", "B" ve "D" şıklarının da yanlış olduğu anlaşılmaktadır. Hipertansiyonun olmaması da primer hiperaldosteronizmden uzaklaştırmaktadır. Sonuç olarak, hastada kronik gizli laksatif kullanımının olduğu anlaşılmaktadır. Buna bağlı hipopotasemi ve normal anyon açıklığı bir metabolik asidoz gelişmiştir. Hastanın idrarındaki anyon açığı -20 mEq/L'dir (idrarda $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$). Sonucun (-) çıkması idrarda normalde ölçülemeyen katyon veya katyonların artmış olduğunu göstermektedir. Bu katyon amonyumdur. Hastada kronik laksatif kullanımına bağlı dışkı ile bikarbonat kaybı olduğu için böbrekler bikarbonat sentezini artırmak amacıyla amonyak sentezini arttırmıştır.

25. 26 yaşında bir erkek hasta şiddetli karın ağrısı ve nefes darlığı ile acil polikliniğine getirildi. Fizik muayenede kan basıncı: 130/80 mmHg, kalp atım sayısı: 100/dak, solunum sayısı: 25/dak idi. Ateşi yoktu. Batın palpasyonla hassastı ve "rebound" yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %48, lökosit: 14000/mm³, glukoz: 99 mg/dl, BUN: 20 mg/dl, kreatinin: 0.8 mg/dl, Na: 140 mEq/L, K: 4.8 mEq/L, Cl: 100 mEq/L, HCO₃⁻: 5 mEq/L, PO₂: 90 mmHg, PCO₂: 15 mmHg, pH: 7.08, Posm: 320 mOsm/kg.

Hastada aşağıdaki tanılardan hangisini düşünürsünüz?

- A. Diabetik ketoasidoz B. Salisilat intoksikasyonu C. Laktik asidoz
D. Alkolik ketoasidoz E. Etilen glikol intoksikasyonu

Hastada HCO₃⁻ ve PCO₂ düzeyleri azalmış. Anyon açığı çok artmış (35 mEq/L). pH çok düşmüş. Hastadaki asideminin nedeni artmış anyon açıklığı bir metabolik asidozdur. Karbon dioksit düzeyinin, bikarbonatı 5 mEq/L olan bir hastada olması gereken düzeylere indiği görülmektedir ($1.5 \times \text{HCO}_3^- + 8$ formülüne göre). Yukarıdaki tanıların hepsinde bu hastada olduğu gibi artmış anyon açıklığı metabolik asidoz beklenir. Hastada dikkati çeken bir başka laboratuvar bulgusu ozmometre ile ölçülen plazma ozmolalitesinin artmış olduğudur (320 mOsm/kg). *Normal plazma ozmolalitesi 275-290 mOsm/kg'dır.* Hastada ozmolal açık olup olmadığını anlamak için bir de formül ile plazma ozmolalitesini hesaplamak gerekir:

$$\text{Osm} = 2(\text{Na}^+) + \frac{\text{BUN (mg/dl)}}{2.8} + \frac{\text{Glukoz (mg/dl)}}{18} \quad \text{olduğuna göre;}$$

$$\text{Osm} = 2 \times 140 + \frac{20}{2.8} + \frac{99}{18} = 293 \text{ mOsm/kg}$$

Ölçülen ozmolalite ile formülle hesaplanan ozmolalite arasındaki fark 10'dan fazla olduğuna göre (320-293=27), formüle koymadığımız ve ozmolaliteye katkısı olan bir maddenin hastanın kanında bulunduğu anlaşılmaktadır. Artmış anyon açıklı metabolik asidozu olan bir hastada böyle ozmolal açıktaki artış saptanırsa etilen glikol veya metil alkol intoksikasyonu düşünülmelidir. Daha sonra detaylı sorgulandığında hastanın intihar amacıyla antifiriz (etilen glikol içermektedir) içtiği anlaşılmıştır. Bu hastada çok ciddi asidemi olduğu için intravenöz (İV) bikarbonat tedavisi gereklidir. Ayrıca İV etil alkol ve hemodiyaliz tedavileri de düşünülmelidir.

27.48 yaşında, kronik hemodiyaliz tedavisi görmekte olan bir erkek hastada barsak obstrüksiyonu nedeniyle 3 gün önce laparotomi yapılmış. Nazogastrik sondası var. Parenteral tedavi almakta. Hemodiyaliz tedavisi sürmekte. Hasta rahat. Barsak sesleri (-).

Laboratuvar bulguları: Hct: %32, lökosit: 8500/mm³, glukoz: 89 mg/dl, BUN: 76 mg/dl, kreatinin: 11.2 mg/dl, Na: 140 mEq/L, K: 5.0 mEq/L, Cl: 75 mEq/L, HCO₃⁻: 55 mEq/L, PO₂: 90 mmHg, PCO₂: 54 mmHg, pH: 7.58.

Yukarıdaki hasta için hangisini/hangilerini uygularsınız?

- A. İV asetazolamid B. İV ranitidin C. Endotrakeal entübasyon
D. Hemodiyaliz tedavisine ara veririm E. Nazogastrik aspirasyonu keserim

Hastada HCO₃⁻ ve PCO₂ düzeyleri yükselmiş. Anyon açığı artmamış (10 mEq/L). Alkaleminin nedeninin metabolik alkaloz olduğu anlaşılmaktadır. PCO₂ düzeyi kompanzatuvar sınırlar içinde artmıştır. Bu nedenle metabolik alkaloz dışında başka bir asit-baz bozukluğu söz konusu değildir. Hastadaki metabolik alkalozun nedeninin nazogastrik sonda olduğu ilk bakışta anlaşılmaktadır. Nazogastrik aspirasyon kesilecek olursa metabolik alkalozun gerilemesi beklenir. Fakat hastada henüz barsak sesleri alınmadığı için bir süre daha nazogastrik sondanın takılı durması gereklidir. Diğer taraftan hemodiyaliz tedavisine ara vermek, hastanın üremik tablosunu ağırlaştıracağı için sakıncalıdır. Ayrıca metabolik asidoz yapan bir diüretik olan asetazolamidin kullanılması, hastada yeterli idrar yapımı olmadığı için etkisiz kalacaktır. Böyle bir hastada endotrakeal entübasyon hastanın alkalemisini daha da artırabileceği için çok tehlikelidir. Nazogastrik aspirasyonun henüz sonlandırılmayacağı böyle bir hastada en uygun tedavi İV ranitidin uygulamasıdır. Bu sayede mide lümenine sekrete edilen hidrojen iyonu miktarı azalacak ve hastanın metabolik alkalozu gerileyecektir.

KAYNAKLAR

- 1.Ecder TS. Asit-Baz dengesi ve bozuklukları. Türk Böbrek Vakfı, İstanbul: 1998.
- 2.Cogan MG. Fluid and Electrolytes. Physiology and Pathophysiology. Appleton and Lange, New Jersey, 1991.

3. Brenner BM, Rector FJ. The Kidney. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991.
4. Massry SG, Glasscock RJ. Textbook of Nephrology. (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
5. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Mc Graw Hill, New York, 1994.
6. Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology. A problem based approach. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994 ve 1999.

ÖNEMLİ YASALAR

Bu bölümde 8 Mayıs 2005 tarihinde yayımlanan Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik daha sonra yapılmış değişiklikleri ile 1979-1982 tarihli Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun ve Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nden (2000-2005) bahsedilmiştir. Sağlık Bakanlığı web sayfası (<http://www.saglik.gov.tr>) ve Resmi Gazeteden (<http://rega.basbakanlik.gov.tr>, 27 Haziran 2000 tarihinden itibaren Resmi Gazete arşivi elektronik ortamda mevcuttur) diğer yasa ve yönetmeliklere ulaşmak mümkündür. Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik'te bahsedilen Eklere yukarıda bahsedilmiş web sayfalarından ulaşılabilir.

Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik

8 Mayıs 2005 Tarih ve 25809 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanmıştır.

BİRİNCİ KISIM

Genel Hükümler

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1 — Bu Yönetmeliğin amacı; modern tıbbın bir gereği olarak, akut ve kronik böbrek yetmezliği bulunan hastaların hayatlarını devam ettirmede, böbrek nakline hazırlanmalarında ve gerekli diğer tıbbi durumlarda diyaliz yöntemlerini uygulayacak merkezlerin açılmalarına, faaliyetlerine, denetlenmelerine, kapatılmalarına, diyaliz merkezlerinde çalışacak ve bu merkezlerin tıbbi denetimini gerçekleştirecek personelin eğitilmesine ve sertifikalandırılmasına ilişkin esas ve usûlleri belirlemektir.

Kapsam

Madde 2 — Bu Yönetmelik; kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek kişiler ve özel hukuk tüzel kişilerini ve diyaliz hizmeti ile ilgili tıbbi, idari ve eğitim faaliyetlerinin tamamını kapsar.

Dayanak

Madde 3 — Bu Yönetmelik; 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesi ile 9 uncu maddesinin (c) bendine ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 43 üncü maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4 — Bu Yönetmelikte geçen;

Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,

Genel Müdürlük: Bakanlık Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğünü,

Müdürlük: İl sağlık müdürlüklerini,

Diyaliz: Böbrek yetmezliği veya başka sebeplerle insan vücudunda biriken toksik maddelerin temizlenmesi amacı ile uygulanan diyaliz yöntemlerini,

Hemodiyaliz: Hemodiyaliz cihazı vasıtasıyla yapay membran kullanılarak diyaliz merkezlerinde veya evde yapılan standart ve high flux, hemodiafiltrasyon ve benzeri alternatif diyaliz yöntemlerini,

Periton diyalizi: Son dönem böbrek yetmezliği hastaları için hemodiyalize alternatif olarak kullanılan sürekli ayaktan, sürekli siklik, aralıklı ve aletli periton diyalizi ve benzeri diyaliz yöntemlerini,

Ev hemodiyalizi: Bir diyaliz merkezi ile bağlantılı olmak kaydıyla, hastanın talebi ve bilgilendirilmiş onay formu alınarak ve tıbbi kontrolleri diyaliz merkezi tarafından yapılmak kaydıyla evde yapılan diyaliz yöntemlerini,

Diyaliz merkezi: Genel olarak, erişkin ve pediatrik diyaliz hastalarına diyaliz yöntemlerinin uygulandığı, kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek kişiler ve özel hukuk tüzel kişilerine ait diyaliz tedavi merkezlerini,

Hemodiyaliz merkezi: Sadece hemodiyaliz yöntemlerinin uygulandığı diyaliz merkezlerini,

Periton diyalizi merkezi: Sadece periton diyalizi yöntemlerinin uygulandığı diyaliz merkezlerini,

Özel diyaliz merkezi: Diyaliz yöntemlerinin uygulandığı, gerçek kişilere veya özel hukuk tüzel kişilerine ait diyaliz merkezlerini,

Kurul: Diyaliz Bilimsel Danışma Kurulunu,

Diyaliz eğitim merkezi: Bu Yönetmelikte belirlenen eğitim şartlarını haiz olup, diyaliz merkezlerinde çalışacak ve bu merkezlerin tıbbi denetimini gerçekleştirecek personelin eğitim faaliyetlerini yürüten ve Bakanlıkça eğitim vermek üzere yetkilendirilmiş diyaliz merkezlerini,

Komisyon: Müdürlük nezdinde teşkil olunan Diyaliz Merkezleri Başvuru Değerlendirme Komisyonunu, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Diyaliz Bilimsel Danışma Kurulu

Kurulun teşkili

Madde 5 — Kurul; Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğünün başkanlığında veya konuyla ilgili görevlendireceği en az daire başkanı düzeyindeki bir idari amir ile nefroloji alanında bilimsel olarak temayüz etmiş ve bir diyaliz merkezinde en az beş yıl aktif olarak çalışmış öğretim üyeleri veya uzman tabipler arasından Bakanlıkça seçilen altı üye olmak üzere toplam yedi üyeden oluşur.

Kurul üyeleri, üç yıl süreyle görev yaparlar. Yeni Kurul üyeleri seçilinceye kadar, mevcut üyelerin görevi devam eder.

Herhangi bir sebeple üyeliğin boşalması halinde, kalan süreyi tamamlamak üzere yeni üye seçilir. Üyeliğe aynı usulle tekrar seçilmek mümkündür. Kurul toplantılarına kabul edilebilir bir mazereti olmaksızın iki defa üst üste veya bir üyelik döneminde toplam dört defa katılmayan üyenin Kurul üyeliği sona erer.

Bakanlık gerekli durumlarda veya Kurulun teklifi halinde toplantının gündemine göre nefroloji uzmanlarından uygun göreceği sayıdaki uzmanı, Kurulun faaliyetlerine yardımcı olmak üzere görevlendirebilir veya bu uzmanlardan müttesekkil çalışma grupları oluşturabilir.

Kurulun görevleri

Madde 6 — Kurul, aşağıda belirtilen görevleri yerine getirir:

- a) Ülke genelinde diyaliz hizmetlerinin gelişimini izleyerek, alınacak tedbirleri ve ulusal stratejileri belirlemek için ihtiyaç duyulan konularda Bakanlığa görüş bildirmek,
- b) Diyaliz merkezlerinin yıllık faaliyetlerini değerlendirmek ve gerekli hallerde alınacak tedbirler konusunda Bakanlığa görüş bildirmek,
- c) Diyaliz merkezlerine eğitim yetkisi verilmesine veya verilmiş bu yetkilerin kaldırılmasına esas olmak üzere, Bakanlığa görüş bildirmek,
- d) Diyaliz eğitim merkezlerinin eğitim faaliyetlerinin denetlenmesine yönelik çalışmalara katılmak ve destek olmak,
- e) Diyaliz eğitim merkezlerinin ve bu merkezlerin uygulayacağı eğitim müfredatının temel esaslarının ve konularının belirlenmesi ve tıbbî gelişmelere paralel olarak güncelleştirilmesi ile eğitim ve sınavlar hakkında Bakanlığa görüş vermek,
- f) Gerek görüldüğünde, diyaliz tedavisinde kullanılan ilaçlar, solüsyonlar, araç ve gereçler ile ilgili standartların belirlenmesinde Bakanlığa bilimsel görüş vermek,
- g) Gerektiğinde, Bakanlığın talebi üzerine diyaliz merkezlerini yerinde incelemek, denetlemek ve sonucunu bir rapor ile Bakanlığa sunmak,
- h) Gerektiğinde diyaliz ile ilgili ulusal tanı ve tedavi protokollerini belirlemek,
- ı) Bakanlığın isteği üzerine, ulusal diyaliz kayıt sisteminin düzenlenmesi konusunda esasları oluşturmak, yürütülmesi ve denetlenmesi konusunda aktif görev almak,
- i) Bu Yönetmeliğin uygulanması ile ilgili olarak Bakanlığın gerekli gördüğü diğer konularda görüş bildirmek.

Kurulun çalışma esas ve usûlleri

Madde 7 — Kurul, yılda Ocak, Mayıs ve Eylül aylarında olmak üzere en az üç kez toplanır. Bakanlık gerekli hallerde, Kurulu olağan toplantıları dışında da toplantıya davet edebilir. Toplantı tarihi, yeri ve gündemi, olağan dışı toplantılar hariç olmak üzere, en az on beş gün önce üyelere yazılı olarak bildirilir.

Kurul, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürünün başkanlığında veya Genel Müdürün katılmadığı toplantılar için, üyelerin kendi aralarında yapacakları oylamayla bir yıl süre ile görev yapmak üzere seçilecek bir üyenin başkanlığında toplanır. Bu halde, aynı üye en çok üç defa üst üste Kurul Başkanı olarak seçilebilir.

Kurul, en az beş üyenin katılımı ile toplanır ve üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar alır. Oylarda eşitlik olması halinde, Başkanın kullandığı oy yönünde çoğunluk sağlanmış sayılır.

Kurul kararları, karar defterine yazılır ve toplantıya katılan üyelere imzalanır. Kararı imzalamadan toplantıyı terk eden üye o toplantıya katılmamış kabul edilir. Karara muhalif olanlar, şerh koymak suretiyle kararları imza ederler. Muhalif görüş gerekçesinin, karar altında veya ekinde belirtilmesi zorunludur.

Kurulun sekreteryası hizmetleri Genel Müdürlükçe yürütülür.

Kurul, gerekli gördüğü hallerde diyaliz ile ilgili sivil toplum kuruluşları ve özel sektör temsilcilerini, tüm masrafları kendilerine ait olmak üzere toplantıya davet edebilir.

Memuriyet mahalli dışından toplantıya iştirak eden kurul üyelerine 6245 sayılı Harcırah Kanunu hükümleri çerçevesinde Bakanlık tarafından harcırah ödenir.

İKİNCİ KISIM
Diyaliz Merkezleri

BİRİNCİ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinin Kurulması,
Bina Durumu, Bölümler, Araç ve Gereçler

Diyaliz merkezlerinin kurulması

Madde 8 — Diyaliz merkezleri, kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek kişiler ve özel hukuk tüzel kişileri tarafından, sadece diyaliz uygulamak amacıyla ayrı bir merkez olarak kurulabileceği gibi, bunlara ait olan;

- a) Genel hastaneler bünyesinde,
- b) Nefroloji alanında hizmet veren özel dal hastane veya merkezlerinde;
- c) Çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında faaliyet gösteren özel dal hastanelerinde, bağımsız bir bölüm olarak da kurulabilir.

Birinci fıkrada sayılanlar haricindeki özel dal hastaneleri, özel dal merkezleri, teşhis merkezleri, tıp merkezleri, poliklinikler ve klinikler bünyesinde diyaliz merkezi açılmaz.

Kamu kurum ve kuruluşlarına ait her türlü hemodiyaliz merkezleri için izin belgesinin ve özel hastane bünyesindeki diyaliz bölümü veya müstakil olarak kurulacak özel diyaliz merkezlerinin açılabilmesi için gerekli olan Açılma İzin Belgesinin (Ek-11), ilgili valilikten alınması zorunludur.

Yatak sayısı en az yirmi beş olan hastaneler bünyesinde akut ve/veya acil durumlarda kullanılmak üzere en çok iki adet diyaliz cihazı bulundurulabilir. Bu halde, açılma izin belgesi düzenlenmesi gerekmez.

Sertifikalı bir sorumlu tabip ve sertifikalı hemşire çalıştırılmak ve Bakanlığın uygun görüşü alınmak kaydıyla, kamuya ait hastaneler bünyesinde veya daha önce diyaliz merkezi olmayan bir yerleşim yerinde ilk kez hizmete geçecek üniteler için, en çok dört cihaza kadar izin belgesi düzenlenmez. Ancak, buraların kamuya ait en yakın merkez desteğinde hizmet sürdürmesi için; Diyaliz Hizmetleri Üç Aylık Bilgi Formu (EK-2) ve Diyaliz Merkezleri Bilgi Formu (EK-4) 'ü doldurarak Müdürlüğe bildirmeleri gerekir.

Bina durumu

Madde 9 — Diyaliz merkezleri; imar ile ilgili mevzuat hükümlerine göre yapı kullanma izni almış olan veya yapı kullanma izin belgesi olmamasına rağmen mahalli belediyeden bina için yapı kullanma izin belgesi verileceği yönünde yazılı belge alınan, müstakil olarak bu işe ayrılmış binalarda veya çok katlı binaların ayrı girişi olan müstakil bölümlerinde kurulur.

Diyaliz merkezlerinde diyaliz tedavi salonları bodrum katlarda bulunamaz. Binanın hemodiyaliz merkezi olarak kullanılan kısımlarında, periton diyalizi ve laboratuvar dışında başka amaçlı oda veya birimler bulunamaz.

Diyaliz merkezinin bulunduğu bina için, bu maddenin birinci fıkrasında belirtilen yapı kullanma izin belgesinin yanında;

a) Başka amaçla yapılmış olup, diyaliz merkezi açılacağı belirtilen binanın teknik uygunluğunun İl Bayındırlık ve İskan Müdürlüğü tarafından onaylanması,

b) Çok katlı binalarda faaliyette olan diyaliz merkezlerinde, zemin ve birinci katın haricindeki katlarda da hasta tedavi ve kullanım alanı mevcut ise, sedye taşımaya müsait ve merkezin jeneratörüne bağlı olan asansör bulunması,

c) Yangına karşı güvenlik tedbirlerinin alındığını gösteren ve yetkili merciden verilen raporun olması,

d) Diyaliz merkezinin, sıcak mevsimlerde uygun klima sistemiyle soğutulması ve her türlü soba hariç olmak üzere, merkezi veya kat kaloriferi sistemi veya uygun ısı temin eden bir sistemle ısıtılarak, oda sıcaklığının ortalama 22 derece tutulması,

e) Merkezlerde, elektrik kesilmesi halinde en kısa süre içinde otomatik olarak devreye girebilecek ve elektrik projesinde hesaplanan kurulu gücün en az % 70'i oranında uygun güç ve nitelikte bir jeneratör bulunması, zorunludur.

Açılma İzin Belgesi (Ek-11) alındıktan sonra binada yapılan esasa yönelik değişikliklerin izin belgesini düzenleyen valilikçe uygun görülmesi gerekir.

Hemodiyaliz merkezinin bölümleri

Madde 10 — Hemodiyaliz merkezlerinde, aşağıda belirtilen bölümlerin bulunması zorunludur;

a) Toplam alanı en az yirmi metrekare olan hasta kabul ve dinlenme bölümü,

b) Kadın ve erkek hastalar için ayrı olmak üzere hasta giyinme ve soyunma bölümü ile dolapları,

c) Su sistemi odası,

d) Yatak başına en az yedi metrekare düşecek şekilde diyaliz alanları; HBs Ag (+) hastalar için ayrı bir bölüm, HCV Ab (+) hastalar için ayrı cihazlar kullanılması ve hijyen kurallarına uyulması,

e) Acil bakım ve tedavi odası,

f) İdarî oda ve büro,

g) Kadın ve erkek hastalar için ayrı olmak üzere özürhükümler de yararlanabileceği şekilde düzenlenmiş, kapısı dışarı doğru açılan en az iki adet hasta tuvaleti ve iki adet lavabo; personel için ayrı bir tuvalet ve lavabo,

h) Depo olarak kullanılacak uygun bir alan.

Periton diyalizi merkezinin bölümleri

Madde 11 — Periton diyalizi merkezlerinde, aşağıda belirtilen bölümler bulunmalıdır;

a) Toplam olarak en az on beş metrekare alana sahip hasta kabul ve dinlenme bölümü,

b) Toplam olarak en az dokuz metrekare alana sahip hasta eğitimi odası,

c) Toplam olarak en az on iki metrekare alana sahip ve lavabosu bulunan tıbbî bakım ve solüsyon değişimi odası,

d) En az iki tuvalet,

e) Depo olarak kullanılacak uygun bir alan.

Periton diyalizi merkezi, bir hastane veya hemodiyaliz merkezi bünyesinde ise, bu maddenin (a), (d) ve (e) bentlerinde belirtilen bölümlerin bulunması gerekmez.

Diyaliz merkezinde bulunması gerekli cihaz, araç ve gereçler

Madde 12 — Diyaliz merkezlerinde, aşağıdaki cihazlar ile araç ve gereçlerin bulundurulması zorunludur;

a) Hemodiyaliz merkezleri için ilgili mevzuata ve alınacağı tarihteki standartlara uygun üretilmiş, orijin ülkede üretimi ve kullanımı devam eden ve üretici veya yetkili temsilci firma tarafından performans yeterliliği kanıtlanmış olan, biri yedek olmak üzere en az beş adet hemodiyaliz cihazı,

b) Hemodiyaliz merkezlerinde hemodiyaliz cihazları için su sistemi; kullanılan diyaliz cihazı sayısı ile orantılı kapasitede ve hemodiyaliz tedavisi için uygun suyu üreten; kum filtresi, aktif karbon filtresi, yumuşatıcı filtreler, mikropartikül tutucu, sterilizasyon amaçlı ultraviyole veya ultrafiltre sistemini de kapsayan reverse-ozmos sistemi,

c) Hemodiyaliz merkezlerinde kullanılan diyaliz cihazı sayısı kadar hareketli hasta yatağı veya koltuğu,

d) Periton diyalizi merkezlerinde en az iki adet hasta yatağı veya koltuğu,

e) Taşınabilir monitörlü elektrokardiyografi cihazı ve defibrilatör,

f) Ambu ve airway de içeren tam donanımlı acil müdahale kiti,

g) İhtiyaç anında birden fazla hastaya yetecek kapasitede olan oksijen desteği,

h) Birisi enfekte hastalar için olmak üzere en az iki adet Aspiratör ,

ı) Hasta hassas tartı sistemi,

i) Yeterli havalandırma sistemi,

j) Hastalar ile ilgili tıbbî kayıtları tutacak bellek kapasitesinde ve internet bağlantısı olan bilgi işlem sistemi,

k) Hastane bünyesinde bulunmayan diyaliz merkezleri için sterilizasyonun temini,

l) Sedye ve tekerlekli sandalye.

Diyaliz merkezi, hastalarına acil durumlarda sodyum ve potasyum seviyesi bakmak için lyonometri cihazı bulundurabilir.

Diyaliz merkezi, hastalarına acil durumlarda hizmet vermek üzere bir ambulans bulundurur. Bulunduramıyor ise, ruhsatlı bir özel ambulans servisi veya yerel kurum ve kuruluşlara ait acil yardım ambulans ekibi bulunan ambulans servisleri desteğinin sağlanmasına yönelik gerekli tedbirleri alır.

Diyaliz merkezi sadece kendi hastalarına yönelik olmak ve bu Yönetmeliğin 18 inci maddesinin üçüncü fıkrasının (a) bendinde aylık olarak yapılacağı öngörülen tetkikleri yapmak kaydı ile diyaliz merkezi bünyesinde, sorumlu uzmanın kontrolünde laboratuvar hizmeti verilebilir. 18 inci maddenin (b), (c), (d) bendlerindeki tetkikleri yapmak üzere müstakil girişli, ilgili mevzuat uyarınca ruhsatlandırılmış bir biyokimya laboratuvarı kurması veya bu nitelikleri haiz bir laboratuvar ile anlaşması zorunludur. Diyaliz merkezinin kendi hastaları haricindeki hastalar için (a) bendi kapsamındaki tetkikler olsa dahi tetkik yapmak istemesi halinde, bu fıkradaki nitelikleri haiz laboratuvar kurması zorunludur.

İKİNCİ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinde Bulunması Gereken Personel

Ruhsata esas personel

Madde 13 — Diyaliz merkezlerinde bulunması gereken ruhsata esas personel şunlardır;

a) Sorumlu Uzman: Her diyaliz merkezinde, Türkiye'de tababet icrasına engel hali olmayan, hastaların yaş grubuna göre nefroloji uzmanı veya çocuk nefrolojisi uzmanı bir tabibin bulunması şarttır.

Hemodiyaliz merkezi için sorumlu uzmanlık görevini yürütecek Nefroloji Uzmanı veya Çocuk Nefrolojisi Uzmanı bulunmadığı hallerde sorumlu uzmanlık görevi, onaltı yaş ve üzeri yaş grubu hastalar için sertifikalı İç Hastalıkları Uzmanı; onbeş yaş ve altı yaş grubu hastalar için sertifikalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı tarafından yürütülür.

Bu Yönetmelik kapsamında olan merkezlerin, 31/12/2007 tarihinden sonra ise herhangi bir şekilde sorumlu uzman değişikliğine gitmesi halinde veya bu tarihten sonra açılacak merkezlerde, merkezin türüne göre sorumlu uzmanlarının, Nefroloji Uzmanı veya Çocuk Nefrolojisi Uzmanı olması zorunludur.

Hem hemodiyaliz ve hem de periton diyalizi merkezi olarak faaliyet gösterecek merkezlerde görev yapan Nefroloji uzmanları, hem hemodiyaliz, hem periton diyalizi sorumlu uzmanlık görevini yürütebilirler.

Sorumlu uzman sertifikası; Bakanlıkça yetkilendirilmiş diyaliz eğitim merkezlerinde en az üç ay süre ile eğitim görmüş, eğitim sonunda bu merkezde yapılan teorik ve pratik sınavlarda başarılı olmuş İç Hastalıkları ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dallarında uzman olanlara Bakanlık tarafından verilir.

Erişkin hemodiyaliz merkezlerinde ondan fazla pediatrik yaş grubu hasta tedavi görüyor ise, bu merkezde bir Çocuk Nefrolojisi Uzmanının veya sertifikalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanının konsültan olarak bulunması gerekir. Pediatrik diyaliz merkezlerinde ondan fazla erişkin yaş grubu hasta tedavi görüyor ise, bu merkezde de bir Nefroloji Uzmanının veya sertifikalı İç Hastalıkları Uzmanının konsültan olarak bulunması gerekir.

Sorumlu uzman, tam gün çalışmak şartı ile aynı merkezde sorumlu tabip olarak da çalışabilir. Bu durumda, birden fazla özel diyaliz merkezinin sorumlu uzmanlık görevini üstlenemez. Merkezde ayrıca sorumlu tabibin bulunması halinde, sorumlu uzman en fazla bir diğer diyaliz merkezinin sorumluluğunu üstlenebilir. Kamu kurum ve kuruluşlarında 2368 sayılı Sağlık Personeli Tazminat ve Çalışma Esaslarına Dair Kanuna veya özel kanunlarına göre çalışıp, ayrıca serbest meslek icra etmek hakkı ve sorumlu uzmanlık yetkisini haiz tabipler, sadece bir özel diyaliz merkezinin sorumlu uzmanlık görevini üstlenebilirler.

Sorumlu uzmanın izinli veya hasta olması gibi kabul edilebilir bir mazeretinin bulunması hallerinde, sorumlu uzman sertifikasını haiz bir uzman, en çok altı aylık süreyle ve müdürlüğe bildirilmek suretiyle çalıştırılabilir. Bu sürenin sonunda sorumlu uzmanın görevine dönmemesi halinde merkez, yeni bir sorumlu uzman ile sözleşme yaparak müdürlüğe bildirmek zorundadır.

b) Sorumlu Tabip: Her hemodiyaliz merkezinde, tam gün çalışan en az bir sorumlu tabibin bulunması şarttır. Sorumlu tabibin, Türkiye’de tababet icrasına engel bir halinin bulunmaması ve diyaliz tabipliği sertifikasına sahip olması gerekir.

Diyaliz tabipliği sertifikası, diyaliz eğitim merkezlerinde altı ay süre ile eğitim gören ve bu eğitim sonunda bu merkezde yapılan teorik ve pratik sınavda başarılı olanlara Bakanlıkça verilir.

Özel hemodiyaliz merkezlerinde açılma izin belgesi için asgari bulunması gerekli sertifikalı tabip sayısı, aktif hemodiyaliz cihazı sayısına göre belirlenir. İlk yirmi cihaza kadar bir; yirmi bir ilâ kırk cihaz için iki; müteakip her yirmi cihaz için ilâve bir sertifikalı tabip bulunması zorunludur. Sorumlu uzmanın tam gün süre ile çalışması halinde, ilk yirmi cihaza kadar ayrıca bir sorumlu tabip istihdamı şart değildir.

Ancak, her tedavi seansı için, yirmi hasta için bir; yirmi bir ilâ kırk hasta için iki ve müteakip her yirmi hasta için ilâve bir sertifikalı tabibin mevcut olması zorunludur. Diyaliz merkezleri asgari bulunması zorunlu olan sayının üstünde sertifikalı tabibi 2368 sayılı Kanuna göre kısmi zamanlı olarak bulundurabilir.

Sorumlu tabibin izinli veya hasta olması gibi kabul edilebilir bir mazeretinin bulunması hallerinde diyaliz tabipliği sertifikasını haiz bir tabip, en çok altı aylık süreyle ve müdürlüğe bildirilmek suretiyle sorumlu tabip yerine çalıştırılabilir. Bu sürenin sonunda sorumlu tabibin görevine dönmemesi halinde merkez, yeni bir sorumlu tabip ile sözleşme yaparak müdürlüğe bildirmek zorundadır.

c) Hemşire: Diyaliz merkezlerinde sertifika sahibi en az iki hemşire bulunması zorunludur. Hemşirelerden birisi sorumlu hemşire olarak seçilir. Diyaliz hemşireliği sertifikası, diyaliz eğitim merkezinde üç ay süreyle diyaliz eğitimi görmüş olanlarla, sorumlu uzman, sorumlu hekim ve sorumlu hemşirenin müştereken vereceği, gereken yeterliğe sahip olduğuna dair uygunluk yazıları ile bir hemodiyaliz merkezinde aralıksız en az bir yıl çalıştığını belgeleyenlere, sağlık meslek liselerinin hemşirelik bölümü mezunu olup da sağlık hizmetleri meslek yüksekokullarının diyaliz bölümünden mezun olan diyaliz teknikerlerine, eğitim merkezlerinde yapılan teorik ve pratik sınavda başarılı olmak kaydıyla Bakanlıkça verilir. Bu durumda sağlık hizmetleri meslek yüksek okullarının diyaliz bölümlerinden mezun diyaliz teknikerleri, bu maddenin (d) bendinde belirtilen unvanla çalıştırılmazlar.

Hemodiyaliz merkezlerinde Açılma İzin Belgesi için hemşire sayısı, merkezdeki hemodiyaliz cihazının sayısına göre belirlenir. İlk beş cihaz için iki, bu sayının üzerinde ilâve her beş cihaz için ilâve bir hemşire bulunması zorunludur.

Ancak, her tedavi seansında on hastaya kadar iki hemşire; daha sonraki her beş hasta için ilâve bir hemşire bulunması gereklidir.

Periton diyalizi merkezi hemşire sayısı, merkezdeki hasta sayısına göre belirlenir. İlk elli hasta için iki; ilâve her yirmi beş hasta için bir hemşire çalıştırılır.

Acil durumlarda ve mücbir sebeplerden dolayı sertifika sahibi hemşirenin bulunmaması hallerinde, geçici olarak ve tam gün süreyle hemşire çalıştırılabilir. Bu durumda çalışacak hemşirenin gözetiminden sorumlu bir sertifikalı hemşire bulunması gerekir. Bu şekilde çalıştırılan hemşirenin takip eden ilk eğitim döneminde eğitim başvurusunun yapılması zorunludur.

d) Diyaliz Teknisyeni veya Teknikeri: Her hemodiyaliz merkezinde sağlık hizmetleri meslek yüksek okullarının diyaliz bölümlerinden mezun diyaliz teknikeri veya diyaliz cihazları ile müstemilatı konusunda en az üç ay süre ile eğitim gördüğüne dair belge veya diplomayı haiz en az bir teknisyen veya tekniker bulunması gerekir.

Diğer personel

Madde 14 — Diyaliz merkezlerinde bulundurulacak diğer personel;

a) Diyetisyen: Her hemodiyaliz merkezinde, danışman olarak ve kısmi zamanlı görev yapacak bir diyetisyen bulunması gerekir. Diyetisyen her hastayı ayda en az bir kere yada hasta veya sorumlu hekim tarafından istendiği zamanda görebilecek şekilde mesai yapar, hastaların beslenme sorunlarını dinler ve diyet rejimini belirler. Çalışmalarına dair tüm bilgileri hasta dosyasına kaydetmek ve tarih atarak imzalamakla yükümlüdür.

Diyetisyenler, mesai ve ulaşım imkânları uygun olmak kaydıyla, aynı il veya ilçelerdeki hemodiyaliz merkezlerinden en çok dört tanesinde görev yapabilirler.

b) Psikiyatri Uzmanı veya Psikolog: Her hemodiyaliz merkezinde danışman olarak ve kısmi zamanlı görev yapacak bir Psikiyatri Uzmanı veya Psikolog bulunması gerekir. Hemodiyaliz merkezlerinde çalışacak Psikiyatri Uzmanı veya Psikologlar, her hastayı ayda en az bir kere yada hasta veya sorumlu hekim tarafından istendiği zamanda

görebilecek şekilde mesai yaparlar. Gerekli gördüklerinde psikoterapi seansları düzenlerler ve hastaların psikolojik durumlarıyla yakından ilgilenirler. Çalışmalarına dair tüm bilgileri, hasta dosyasına kaydetmek ve tarih atarak imzalamakla yükümlüdürler.

Psikiyatri Uzmanı veya Psikologlar, mesai ve ulaşım imkânları uygun olmak kaydıyla, aynı il veya ilçelerdeki hemodiyaliz merkezlerinden en çok dört tanesinde görev yapabilirler.

c) Sosyal Hizmet Uzmanı: Hasta sayısı 100'ün üstündeki diyaliz merkezlerinde; yada hasta sayısı 100'ün altında olup sorumlu hekimin gerek görmesi veya hasta talebinin olması halinde, Yönetmeliğin 16 ncı maddesinin ikinci fıkrasının (g) ve (h) bentlerinde belirtilen belgeler Müdürlüğe sunulmak kaydıyla, ihtiyaç duyulduğunda merkezde bulunmak üzere kısmi zamanlı görev yapacak danışman bir Sosyal Hizmet Uzmanı bulunması temin edilir.

Bu durumda görev yapan Sosyal Hizmet Uzmanları, mesai ve ulaşım imkânları uygun olmak kaydıyla, aynı il veya ilçelerdeki hemodiyaliz merkezlerinden en çok dört tanesinde görev alabilirler.

d) Yardımcı personel: Hemodiyaliz merkezlerinde her beş hemodiyaliz cihazı için bir yardımcı personel; periton diyalizi merkezlerinde ise, en az bir yardımcı personel bulunması gereklidir. Merkezler bu ihtiyaçlarını hizmet alımı yoluyla da giderebilirler.

Diyaliz merkezleri bu madde kapsamındaki personeli en geç açılış onayını takip eden iki ay içinde yukarıdaki şartlar dahilinde temin eder.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinin Açılması

Komisyon

Madde 15 — Diyaliz merkezlerinin açılması için yapılan başvuruyu değerlendirmek üzere, her müdürlük nezdinde Diyaliz Merkezleri Başvuru Değerlendirme Komisyonu teşkil olunur.

Komisyon, İl Sağlık Müdürünün görevlendireceği bir Müdür Yardımcısının veya ilgili Şube Müdürünün başkanlığında; bu Yönetmeliğin 13 üncü maddesinde belirtilen sorumlu uzman niteliklerini haiz olan ve kamu kurumlarına ait hastaneler bünyesinde çalışan, biri asil ve biri yedek olmak üzere iki uzman tabip ve varsa Müdürlükten yoksa İl Bayındırlık ve İskan Müdürlüğünden bir mühendis veya mimar olmak üzere toplam üç kişiden oluşur.

Komisyonunda yer alacak Sağlık Müdür Yardımcısının veya ilgili Şube Müdürünün diyaliz sertifikasına sahip veya bu Yönetmeliğe göre diyaliz eğitimi alma şartlarını haiz bulunması gerekir. Bu personelden birisinin herhangi bir şekilde Komisyona iştirak edememesi halinde diğeri, Komisyon başkanlığını yürütür.

O il sınırları içerisinde Yönetmelikte belirtilen sorumlu uzman niteliklerini haiz bir uzman tabip bulunamaması halinde, en yakın ildeki kamu kurumlarına ait hastaneler bünyesinde çalışan uzman tabipler görevlendirilebilir. Bu şekilde görevlendirilen uzman tabiplere, Komisyondaki görevleri süresince kurumlarınca idarî izin verilir; bunların harcırahı 6245 sayılı Harcırah Kanunu hükümleri çerçevesinde, talep eden Müdürlük tarafından karşılanır.

Komisyon üyesi olarak belirlenen uzman tabipler, sorumlu uzmanı olacağı kamu veya özel diyaliz merkezinin açılma başvurularının değerlendirilmesine iştirak edemezler.

Başvurular, Komisyonunda değerlendirilirken; il genelindeki diyaliz hasta sayısı, ikamet adresleri, ulaşım olanakları, mevcut cihaz sayısı ve diğer merkezlerin yerleşim durumu ve ildeki hastaların da ihtiyaçları ve hizmet kalitesi göz önünde bulundurularak, belirli bir plan ve program dahilinde değerlendirilir ve kaynakların uygun kullanımına ve atıl kapasiteye yol açılmamasına dikkat edilir.

Başvuru ve açılma iznine esas belgeler

Madde 16 — Diyaliz merkezi açacakların bir dilekçe ile Müdürlüğe başvurmaları gerekir.

Dilekçeye ekli başvuru dosyasında bulunması gereken bilgi ve belgeler şunlardır;

a) 1/100 ölçekli, merkezin her katı için ayrı düzenlenmiş, yerleşim ve kullanım alanlarını gösteren İl Bayındırlık ve İskan Müdürlüğü tarafından tasdik edilmiş plânlar,

b) Yapı kullanma izni belgesi veya yapı kullanma izin belgesi henüz alınamamışsa mahalli belediyeden bina için yapı kullanma izin belgesi verileceği beyanını gösteren yazılı belge,

c) Yangına yönelik tedbirlerin alındığına dair yetkili merciden alınmış olan rapor,

d) Diyaliz merkezinde kullanılacak cihaz, araç ve gereçlerin diyaliz merkezi sahipliğinde olduğunu gösteren ve merkez yetkilisi tarafından onaylanan liste,

e) Kurucu gerçek kişi ise, nüfus hüviyet cüzdanının; vakıf ise, vakıf senedinin ve ticaret sicil gazetesini kaydının; şirket ise, sermaye durumunun ve şirket ortaklarını gösteren ticaret sicili gazetesinin örneği,

f) Diyaliz merkezinde görev yapacak Sorumlu Uzmanın, Sorumlu Tabibin, Hemşirenin ve Diyaliz Teknisyeninin veya Teknikerinin bu Yönetmelik uyarınca istenilen meslekî sertifikaları ile diplomalarının ve uzmanlık belgelerinin örnekleri; kamu kurum ve kuruluşlarından yapılan başvurularda ise, bu belgelerin kurum amirinden tasdikli örnekleri,

g) Özel diyaliz merkezinde görev yapacak personelin tamamı ile yapılan sözleşmeleri,

h) Personelin ikametgâh belgeleri; İkametgâh yeri olarak, büyük şehir belediyesi olan yerlerde büyük şehir belediye sınırları; diğer yerlerde ise belediye sınırları dikkate alınarak, hazırlanacak personelin ikametgâh belgeleri,

ı) Diyaliz merkezinde tam gün çalışması gereken Sorumlu Tabibin ve aynı zamanda Sorumlu Tabip olarak tam gün çalışacağı bildirilen Sorumlu Uzmanın muayenehanesi haricinde başkaca bir serbest meslek icrası olmadığına dair ilgili tabip odasınınca düzenlenen belge,

i) Reverse-ozmos su sisteminin özellikleri ve kapasitesi hakkında üretici firma tarafından düzenlenen rapor,

j) Diyaliz merkezinde kullanılacak suyun, arıtma öncesi bakteriyolojik ve kimyasal analiz sonuçlarını bildiren rapor ile yeterli nitelikte ve kapasitedeki su sisteminin yaptığı arıtma sonrasında elde edilen suyun, bakteriyolojik ve kimyasal analiz sonuçlarının Avrupa Birliği Farmakopedandaki standartlara uygun olduğunu gösterir belge,

k) Merkezde kullanılacak diyaliz cihazlarının marka, imâl tarihi, imâl edildiği ülkeyi belirten liste ve onaylı fatura örnekleri,

l) Ambulans ruhsatının örneği veya ambulans hizmetleri sözleşmesinin aslı,

Bu maddenin (h) bendinde belirtilen ikametgahla ilgili kısıtlamanın dışına, ancak haklı sebeplerin mevcudiyeti ve buna istinaden Müdürlüğün uygun görüşü ve kamu personeli için ayrıca Valiliğin yazılı onayı ile çıkılabilir.

Açılma izin belgesi

Madde 17 — Başvuru: Diyaliz Merkezleri Başvuru Değerlendirme Komisyonu tarafından öncelikle dosya üzerinde incelenir ve noksanlıklar var ise, diyaliz merkezi açma talebinde bulunanlara yazı ile bildirilir.

Başvuru dosyasında noksanlık yok ise, açılmak istenilen merkezler Komisyon tarafından personel, bina, tıbbi donanım ve cihaz, araç ve gereçler ile bu Yönetmeliğin öngördüğü diğer hususlara uygunluk yönünden yerinde ve üyelerin tamamının iştiraki ile incelenerek, sonuçları bir rapor halinde İl Sağlık Müdürlüğüne sunulur.

Başvuru belgeleri noksan veya inceleme sonucunda durumu mevzuata uygun olmayan diyaliz merkezine ilişkin başvuru dosyası, ret gerekçeleriyle birlikte başvuru sahibine resmî bir yazı ile iade edilir.

Müdürlüğe yapılan başvuru üzerine gerekli işlemler, başvuru tarihinden itibaren en geç on beş iş günü içerisinde sonuçlandırılır.

Başvuru dosyası noksansız ve yerinde yapılan incelemede uygun görülen merkezler için merkez sahibi adına, Müdürlükçe hazırlanan ve Vali tarafından onaylanan Açılma İzni Belgesi (EK-11) verilir. Merkez bu belge ile faaliyete geçer ve sosyal güvenlik kurumları ile anlaşma imzalayabilir. Müdürlük tarafından hazırlanan ve Vali tarafından onaylanan açılma izin belgesi ile başvuru dosyasının özetini gösterir Diyaliz Merkezleri Dosya Özeti Formu (EK-12) Müdürlükçe doldurulup onaylanarak Bakanlığa gönderilir. Bakanlık gerekli gördüğü taktirde diyaliz merkezini yerinde denetledikten sonra yada doğrudan nihai çalışma ruhsatını düzenler.

Açılma izni belgesi müdürlükçe düzenlendiği tarihten itibaren altı ay içerisinde faaliyete geçmeyen diyaliz merkezlerine verilen açılma izninin hükmü kalmaz ve açılma izni belgesi, ilgili valilikçe iptal edilir.

Açılma izin belgesinde merkezin, hemodiyaliz veya periton diyalizi merkezi olduğu açıkça belirtilir. Ancak, hemodiyaliz merkezi bünyesinde, periton diyalizi merkezi açılması durumunda ayrıca açılma izin belgesi düzenlenmez; sadece açılma izin belgesine bu hususta gerekli şerh düşülür.

Merkez sahibinin veya merkezin kayıtlı cihaz kapasitesinin değiştirilmesi talebi hallerinde, Müdürlüğe sadece değişen hususlar ile ilgili belgeler sunulur ve açılma izin belgesi yeniden alınarak Ruhsat değişikliği yapılmak üzere Bakanlığa gönderilir.

Adres değişikliği halinde; diğer konularda değişiklik yok ise, bu Yönetmeliğin 16 ncı maddesinin (a), (b) ve (c) bentlerinde belirtilen belgeler sunulur ve açılma izni belgesi yeniden alınır.

Adres değişikliği ve ruhsatında kayıtlı cihaz kapasitesinin değiştirilmesi durumlarında, Komisyon tarafından yerinde inceleme yapılır ve yukarıdaki fıkralara göre işlemler yürütülür.

Bakanlığa bağlı eğitim ve araştırma hastanesi bünyesinde açılacak diyaliz merkezi veya ünitesi için bu Yönetmelik hükümlerine uygun şekilde hazırlanan dosya, dilekçe ekinde doğrudan Bakanlığa sunulur ve gerekli iş ve işlemler yapılarak açılma izin belgesi, Bakanlıkça düzenlenir.

ÜÇÜNCÜ KISIM

Diyaliz Merkezlerinin İşleyişi

BİRİNCİ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinde Tıbbi Takip, Tetkik ve Kontroller

Tıbbi takip ve tetkikler

Madde 18 — Diyaliz merkezlerinde diyaliz tedavisi gören her hasta için ayrı bir hasta takip dosyası tutulur. Hastalara, aşağıdaki laboratuvar tetkikleri belirtilen periyotlarda yaptırılır.

Diyaliz tedavisine ilk defa alınacak hastalarda kan grubu tayini ve aşağıda belirtilen tetkiklerin tamamı yapılmalıdır.

Bir diyaliz merkezine ilk kez gelen hastalar eski diyaliz hastası olsa bile kan grubu tayini, HIV ve Hepatit testleri öncelikle yapılır. Daha sonra kronik hastaların takibinde;

a) Ayda bir defa yapılması gereken tetkikler;

- 1) Kan üre veya üre nitrojeni (giriş ve çıkış),
- 2) Serum kreatinini (giriş ve çıkış),
- 3) Serum Potasyumu (giriş ve çıkış),
- 4) Serum Na, Ca ve P seviyesi,
- 4) Alanin aminotransferaz (ALT),
- 5) Kan şekeri,
- 6) Serum total protein ve albümin,
- 7) Hemogram (6-12 parametre),
- 8) Venöz bikarbonat (total karbondioksit).

Merkezler ayrıca diyaliz yeterliliğini belirleyen parametreleri (Kt/V ve URR) aylık olarak hesaplayarak istendiğinde Bakanlığa bildirmek zorundadırlar.

b) Üç ayda bir defa yapılması gereken tetkikler;

1) Hepatit göstergeleri negatif olan hastalarda ELISA 2, 3 veya Mikropartikül İmmün Assay (MEIA) veya kemiluminesans yöntemiyle tayin edilmek kaydıyla HbsAg, HbsAb, Anti-HCV,

2) Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin,

3) Ürik asit,

4) CRP,

5) Diabetik hastalarda HbA1c.

c) Altı ayda bir defa yapılması gereken tetkikler;

1) İntact PTH,

2) Alkalen fosfataz,

3) Lipitler (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid),

4) Anti-HIV tetkikleri (ELISA 2-3, Mikropartikül İmmünassay-MEIA veya kemiluminesans),

5) Tele kardiyogram (kuru ağırlık değerlendirilmesinde gereğinde ayda bir yapılabilir),

6) Elektro kardiyogram.

d) Yılda bir defa yapılması gereken tetkikler;

1) Hepatit göstergeleri pozitif olan hastalarda ELISA 2, 3 veya Mikropartikül İmmün Assay (MEIA) veya kemiluminesans yöntemiyle tayin edilmek kaydıyla HbsAg, HbsAb, Anti-HCV,

2) Gereğinde kemik grafileri (el, kafa, klavikula),

3) Ekokardiografi,

- 4) Batın ultrasonografisi,
- 5) Serum alüminyum düzeyi.

Hastaların izlenmesi ve eğitimi

Madde 19 — Diyaliz merkezleri, tedavilerini üstlendikleri hastaların bu Yönetmeliğin öngördüğü tetkiklerini yaptırmak ve tedavilerini titizlikle takip etmek zorundadırlar.

Diyaliz tedavisi gören hastaların ilgili merkezlerce ayda en az bir defa tıbbi muayenelerinin yapılarak kaydedilmesi yanında, tedavinin gerektirdiği hususlarda uygulama eğitimi verilmesi gerekir.

Personelin tıbbi kontrolü

Madde 20 — Diyaliz merkezlerinde çalışan personelin, istisnai durumlar hariç olmak üzere, işe başlarken ve daha sonra altı ayda bir rutin olarak HCV antikoru, Hbs Ag ve Hbs Ab, HIV 1+2 antikoru tayin testleri ve diğer benzer bulaşıcı hastalıklar taramasından geçirilmesi ve lazım gelen koruyucu tedbirlerin alınması ile gerektiğinde tedavilerinin yaptırılması zorunludur.

İKİNCİ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinde Çalışan Personelin Görev ve Yetkileri

Sorumlu uzmanın görev ve yetkileri

Madde 21 — Diyaliz merkezlerinin sorumlu uzmanlığı görevini yürüten tabipler, hastaların tıbbi açıdan izlenmesinden, tedavilerinin yönlendirilmesinden ve hastalara tıbbi yönden faydalı olacak idarî ve tıbbi tedbirlerin belirlenmesinden sorumludurlar.

Sorumlu uzman; ayda en az bir defa olmak kaydıyla, diyaliz merkezinde tedavi gören bütün hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmelerini, periyodik muayenelerini yapmakla yükümlüdür. Acil durumlarda hastaya ilk müdahaleyi yapar veya sorumlu tabibi yönlendirir.

Her hasta için ayrı bir takip dosyası düzenler ve yapılan periyodik muayene, tetkik ve acil müdahaleleri düzenli olarak bu dosyaya kaydeder. Sorumlu hekimin Psikiyatrist veya Psikolog, Diyetisyen ve Sosyal Hizmet Uzmanının görevlerini yerine getirmesini temin edip etmediğini denetler.

Sorumlu tabibin görev ve yetkileri

Madde 22 — Sorumlu tabip; sorumlu uzmanın belirlemiş olduğu tedavi protokolüne göre, hastalara diyaliz tedavisi uygulamak, tedavi seansı sırasında hastaları tıbbi yönden izlemek, her diyaliz seansında hastanın dosyasına günlük gözlem notunu kaydetmek, diyaliz merkezi ile ilgili tüm verilerin yazılı veya bilgisayar ortamında arşivlenerek bu bilgilerin gereğine uygun olarak Bakanlığa ulaştırılmasını takip etmek ve akut komplikasyonlar ile acil durumlarda varsa uzman ile birlikte yoksa tek başına ilk müdahaleyi yapmak ile görevli ve yetkilidir.

Sorumlu uzman, Psikiyatrist veya Psikolog, Diyetisyen ve Sosyal Hizmet Uzmanının da hastaları her görüşlerinde hasta dosyasına düzenli şekilde notlarını yazmalarını sağlar ve takibini yapar.

Hemşirenin görevleri

Madde 23 — Diyaliz hemşiresi; diyaliz seansı öncesinde, diyaliz sırasında ve sonrasında hastanın her türlü tıbbî bakımını, sorumlu uzman ve sorumlu tabibin direktiflerine göre yapmak, diyaliz hastalarına eğitim vermek, rutin hasta takiplerini yapmak, tedavilere ilişkin kayıtları tutmak, hemodiyaliz cihazlarını diyalize hazırlamak, diyaliz setlerini hazırlamak, hastanın damar yoluna bağlamak ve çıkarmak, sterilizasyon ve yüzey dezenfeksiyon işlerini yürütmek ile görevlidir.

Periton diyalizi hemşiresi ayrıca, hastaların sağlık durumunun gerektirdiği hallerde ve sorumlu uzmanın tespit edeceği kurallar çerçevesinde periton diyalizi hastalarının ev ziyaretlerini yapar. Bu ziyaretlerin programlanması ve uygulanması sırasındaki ihtiyaçlar, merkez tarafından temin edilir.

Diyaliz teknikeri veya teknisyenin görev ve yetkileri

Madde 24 — Tekniker veya teknisyen; diyaliz merkezinin teknik alt yapısı ile ilgili problemler ile diyaliz seansı öncesinde, diyaliz sırasında ve sonrasında her türlü teknik hizmet ve takibi yapmakla, diyaliz cihazlarını hizmeti aksatmayacak şekilde hazır vaziyette bulundurmakla ve görev alanına giren diğer problemleri derhal sorumlu tabibe bildirmekle görevlidir. Ayrıca, su sisteminin bakımının yapılması ve hemodiyaliz cihazının diyalize hazırlanması işlerini yürütür.

Su sisteminden elde edilen suyun bakteriyolojik ve kimyasal analizlerinin takibinden Diyaliz Teknisyeni veya Teknikeri sorumludur.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinde Çalışan Personelin Görevden Ayrılmaları, Hastalık Hali ve İzin Kullanılması

Görevden ayrılma, hastalık hali ve izinler

Madde 25 — Özel diyaliz merkezinde görev yapan personelin, çalıştığı merkezden ayrılmadan en az üç ay önce, görev yaptığı özel diyaliz merkezine ve müdürlüğe bir dilekçe ile başvurması ve durumu bildirmesi gerekir.

Özel diyaliz merkezlerinde sorumlu uzman veya sorumlu tabibin ayrılma talebinde bulunması, hastalık hali ve izin durumlarında; bu görev, en fazla altı aylık süre için sorumlu uzman veya sorumlu tabip niteliklerini haiz başka bir tabip tarafından yürütülür. Bu süre zarfında merkeze, kayıtlı hastaları haricinde yeni hasta alınmaz. Altı aylık sürenin sonunda sorumlu uzman veya sorumlu tabip bulunamaz ise, diyaliz merkezinin faaliyetine son verilerek, açılma izni belgesi Valilikçe iptal edilir. Bu durumda, hastaların mağdur edilmemesi için Müdürlükçe gerekli tedbirler alınır.

Merkezde sertifika sahibi hemşire sayısı, Yönetmelikte seans başına belirlenen asgari sayının altına düştüğü takdirde, merkez eksilen sayı kadar hemşirenin sertifikasyon eğitimi için ilk eğitim döneminde başvurmak zorundadır. Buna uymayan diyaliz merkezine, Müdürlük tarafından kırk beş günlük süre verilerek yazılı olarak ihtar edilir ve bu süre sonunda hemşire eksikliğini gidermeyen merkezin hasta sayısı mevcut personel sayısına uygun olacak şekilde merkezce azaltılır. Buna uygun davranmayan merkez için açılma izin belgesi Valilikçe iptal edilir.

DÖRDÜNCÜ KISIM
Diyaliz Merkezlerinde Çalışan Personelin
Eğitimi ve Sertifikalandırılması

BİRİNCİ BÖLÜM
Diyaliz Eğitim Merkezleri

Diyaliz eğitim merkezleri

Madde 26 — Diyaliz merkezlerinde görev alacak sorumlu uzman, sorumlu tabip ve hemşireler ile bu merkezlerin tıbbî denetimlerinde yer alacak personellerin eğitimleri, ikinci fıkrada belirtilen şartları haiz ve Bakanlıkça eğitim vermek üzere yetkilendirilmiş diyaliz merkezlerince yürütülür. Üniversitelerin tıp fakülteleri ile eğitim ve araştırma hastaneleri ve kadrosunda nefroloji uzmanı olan kamu kurum ve kuruluşlarına ait hastaneler bünyesindeki diyaliz merkezlerine eğitim yetkisi verilebilir.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi konusunda;

a) Eğitim ile yetkilendirilecek merkezlerin bu Yönetmelikte öngörülen şartları taşıması ve ilgili müdürlükçe düzenlenmiş açılma izin belgesinin bulunması,

b) Eğitim yetkisi verilecek diyaliz merkezlerinin teorik eğitime imkân sağlayacak bir toplantı salonu ve gerekli eğitim materyaline sahip olması,

c) Eğitim yetkisi verilecek merkezlerin aktif olarak kullanılmakta olan en az on adet hemodiyaliz cihazına sahip olması,

d) Eğitim yetkisi verilecek merkezlerin en az bir yıldır vereceği eğitimin niteliğine göre hemodiyaliz veya periton diyalizi uyguluyor olması,

e) Eğitim yetkisi verilecek merkezlerin yılda en az iki defa eğitim programı açma ve bu programların her birisi için en az bir uzman tabip, iki pratisyen tabip ve iki hemşire olmak üzere toplam on personeli eğitime alma kapasite ve yeterliliğinde olması gereklidir.

Eğitim yetkisi için başvuru

Madde 27 — Diyaliz eğitim merkezi olarak yetkilendirilmeyi talep eden merkez; eğitim sorumluluğunu üstlenecek nefroloji uzmanının isim ve unvanını, uzman tabip, tabip ve hemşirelere yönelik olarak bir yıl içerisinde kaç dönem kurs düzenleyeceğini, her eğitim döneminde kaç uzman tabip, tabip ve hemşireye eğitim verilebileceğini, bu Yönetmeliğin 26 ncı maddesinde belirtilen eğitim yeri ve eğitim materyallerini haiz olduğunu bildiren yazıları ile Bakanlığa başvurmaları gerekir.

Bu başvurular Kurul tarafından değerlendirilerek, bu Yönetmelikte öngörülen şartları taşıyan diyaliz merkezlerine Bakanlıkça eğitim yetkisi verilir ve buna dair yetki belgesi düzenlenir.

İKİNCİ BÖLÜM
Diyaliz Eğitimi Başvuruları ve Değerlendirme

Diyaliz eğitimine alınacak personel

Madde 28 — Diyaliz eğitimine;

a) Kamu veya özel diyaliz merkezlerinde çalışanlardan bu Yönetmeliğin 13 üncü madde hükümleri çerçevesinde gerekli personel sayısına uygun olan,

b) Yeni açılacak diyaliz merkezlerinde çalışacağı Müdürlük tarafından bildirilen,

c) Herhangi bir resmî veya özel kurum ve kuruluşta çalışmayan,

d) Diyaliz merkezlerinin tıbbî denetimlerinde yer alacak personellerden, uzman tabip, tabip ve hemşire unvanını haiz,

kişiler başvurabilir.

Yukarıda sayılanlar dışında, kamu personeli olup da diyaliz eğitim başvurusu yapanlar için, Bakanlığın uygun göreceği ve ihtiyaç duyulan diyaliz merkezlerinde iki yıl süreyle görev yapmayı kabul ettiğine dair taahhütname vermesi şartı aranır.

Eğitim başvurularında, ihtiyacın acilliği göz önüne alınarak eğitim planlaması yapılır.

Diyaliz eğitim merkezlerinin eğitimlerin daha etkin yürütülebilmesi için, diyaliz açılma izin belgesi personel sayısına ilâve olarak yüzde elli oranında fazla personel istihdam etmesi uygundur.

Eğitime alınan personel, eğitim gördüğü kamu kurum ve kuruluşlarınca belirlenen usûl ve esaslara uymak zorundadır.

Diyaliz eğitimine alınan personel, eğitim merkezinin günlük mesai saatleri dışında ve aldığı eğitim dışında bir görevde çalıştırılmaz.

Başvuru dönemleri

Madde 29 — Eğitim başvuruları, Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında ilgili müdürlüğe yapılır ve en geç Şubat, Mayıs, Ağustos ve Kasım aylarının ilk haftası içinde Müdürlükçe toplu olarak Bakanlığa bildirilir. Yönetmelikteki şartlara uygun olmayan başvurular, müdürlüklerce Bakanlığa iletilmeksizin sahiplerine iade edilir.

Başvurular, Bakanlıkça takip eden bir ay içerisinde değerlendirilir ve eğitim programına alınan personel, müdürlüklere ve diyaliz eğitim merkezlerine bildirilir. Diyaliz eğitimleri sorumlu tabipler için her yıl Ocak ve Temmuz aylarında, sorumlu uzman tabipler ve hemşireler için her yıl Ocak, Mayıs, Temmuz ve Eylül aylarında başlayacak şekilde gerekli işlemler tamamlanır.

Başvurular sadece o dönem için geçerli olup, eğitim planlamalarında önceki dönem yapılan başvurular değerlendirmeye alınmaz. Başvurusu değerlendirmeye alınmayan personel, tekrar eğitim almak istediği takdirde, sonraki her bir eğitim dönemi için başvurusunu yenilemek istediğine dair bir dilekçeyi, Diyaliz Merkezleri Bilgi Formu (EK-4)'ü de ekleyerek, belirlenen tarihlerde Müdürlüğe verir; ancak diğer başvuru evraklarının tekrar düzenlenmesi gerekmez.

Başvuruların yapılması

Madde 30 — Diyaliz eğitim başvuruları, ilgili müdürlüğe yapılır ve bu müdürlük kanalıyla Bakanlığa intikal ettirilir. Başvuru belgeleri noksan olan dosyalar, Bakanlığa gönderilmeksizin ilgisine iade edilir.

Başvuru dilekçesine aşağıda belirtilen belgeler eklenir:

a) İlgili kurum tarafından doldurulacak Diyaliz Merkezleri Bilgi Formu (EK-4),
b) Personel tarafından doldurulacak Diyaliz Eğitimi Başvuru Formu (EK-8),
c) Kamu kurum ve kuruluşlarında çalışan personel için, baştabipliğe verdiği, ilgilinin diyaliz eğitimini takiben ihtiyaç duyulan merkezde en az iki yıl çalışacağına dair noter onaylı taahhüdünün baştabiplikçe aslı gibidir onaylı sureti ile ilgili baştabiplikçe onaylanmış diploma ve uzmanlık belgeleri,

d) Özel diyaliz merkezlerinde çalışan ve çalışacak olan personel için kurs bitiminden itibaren görev alacakları merkezde en az iki yıl çalışacaklarına dair noter tasdikli sözleşmeleri ile diploma veya uzmanlık belgelerinin örneği,

e) Herhangi bir resmî kuruluştaki çalışmayan personel için, bu durumu belgeleyen kayıtlar ile diploma ve/veya uzmanlık belgelerinin örneği,

f) Özel diyaliz merkezleri veya kamu kurum ve kuruluşlarınca düzenlenecek gerekçeli ihtiyaç yazısı,

g) Diyaliz merkezlerinin tıbbi denetimini gerçekleştirecek personeller için, Müdürlüğün uygun görüşü ile eğitimi tamamladıktan sonra en az iki yıl süreyle Komisyon veya denetim ekibindeki görevine devam edeceğine dair dilekçesi.

İnceleme ve denetim yapacak personelin eğitimi

Madde 31 — Müdürlükçe oluşturulacak komisyonda görev alacak Müdür Yardımcısı ve Şube Müdürü ile gerçekleştirilecek inceleme ve denetimlerde görev almak üzere Bakanlık ilgili daire başkanlığı bünyesinde çalışan ve bu Yönetmeliğe göre eğitim alma şartını haiz bulunan hekim ve hemşire ile aynı nitelikleri taşıyan denetim elemanlarının diyaliz eğitimi almış olması esastır. Bu eğitimi almamış personel, asli idarî görevlerini aksatmayacak şekilde, Bakanlıkça düzenleme yapılmak kaydıyla ve eğitim kontenjanı nispetine bağlı kalmaksızın eğitime alınarak, sonunda başarılı olanlara diyaliz sertifikası verilir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Eğitim Müfredatı, Sınavlar ve Sertifikalandırma

Eğitim müfredatı

Madde 32 — Diyaliz personelinin eğitimi, sorumlu uzman ve sorumlu tabip ile hemşireler için ayrı ayrı olmak üzere, Kurul tarafından bu Yönetmeliğin yayımından itibaren bir yıl içerisinde hazırlanan ve Bakanlıkça yayımlanan Diyaliz Tedavi İlkeleri Rehberinde ve Diyaliz Hemşireliği Rehberinde yer alan eğitim müfredatına uygun olarak yapılır. Eğitim müfredatı, gelişen tıp teknolojisine uygun olarak her yıl Kurulca güncelleştirilir.

Sınav komisyonlarının belirlenmesi

Madde 33 — Diyaliz eğitim merkezlerinde oluşturulacak sınav komisyonları, üç Nefroloji Uzmanından oluşur.

Sınav komisyonlarının teşkil olunmasında aşağıdaki hususlara dikkat edilir.

a) Bakanlığa ait diyaliz eğitim merkezlerinin sınav komisyonunda yer alacak iki üyenin, kurumun kendi uzman tabipleri arasından; bir üyenin ise, tıp fakültelerinin öğretim üyeleri arasından belirlenmesi gerekir.

b) Üniversitelerin tıp fakültelerinde bulunan diyaliz eğitim merkezlerinin sınav komisyonunda yer alacak iki üyenin kendi öğretim üyeleri arasından; bir üyenin ise, başka kamu kurum ve kuruluşlarından belirlenmesi gerekir.

c) Pediatrik diyaliz merkezlerinde görev yapmak üzere diyaliz eğitimi alanların sınav komisyonunda en az bir Çocuk Nefrolojisi Uzmanının bulunması gerekir.

d) Diyaliz hemşireliği sınavlarında, eğitim merkezinin sorumlu hemşiresi de üye olarak yer alır.

Sınavlar ve sonuçlarının bildirilmesi

Madde 34 — Diyaliz eğitim merkezlerinde verilen eğitimler sonunda teorik ve pratik sınav olmak üzere, iki aşamalı sınav yapılır.

Diyaliz eğitim merkezi, her eğitim dönemi sonunda sınav açmak, sınav tarihlerini sertifikasyon eğitimi verdiği personele duyurmak zorundadır.

Diyaliz eğitim merkezlerinde eğitim gören personel, eğitim süresi sonunda toplam üç defa sınava girebilir. Bu personel, hangi sınav aşamasından başarılı olamamış ise, diyaliz eğitimi merkezinin açacağı üç sınava, başarılı olamadığı aşama için iştirak etmek

zorundadır. Bu sınavların tamamında başarılı olamayan ve sertifika almaya hak kazanamayanlar, Yönetmelikte belirtilen usûllerle tekrar sertifika eğitimine başvurabilirler.

Aynı ilde bulunan eğitim merkezleri, sınavları müşterek olarak yapabilirler.

Diyaliz eğitim merkezlerinde yapılan sınavlar sonucunda düzenlenen sınav komisyonu raporu, eğitime alınan personelin kursa başlayış ve kurstan ayrılış evrakı ile sınav sonuç belgeleri Bakanlığa gönderilir ve sınavlarda başarılı olanlara Bakanlıkça diyaliz sertifikası düzenlenir.

Yabancı ülke vatandaşı olarak diyaliz eğitimi talebinde bulunup, sağlık alanında işbirliği anlaşmaları çerçevesinde bu eğitime alınan uzman tabip, tabip ve hemşirelere sadece eğitim gördüğü yerden katılım yazısı verilebilir, Bakanlıkça sertifika düzenlenmez ve bu kişiler ülke genelinde diyaliz merkezlerinde çalışamazlar.

Resertifikasyon

Madde 35 — Sorumlu uzmanlık, sorumlu tabiplik ve diyaliz hemşireliği sertifikaları, düzenlenme tarihinden itibaren beş yıl süre ile geçerlidir. Sertifika sahipleri, sertifikalarının düzenlendiği tarihten itibaren her beş yılda bir resertifikasyon sınavlarına girmek zorundadırlar.

Resertifikasyon sınavları her yılın Nisan ve Ekim aylarında yapılır. Sınavlarda iki defa üst üste başarılı olamayanların sertifikaları, altıncı yılın sonunda hükümsüz hale gelir. Resertifikasyon sınavında başarılı olamayanlar, Yönetmelikte belirtilen usûl ve esaslara göre tekrar diyaliz eğitim programına başvurabilirler. Bu başvurular öncelikli olarak değerlendirilir.

Resertifikasyon sınavlarının nasıl yapılacağı, sınav komisyonlarının teşkili, sınav sonuçlarının değerlendirilmesi ve sair konuları, bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden itibaren altı ay içerisinde hazırlanacak yönerge ile belirlenir.

BEŞİNCİ KISIM

Diyaliz Merkezlerinin İzlenmesi, Denetlenmesi,
Yaptırımlar ve Yasaklara İlişkin Hükümler

BİRİNCİ BÖLÜM

Diyaliz Merkezlerinin İzlenmesi, Denetlenmesi,
Yaptırımlar, Yasaklar

Diyaliz merkezlerinin izlenmesi

Madde 36 — Bütün diyaliz merkezleri, bilgi işlem sistemi aracılığıyla günlük olarak kaydedeceği ve kaydettiği hasta ve seans sayılarını, hasta mortalitesini, bu Yönetmelik uyarınca yapılması gereken tıbbî tetkiklerin kayıtlarını ve Bakanlıkça talep edilen diğer bilgileri, Bakanlığın bu bilgilere her an ulaşabileceği şekilde tutmak zorundadırlar.

Bu kayıtlar üzerinde, gerçeğe aykırı ve eksik kayıt tutmak suretiyle suiistimali tespit edilen diyaliz merkezlerinin sorumluları hakkında genel hükümlere göre işlem yapılır.

Her merkez, hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulamalarını, Diyaliz Hizmetleri Üç Aylık Bilgi Formu (EK-2), Periton Diyalizi Merkezi Aylık Çalışma Formu (EK-3) ve Diyaliz Merkezleri Bilgi Formu (EK-4)'deki bilgileri yazılı veya elektronik ortamda Bakanlığa bildirmek zorundadır. Ayrıca, ölüm vakalarının da, Diyaliz Hastaları Ölüm Bilgi Formu (EK-7) doldurularak Bakanlığa bildirilmesi zorunludur.

Diyaliz Merkezlerinin durum ve çalışmalarına ait formlar, değişen ihtiyaçlara göre Kurulun görüşü alınarak Bakanlıkça yeniden düzenlenebilir.

Diyaliz merkezlerinin denetlenmesi

Madde 37 — Diyaliz merkezleri; şikayet veya ihbar üzerine yapılan denetimler ile Bakanlığın yaptırdığı veya Bakanlık denetim elemanlarınca yapılan olağan dışı denetimler hariç olmak üzere Müdürlük tarafından, Komisyon veya denetleme ekibi vasıtasıyla, Diyaliz Merkezi İdari Denetim Formu (EK-9) ve Diyaliz Merkezi Tıbbi Denetim Formu (EK-10)'a göre altı ayda bir defa olağan olarak denetlenir.

Denetleme ekibi, merkezin bulunduğu ilin Sağlık Müdürü veya görevlendireceği bir Sağlık Müdür Yardımcısı, diyaliz hizmetleri ile ilgili Şube Müdürü, kamuda çalışan bir Nefroloji Uzmanı veya bu Yönetmelikte belirtilen sorumlu uzmanlık şartını haiz bir uzman tabip olmak üzere toplam üç kişiden oluşur.

Denetim ekibinde yer alacak uzman, sorumlu uzman olarak çalıştığı kamu veya özel diyaliz merkezinin denetiminde yer alamaz.

Denetimler sonucunda düzenlenen denetim raporları Bakanlığa gönderilir. Ancak hakkında işlem yapılması gereken diyaliz merkezleri için, Bakanlığa bildirim gerekmesizin Müdürlükçe, Yönetmelik hükümleri ve genel mevzuata göre uygun işlem yapılarak sonucu Bakanlığa bildirilir.

Yasaklar

Madde 38 — Bu Yönetmelik kapsamındaki kişiler bakımından yasak olan davranışlar aşağıda belirtilmiştir:

a) Bu Yönetmelik hükümlerine aykırı olarak ilgili Müdürlükten veya Bakanlıktan açılma izni belgesi alınmaksızın, diyaliz tedavisi yapmak amacıyla özel yerler açılması ve kamu kurum ve kuruluşlarında diyaliz tedavisi için yer tahsis edilmesi yasaktır.

b) Kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek kişiler ve özel hukuk tüzel kişileri, Bakanlıktan izin almadan diyaliz sertifikası vermek amacıyla eğitim faaliyetinde bulunamazlar.

c) Açılma izni belgesi verilen diyaliz merkezlerinin, açılma izni alınma sırasındaki cihaz, personel, bina ve diğer tıbbî ve fizik şartlardaki herhangi bir değişikliği ilgili valiliğin veya Bakanlığın bilgisi olmaksızın yapmaları yasaktır.

Bu yasaklara uymadıkları tespit edilenlerin faaliyetleri Yönetmeliğin 39 uncu maddede belirtilen usuller çerçevesinde ilgili valilikçe veya Bakanlıkça durdurulur.

İdarî yaptırımlar

Madde 39 — Denetim sonucunda ortaya çıkan ve denetim formuna kaydedilen ve ayrıca bir rapor ile Bakanlığa da bildirilen; bu Yönetmelik hükümlerine ve bu konudaki diğer düzenlemelere aykırı faaliyetlerin veya eksikliklerinin bir ay içerisinde sona erdirilmesi veya giderilmesi hususu, ilgili Müdürlük tarafından diyaliz merkezi sahibine yazılı olarak ihtar olunur ve bu durum, Bakanlığa bildirilir. Bu bir aylık süre sonunda yapılacak ikinci denetimde eksikliklerini gidermeyen diyaliz merkezinin açılma izni belgesi, ikinci bir ihtar gerek kalmaksızın ilgili valilikçe iptal edilir.

Tıbbî denetimler sırasında, hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda tıbbî açıdan yetersiz diyaliz yaptığı anlaşılan diyaliz merkezleri yazılı olarak ihtar edilir. Yazılı ihtar ile verilecek bir aylık süreye rağmen, bu süre sonunda yapılacak denetimde yetersiz diyaliz tedavisi yapmaya devam ettiği tespit olunan diyaliz merkezinin açılma izni belgesi, ilgili valilikçe iptal edilir.

Bakanlık tarafından herhangi bir şekilde denetlenen ve Yönetmeliğe ve bu konudaki diğer düzenlemelere aykırı faaliyet gösterdiği veya eksiklikleri olduğu anlaşılan merkez için, aykırılıkların veya eksikliklerin giderilmesi amacıyla bir aylık süre tanınması konusunda ilgili valiliğe talimat verilir; bu süre sonunda Bakanlıkça yapılan veya valilik vasıtasıyla yaptırılan denetimde aykırılığa son vermediği veya eksikliğini gidermediği anlaşılan merkezin açılma izni belgesi, ilgili valilikçe iptal edilir. Ancak personel eksikliği durumunda ilgili merkezde mevcut personele uygun olacak şekilde hasta sayısında azaltmaya gidilir.

Bakanlıkça verilecek talimata, ilgili valilikçe gerektiği gibi uyulmaması sebebiyle, Yönetmeliğe aykırı olarak faaliyetine devam ettiği anlaşılan merkezin açılma izni belgesi doğrudan Bakanlıkça iptal edilerek, ilgililer hakkında idari ve yasal işlem yapılır.

Kapatılan ve açılma izni belgesi iptal edilen diyaliz merkezlerinde tedavi gören hastalar Müdürlük tarafından, hastaların istekleri doğrultusunda diğer diyaliz merkezlerine nakledilir. Bu hastaların diyaliz tedavileri, nakil yapılan merkezlerce aksatılmaksızın gerçekleştirilir.

Faaliyetin geçici olarak durdurulması

Madde 40 — Diyaliz hizmetlerinin sunulması kapsamında uyulması gereken ilgili mevzuata aykırı olarak hasta veya toplum sağlığını riske attığı veya meslekî deontoloji kurallarına aykırı faaliyet gösterdiği herhangi bir şekilde tespit olunan merkezin açılma izni belgesi geçici olarak, hasta veya toplum sağlığını riske sokan durumlar veya aykırılıklar giderilinceye kadar ilgili valilikçe veya Bakanlıkça askıya alınır ve bu diyaliz merkezine hasta kabulü durdurulur.

Faaliyeti geçici olarak durdurulan merkezin kayıtlı hastaları, bu Yönetmeliğin 39 uncu maddesi hükümleri çerçevesinde uygun şekilde başka diyaliz merkezlerine nakledilir.

Cezai yaptırımlar

Madde 41 — Bu Yönetmelik hükümlerine aykırı davranan ve faaliyet gösterenler hakkında, fiillerinin niteliğine ve mahiyetine göre, Türk Ceza Kanununun ilgili hükümleri uygulanır.

ALTINCI KISIM **Çeşitli ve Son Hükümler**

BİRİNCİ BÖLÜM **Çeşitli Hükümler**

Organ ve doku nakli merkezleri ile ilişki

Madde 42 — Bütün diyaliz merkezlerinin; kendisine en yakın organ nakli merkezi ve Bakanlık ile koordinasyon kurarak, böbrek nakline aday hastalarının, kan ve doku grupları tayinlerini yaptırıp, Ulusal Bekleme Listesi'ne kaydettirmeleri gereklidir. Diyaliz merkezleri hastalarının organ nakli için uygun şartlarda tutulmasını sağlamakla ve hastaların durumlarını üç ayda bir kayıtlı bulunduğu Ulusal Bekleme Listesine bildirmekle yükümlüdürler.

Hastaların ve cihazların kayıtları

Madde 43 — Diyaliz merkezinde, diyalize giren, eğitimi yapılan, takip edilen hastaların tamamı için, Yönetmeliğin 18 inci maddesinde belirtilen tetkiklerin kayıtlarının da yer aldığı ayrı şahsî takip dosyaları tutulur. Bu kayıtlar, ayrıca bilgisayar ortamında da tutulabilir.

Diyaliz merkezlerindeki her cihaz için, o cihazla ilgili periyodik teknik bakım ve onarım bilgilerine ilişkin kayıtların tutulması zorunludur.

Su sisteminin kontrolü

Madde 44 — Hemodiyaliz merkezleri kullandıkları suların, arıtma sonrası örneklerinin üç ayda bir bakteriyolojik ve 6 ayda bir kimyasal analizlerini ilgili mevzuata göre ruhsatı bulunan kamu ya da özel laboratuvarlarda yaptırmak zorundadır. Bu sonuçların standartlara uygun olduğunu gösterir belgenin, merkezde bulundurulması zorunludur.

Atıkların imhası

Madde 45 — Kullanılan diyaliz sarf malzemesinin, diyaliz solüsyon bidonları ve diğer tıbbi atıkların insan ve çevre sağlığını olumsuz etkilemeyecek şekilde, kesici ve delici atıkların da sert plastik kutularda muhafaza edilmeleri ve imhaları için ilgili mevzuata uygun yöntemlerle merkezden uzaklaştırılmasının sağlanması zorunludur.

Reuse

Madde 46 — Reuse uygulaması, hastanın anlayabileceği şekilde izah edilmek ve hastadan bilgilendirilmiş onay formu alınmak kaydıyla, Bakanlıkça izin verilmiş merkezlerde yapılabilir. Bu konudaki başvuruların değerlendirilmesi, Yönetmeliğin yayımı tarihini izleyen altı ay içerisinde yayımlanacak genelgede belirlenecek esaslara göre yapılır.

Tatil diyalizi

Madde 47 — Diyaliz hastalarının, seyahat özgürlüğü kapsamında, Haziran ayından başlayarak Eylül ayı sonuna kadar diyaliz merkezleri, su sistemi kapasitesinin uygun olması ve Yönetmeliğin 10 uncu maddesinin birinci fıkrasının (d) bendine uygun olmak kaydıyla merkeze cihaz eklemek suretiyle hizmet verebilir.

Bu durumdaki merkezler için 13 üncü maddede belirtilen her tedavi seansı için bulundurulması gereken personel şartına uygunluk aranır. Merkez, bu durumu bir dilekçe ile Müdürlüğe bildirmekle yükümlüdür.

Bu maddeye göre faaliyet gösteren merkezin, açılma izin belgesi yenilenmez.

İKİNCİ BÖLÜM

Son Hükümler

Düzenleme yetkisi

Madde 48 — Bakanlık bu Yönetmeliğin uygulanmasını sağlamak üzere her türlü alt düzenlemeyi yapmaya yetkilidir.

Yürürlükten kaldırılan hükümler

Madde 49 — 1/9/1993 tarihli ve 21685 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Diyaliz Merkezleri Yönetmeliği ek ve değişiklikleri ile birlikte yürürlükten kaldırılmıştır.

Geçici Madde 1 — Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden itibaren üç ay içinde Bakanlık nezdinde Kurul ve müdürlükler nezdinde de Komisyon teşkil olunur. Müdürlükler, görevleri kapsamına giren mevcut diyaliz merkezlerinin kayıt ve evraklarını Bakanlıktan devralır.

Komisyonunda yer alan ve Komisyonun teşkilinden itibaren Bakanlığa ilgili valilikçe isimleri, kadro unvanları ve tahsil durumu bildirilen Sağlık Müdür Yardımcısı ve Şube Müdürü, valiliklerin tamamından gelecek listelerin Bakanlıkta toplanmasından itibaren üç ay içerisinde Bakanlıkça yapılacak planlama çerçevesinde, diyaliz eğitimine başlatılırlar.

Bakanlık bünyesinde Bakanlıkça gerçekleştirilecek inceleme ve denetimlerde görev almak üzere Genel Müdürlüğün ilgili daire başkanlığı bünyesinde çalışan ve bu Yönetmeliğe göre eğitim alma şartını haiz bulunan personel, bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren üç ay içerisinde Bakanlıkça yapılacak planlama çerçevesinde, diyaliz eğitimine başlatılırlar.

Geçici Madde 2 — Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden önce Bakanlıkça ruhsatlandırılan diyaliz merkezleri, Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden itibaren en geç altı ay içerisinde, Yönetmeliğe uygunluklarını sağlarlar.

Durumlarını altı ay içerisinde bu Yönetmeliğe uygun hale getirmeyen ve altı ayın sonunda ilgili müdürlükçe yapılacak incelemelerde bu durumları tespit olunarak Bakanlığa bildirilen diyaliz merkezlerinin açılma izin belgelerinin iptal edildiğine dair Bakanlık onayları, ilgili valiliklere gönderilir ve bu diyaliz merkezlerinin faaliyetlerine son verilir. Açılma izin belgesi bu şekilde iptal edilen diyaliz merkezi, bu Yönetmeliğe göre yeniden açılma izni almak amacıyla ilgili valiliğe başvurabilir.

Ancak merkez olarak kullanılan bina veya kısım için gerekli tadilatların ve sedye asansörünün yaptırılması veya bünyesinde ruhsatlı biyokimya laboratuvarı bulunan diyaliz merkezleri için bu laboratuvara ait müstakil bir giriş açılmasının ve diyaliz merkezinin fizik ve bina şartları yönünden uygun hale getirilmesi için merkeze en çok iki yıl süre verilir.

Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden önce Bakanlığa bağlı eğitim ve araştırma hastaneleri bünyesinde açılmış olan diyaliz merkezleri veya üniteleri, Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden itibaren en geç altı ay içerisinde, fizik ve bina şartı haricinde diğer şartlar bakımından Yönetmeliğe uygunluklarını sağlarlar. Altı ayın sonunda Bakanlıkça yapılacak incelemelerde durumlarını bu Yönetmeliğe uygun hale getirmemiş olduğu tespit olunan diyaliz merkezlerinin veya ünitelerinin faaliyetleri, uygunluklarını sağlayıncaya kadar durdurulur.

Geçici Madde 3 — Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden önce;

a) Bu Yönetmeliğin 49 uncu maddesi ile yürürlükten kaldırılan mevzuata göre sertifikası bulunmayan, ancak en az üç ay diyaliz eğitimi gören İç Hastalıkları uzmanları ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarına, en az altı ay diyaliz eğitimi gören tabiplere, en az üç ay diyaliz eğitimi görmüş olan hemşirelere,

b) Diyaliz merkezlerinde en az bir yıl süre ile fiilen sorumlu uzmanlık, sorumlu tabiplik ve diyaliz hemşireliği yapmış olmakla birlikte, bu Yönetmelik ile yürürlükten kaldırılan mevzuat hükümlerine göre gerçekleştirilen sınavlara girememiş olanlara veya girip de sınavda başarılı olamayanlara,

c) Sağlık meslek liselerinin hemşirelik bölümü mezunu olup da sağlık hizmetleri meslek yüksekokullarının diyaliz bölümünden mezun olan diyaliz teknikerlerine,

d) Diyaliz merkezlerinde en az üç yıl süre ile fiilen diyaliz hemşireliği yapmış olan ancak ebe unvanlı olması sebebiyle sertifika alma hakkı verilmemiş ebelere,

bu Yönetmeliğin yayımlanmasından itibaren en geç altı ay içerisinde, müdürlük kanalıyla Bakanlığa başvurmak şartıyla bir sınav hakkı verilir. Teorik ve pratik sınavda başarılı olanlara sertifika düzenlenir.

Bu maddenin birinci fıkrasının (a), (b) ve (d) bentlerinde belirtilen kişilerin Bakanlığa başvuru dilekçelerinin ekinde, diyaliz eğitimi görmüş olduklarına veya fiilen sorumlu uzmanlık, sorumlu tabiplik ve diyaliz hemşireliği yapmış olduklarına dair çalıştıkları merkez yetkilisi veya kurum amiri tarafından onaylı belge; uzman olanların

uzmanlık belgelerini ve diğer personel için ise diplomalarının noter tasdikli örneği ile özel merkezlerde çalışanlar için ayrıca sigorta primleri ödemelerine dair belgelerinin sunulması zorunludur.

Sınavın tarihi ve yapılacağı diyaliz eğitim merkezleri, sınav tarihinden en az iki ay önce Bakanlığın resmi internet sitesinde Bakanlıkça ilân edilir.

Geçici Madde 4 — Bu Yönetmelik ile yürürlükten kaldırılan mevzuat hükümlerine göre 1/1/2001 tarihinden önce diyaliz eğitimi görerek sertifika alanlar, Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden itibaren on sekiz ay sonra yapılacak resertifikasyon sınavına girmek zorundadırlar. Girdikleri resertifikasyon sınavında başarılı olamayanlara, açılacak ilk resertifikasyon sınavına da girme hakkı verilir. İkinci kez girdiği resertifikasyon sınavında da başarılı olamayanların sertifikaları iptal edilir.

Sertifikası bu şekilde iptal edilenler, bu Yönetmelik hükümleri uyarınca yeniden diyaliz eğitimine başvurabilirler ve bu eğitimler sonunda sınava girerek başarılı olmaları halinde kendilerine sertifika düzenlenir.

Bu hükme göre resertifikasyon sınavına girecek olanlarla ilgili usul ve esaslar 35 inci maddede belirtilen yönerge ile düzenlenir.

Yürürlük

Madde 50 — Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 51 — Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun

Tarihi:29.05.1979 Sayısı:2238

R.G. Tarihi:03.06.1979 R.G. Sayısı:16655

1. BÖLÜM Genel Hükümler

Amaç

Madde 1- Tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlarla organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli bu kanun hükümlerine tabidir.

Kapsam

Madde 2- Bu kanunda sözü edilen organ ve doku deyiminden, insan organizmasını oluşturan her türlü organ ve doku ile bunların parçaları anlaşılır. Oto-greftler, saç ve deri alınması, aşılması ve nakli ile kan transfüzyonu bu kanun hükümlerine tabi olmayıp, yürürlükte bulunan sağlık yasaları, tüzükleri, yönetmelikleri ve tıbbi deontoloji kuralları çerçevesinde gerçekleştirilir.

Madde 3- Bir bedel veya başkaca çıkar karşılığı, organ ve doku alınması ve satılması yasaktır.

Madde 4- Bilimsel istatiki ve haber niteliğindeki bilgi dağıtım halleri ayrık olmak üzere, organ ve doku alınması ve verilmesine ilişkin her türlü reklam yasaktır.

2.BÖLÜM Yaşayan Kişilerden Organ ve Doku Alınması

Yaş ve Nitelik

Madde 5-On sekiz yaşını doldurmamış ve mümeyyiz olmayan kişilerden organ ve doku alınması yasaktır.

Muvafakat

Madde 6- On sekiz yaşını doldurmuş ve mümeyyiz olan bir kişiden organ ve doku alınabilmesi için vericinin en az iki tanık huzurunda açık, bilinçli ve tesirden uzak olarak önceden verilmiş yazılı ve imzalı veya en az iki tanık önünde sözlü olarak beyan edip imzaladığı tutanağın bir hekim tarafından onaylanması zorunludur.

Bilgi Verme ve Araştırma Yükümlülüğü

Madde 7- Organ ve doku alacak hekimler:

- Vericiye, uygun bir biçimde ve ayrıntıda organ ve doku alınmasının yaratabileceği tehlikeler ile, bunun tıbbi, psikolojik, ailevi ve sosyal sonuçları hakkında bilgi vermek;
- Organ ve doku verenin, alıcıya sağlayacağı yararlar hakkında vericiyi aydınlatmak;
- Akli ve ruhi durumu itibariyle kendiliğinden karar verebilecek durumda olmayan kişilerin vermek istedikleri organ ve dokuları almayı reddetmek;

- d) Vericinin evli olması halinde birlikte yaşadığı eşinin, vericinin organ ve doku verme kararından haberi olup olmadığını araştırıp öğrenmek ve öğrendiğini bir tutanakla tespit etmek;
- e) Bedel veya başkaca çıkar karşılığı veya insancıl amaca uymayan bir düşünce ile verilmek istenen organ ve dokuların alınmasını reddetmek;
- f) Kan veya sıhri hısımlık veya yakın kişisel ilişkilerin mevcut olduğu durumlar ayrık olmak üzere alıcının ve vericinin isimlerini açıklamamak;
- Zorundadırlar.

Alınamayacak Organ ve Dokular

Madde 8- Vericinin yaşamını mutlak surette sona erdirecek veya tehlikeye sokacak olan organ ve dokuların alınması yasaktır.

Tahlil ve İnceleme Yapma Zorunluluğu

Madde 9- Organ ve doku alınması, aşılınması ve naklinden önce verici ve alıcının yaşamı ve sağlığı için söz konusu olabilecek tehlikeleri azaltmak amacıyla gerekli tıbbi inceleme ve tahlillerin yapılması ve sonucunun bir olurluluk raporu ile saptanması zorunludur.

Organ ve Doku Almaya, Saklamaya, Aşılamaya ve Nakline Yetkili Sağlık Kurumları

Madde 10- Organ ve doku alınması, saklanması, aşılınması ve naklinin, bu işler için gerekli uzman personele, araç ve gerece sahip sağlık kurumlarınınca yapılması zorunludur.

3.BÖLÜM

Ölüden Organ ve Doku Alınması

Ölüm Halinin Saptanması

Madde 11- Bu kanunun uygulaması ile ilgili olarak tıbbi ölüm hali, bilimin ülkede ulaştığı düzeydeki kuralları ve yöntemleri uygulamak suretiyle, biri kardiyolog, biri nörolog, biri nöroşirürjiyen ve biri de anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan 4 kişilik hekimler kurulunca oy birliği ile saptanır.

Hekimlere İlişkin Yasak İşlemler

Madde 12- Alıcının müdavi hekimi ile organ ve doku alınması, saklanması, aşılınması ve naklini gerçekleştirecek olan hekimlerin, ölüm halini saptayacak olan hekimler kurulunda yer alması yasaktır.

Tutanak Düzenleme

Madde 13- 11. maddeye göre ölüm halini saptayan hekimlerin ölüm tarihini, saatini ve ölüm halinin nasıl saptandığını gösteren ve imzalarını taşıyan bir tutanak düzenleyip organ ve dokunun alındığı sağlık kurumuna vermek zorundadırlar. Bu tutanak ve ekleri ilgili sağlık kurumunda on yıl süre ile saklanır.

Ölüden Organ ve Doku Alma Koşulu ve Cesetlerin Bilimsel Araştırma İçin Muhafazası

Madde 14- Bir kimse sağlığında vücudunun tamamını veya organ ve dokularını, tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlar için bıraktığını resmi veya yazılı vasiyetle belirtmemiş bu konudaki isteğini iki tanık huzurunda açıklamamış ise sırasıyla ölüm anında yanında bulunan eşi, reşit çocukları, ana veya babası veya kardeşlerinden birisinin , bunlar yoksa yanında bulunan herhangi bir yakınının muvafakatıyla ölüden organ veya doku alınabilir. Aksine bir vasiyet veya beyan yoksa, kornea gibi ceset üzerinde bir değişiklik yapmayan dokular alınabilir.

Ölü, sağlığında kendisinden ölümünden sonra organ veya doku alınmasına karşı olduğunu belirtmişse organ ve doku alınmaz.

(Değişik:21/1/1982-2594/1 md.) Kaza veya doğal afetler sonucu vücudunun uğradığı ağır harabiyet nedeniyle yaşamı sona ermiş olan bir kişinin yanında yukarıda sayılan kimseleri yoksa, sağlam doku ve organları,tıbbi ölüm halinin alınacak organlara bağlı olmadığı 11 nci maddede belirlenen hekimler kurulunun raporuyla belgelemek kaydıyla, yaşamı organ ve doku nakline bağlı olan kişilere ve naklinde ivedilik ve tıbbi zorunluluk bulunan durumlarda vasiyet ve rıza aranmaksızın organ ve doku nakli yapılabilir. Bu hallerde, adli otopsi bu işlemler tamamlandıktan sonra yapılır ve hekimler kurulunun raporu adli muayene ve otopsi tutanağına geçirilir ve evrakına eklenir.

(Ek: 21/1/1982-2594/1 md)Ayrıca vücudunu ölümden sonra inceleme ve araştırma faaliyetlerinde faydalanılmak üzere vasiyet edenlerle yataklı tedavi kurumlarında ölen veya bunların morglarına getirilen ve kimsenin sahip çıkmadığı ve adli kovuşturma ile ilgisi olmayan cesetler aksine bir vasiyet olmadıkça 6 aya kadar muhafaza edilmek ve bilimsel araştırma için kullanılmak üzere ilgili yüksek öğretim kurumlarına verilebilirler. Bu cesetlerin defin hususu dahil tabi olacakları işlemler Adalet, İçişleri, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlıklarınca bu Kanunun yayım tarihinden itibaren 3 ay içinde çıkarılacak yönetmelikle belirlenir.

4. BÖLÜM

Ceza Hükümleri

Yasak Eylemler

Madde 15- Bu Kanuna aykırı şekilde organ ve doku alan, saklayan, aşılayan ve nakledenlerle bunların alım satımını yapanlar, alım ve satımına aracılık edenler veya bunun komisyonculuğunu yapanlar hakkında, fiil daha ağır bir cezayı gerektirmediği takdirde iki yıldan dört yıla kadar hapis ve 50 000 liradan 100 000 liraya kadar ağır para cezasına hükümlenir.

Madde 16- Bu Kanun yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 17- Bu Kanunu Bakanlar Kurulu yürütür.

21/01/1982 tarih ve 2594 sayılı Kanunun 1. maddesiyle değiştirilen madde başlığı metindeki yerine işlenmiştir.

Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği

1 Haziran 2000 Tarih ve 24066 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.
(*) 07.03.2005 Tarih ve 25748 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1- Bu Yönetmeliğin amacı, tedavisi doku veya organ nakli ile mümkün olan hastaların hayatini sürdürmek için nakilleri gerçekleştirecek organ ve doku nakli merkezlerinin, organ ve doku kaynağı merkezlerinin ve doku tiplene üniterinin açılması, çalışması ve denetimi ile bunların bağlı olduğu kamu kurum ve kuruluşları ile özel kuruluşların uymak zorunda oldukları usul ve esasları düzenlemek, organ ve doku nakli hizmetlerinin yürütülmesinde uyulması gereken esasları belirlemektir.

Kapsam

Madde 2- Bu Yönetmelik, kamu kurum ve kuruluşlarıyla özel kuruluşların organ ve doku nakilleri ile ilgili faaliyetlerini kapsar.

Dayanak

Madde 3- Bu Yönetmelik 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 43' üncü maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4-Bu Yönetmelikte geçen;

- a) Bakanlık; Sağlık Bakanlığını,
 - b) Organ ve Doku Nakli; terminal dönemdeki hastalıklarda tedavi amacıyla uygulanan organ ve doku nakli ameliyesini,
 - c) Organ ve Doku Nakli Merkezi; organ ve doku nakillerinin uygulandığı tıbbi tedavi merkezlerini,
 - d) Özel Organ ve Doku Nakli Merkezi; organ ve doku nakillerinin uygulandığı, gerçek kişilere ve özel hukuk tüzel kişilerine ait tedavi merkezlerini,
 - e) Organ Kaynağı Merkezi; beyin ölümü kriterlerini tesbit edebilecek donanım ve personele sahip merkezleri,
 - f) Doku Tiplene Laboratuvarı; donör adayı ile alıcıların doku tiplenelemlerini yapabilecek donanım ve personele sahip laboratuvarları,
 - g) Kanun; 29/05/1979 tarihli ve 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanunu,
 - h) Ulusal Koordinasyon Kurulu (UKK); Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Kurulunu,
 - g) Ulusal Koordinasyon Sistemi(UKS); Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemini,
- ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Kurullar

Ulusal Koordinasyon Kurulunun Yapısı

***Madde 5-** Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Kurulu; Bakanlık Müsteşarı, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürü, Kalp-Akciğer-Kalp Kapağı, Karaciğer, Böbrek, Kornea, Kemik İliği Nakilleri Bilimsel Danışma Kurulları Başkanları ile İmmünoloji, Diyaliz, Yoğun Bakım Bilimsel Danışma Kurulları Başkanları ve Koordinatörler Kurulu Başkanından oluşur. Bilimsel Danışma Kurulu Başkanlarından biri, Kurul üyelerinin oylarının salt çoğunluğuyla Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinatörü (Ülke Koordinatörü) olarak seçilir. Aynı üye ikinci yıl kurul üyeliğine seçilse dahi Ülke Koordinatörü olamaz. Ulusal Koordinasyon Kurulu üyeleri ve Ülke Koordinatörü bir yıl süre ile görev yapar. Ulusal Koordinasyon Kurulu üyelerinin kurul üyelikleri, Bilimsel Danışma Kurullarının yeni başkanları belirleninceye kadar devam eder.

Ulusal Koordinasyon Kurulunun Görevleri

Madde 6- Ulusal Koordinasyon Kurulu aşağıdaki görevleri yürütmekle yükümlüdür.

- Organ ve doku nakilleri konusunda ulusal stratejileri belirlemek, alınması gereken önlemleri, gelişime yönelik plan ve programları Bakanlığa önermek,
- Ulusal Koordinasyon Sistemini geliştirmek,
- Organ ve doku kaynağı merkezlerinde yapılan organ ve doku paylaşımını denetlemek ve bir rapor halinde Bakanlığa sunmak,
- Bilimsel Danışma kurulları arasında koordinasyonu sağlamak,
- Organ ve doku nakli merkezlerinin açılma başvurularına ait ilgili Kurul tarafından hazırlanan raporları ülke ihtiyaçlarına göre değerlendirmek ve açılmasını Bakanlığa önermek,
- Diğer ülkelerdeki gelişmeleri izlemek ve ülkeye kazandırmak.

Ulusal Koordinasyon Kurulunun Çalışma Usulü

***Madde 7-** Kurul, Bakanlıkça olağanüstü toplantıya çağırılmadıkça üç ayda bir kez toplanır. İlk toplantı Bilimsel Danışma Kurulu başkanlarının belirlenmesinden sonra bir ay içerisinde yapılır.

Toplantıların sekreteryası Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne yürütülür.

Kurul üyelerinin yol ve toplantı giderleri Bakanlıkça karşılanır.

Bilim Kurullarının Yapısı

***Madde 8 -** Kalp-Akciğer-Kalp Kapağı, Karaciğer, Böbrek, Kornea, Kemik İliği Nakilleri ile İmmünoloji ve Yoğun Bakım Bilim Dalı için ayrı Bilimsel Danışma Kurulları oluşturulur. Bilim ve teknolojinin gelişmesiyle yeni uygulamaya başlanan organ ve doku nakilleri için gereken yeni Bilimsel Danışma Kurulları oluşturulur.

Bilimsel Danışma Kurullarının üyeleri, sayıları her kurul için altıdan çok olmamak üzere Bakanlıkça seçilir.

Bakanlıkça üyelerin belirlenmesini müteakip 1 Ocak tarihi itibarıyla üyelik başlar ve üyelik süresi bir yıldır. Kurul başkanı bir yıl süreliğine seçilir. Herhangi bir nedenle boşalan üyelik için aynı usulle bir üye seçilir. Bu üye boşalan üyenin süresini tamamlar. Süresi dolan her üye tekrar seçilebilir. Bakanlık Tedavi Hizmetleri Genel Müdürü ya da yetkili kılacağı bir kişi, Bilimsel Danışma Kurullarının daimi üyesidir.

Bilim Kurullarının Görevleri

***Madde 9-** Bilimsel Danışma Kurulları aşağıdaki görevleri yürütmekle yükümlüdür. Bilimsel Danışma Kurulları bu görevleri yürütmek için alt kurullar oluşturabilir.

- a) Görev aldıkları organ ve doku nakli türüne ait organ ve doku nakli merkezlerinin açılma başvurularını değerlendirmek, Bilimsel Danışma Kurulu üyelerinden iki üye ve Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü adına katılacak bir üye olmak üzere üç kişi vasıtasıyla organ ve doku nakli merkezlerini yerinde denetleyerek inceleme raporu hazırlamak ve Ulusal Koordinasyon Kuruluna sunmak,
- b) Organ ve doku nakli merkezlerinin çalışmalarını izlemek,
- c) Ülkedeki organ ve doku nakilleri konusunda stratejileri belirlemek, alınması gereken önlemleri, hizmetin gelişimine yönelik plan ve programları önermek,
- d) Görev alanları ile ilgili organların merkezi dağıtım sisteminin prensiplerini oluşturmak ve Ulusal Koordinasyon Kuruluna sunmaktır.

Bilim Kurullarının Çalışma Usulü

***Madde 10-** Kurullar, Bakanlıkça olağanüstü toplantıya çağırılmadıkça ilkbahar ve sonbahar dönemi olmak üzere yılda en az iki kez olağan olarak toplanır. Kurullar üyelerinin arasından bir başkan seçer. Hizmetlerin gelişmesini sağlamak amacıyla kendi üyelerinden ya da Kurul dışından çalışma grupları oluşturabilirler. Bilimsel Danışma Kurulunun gerekli görmesi halinde ilgili derneklerden temsilciler toplantılara davet edilebilir.

Kurulun toplantılarına Kurulca kabul edilebilir bir mazereti olmaksızın iki kez katılmayan temsilcinin üyeliği sona erer. Yerine Bakanlıkça yeni bir üye seçilir. Kurul üyeleri geçerli mazereti nedeniyle katılmadıkları toplantılara, kendilerini temsilen üye olmayan bir başkasını gönderemez, ancak mevcut üyelerden birini yazılı olarak vekil tayin edebilir."

Kurulların sekreteryası Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne yürütülür. Kurul üyelerinin ulaşım ve toplantı giderleri Bakanlıkça karşılanır.

***Koordinatörler Kurulunun Yapısı**

Madde 11- Organ ve Doku Nakli Merkezleri ile Organ ve Doku Kaynağı Merkezlerinde çalışan koordinatörler arasından Bakanlıkça seçilecek beş üye ile Koordinatörler Kurulu oluşturulur. Kurul, üyeleri arasından bir başkan seçer.

***Koordinatörler Kurulunun Görevleri**

Madde 12- Koordinatörler Kurulunun görevi, organ nakli hizmetlerinde karşılaşılan problemlerin tespiti ve çözüm bulunması amacıyla çalışmalar yürütmek ve koordinatörler arasında iletişimi sağlamaktır."

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Organ ve Doku Nakli Hizmetleriyle İlgili Kurum ve Kuruluşlar

Ulusal Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Koordinasyon Merkezi

Madde 13- Ulusal Koordinasyon Kurulunun aldığı kararlar doğrultusunda organ ve doku nakilleri ile ilgili hizmetleri yürütmekle yükümlüdür. Bu Merkez Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne bağlı olarak hizmet yürütür.

Organ ve Doku Nakli Bölge Koordinasyon Merkezleri

Madde 14- Ulusal Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Koordinasyon Merkezine bağlı olarak çalışan bölgesel merkezlerdir. Bölge koordinasyon merkezleri, kendilerine bağlı illerde hizmetin yürütülmesinde koordinasyonu sağlayacaktır. Ankara, İstanbul ve İzmir'de olmak üzere üç bölge kurulmuştur. Yeni merkezlerin kurulmasına ihtiyaç duyulması halinde Ulusal Koordinasyon Kurulunun önerisiyle Bakanlık yeni merkezler kurabilir.

Bölge koordinasyon merkezleri organ ve doku kaynağı merkezleri, doku tiplene laboratuvarları ve organ ve doku nakli merkezleri arasında koordinasyonu sağlar.

Bu Merkezler, organ ve doku naklinin gerçekleştirilmesi ile ilgili donör aday ve alıcı ile ilgili yapılması gereken tıbbi, idari ve hukuki işlemlerin tamamlanmasını sağlar.

Nakilleri yapacak Organ Nakli Merkezi Hekimlerini göreve çağırır. Organ alım ekiplerinin, çıkarılan organların ve nakil yapılacak hastaların merkezlere nakillerini sağlar.

Organ ve Doku Nakli Bilgi İşlem Merkezi

Madde 15- Ülke genelinde tüm organ ve doku bağışları ile organ ve doku bekleyen hasta bilgilerini ve gerçekleşen nakilleri içeren veri tabanı oluşturmakla görevlidir. Bilgi İşlem Merkezi, bölge koordinasyon merkezleri ile elektronik ağla bağlantılıdır.

Organ ve doku nakli bekleyen hastalar nakillerini gerçekleştirilmesini istedikleri merkezlere kaydolurlar. Bir hasta sadece bir merkeze kaydolabilir. Merkezler hasta bilgilerini Organ ve Doku Nakli Bölge Koordinasyon Merkezine bildirirler. Bölge koordinasyon merkezleri, organ ve doku nakli merkezleri tarafından bildirilen hasta kimlik ve doku tiplene bilgilerini güncel olarak bilgisayar kayıtlarına alır ve bu bilgileri Organ ve Doku Nakli Bilgi İşlem Merkezine aktarır.

Organ ve Doku Nakli Merkezleri

***Madde 16-** Bakanlıkça faaliyet izni verilmiş nakil merkezleridir. Organ ve doku nakli merkezlerinin taşınması gereken şartlar ve çalışmalarına ait usul ve esaslar her organ nakli için hazırlanacak Yönerge ile belirlenir. Bu Yönergeler her organ ve doku için, ilgili, Bilimsel Danışma Kurulları tarafından ayrı ayrı hazırlanır ve Bakan onayı ile yürürlüğe girer.

Bu Yönergelerde;

- Merkezin sorumluluğunu üstlenecek personelin nitelikleri,
 - Merkezde görev alacak personelin nitelikleri,
 - Merkezlerde bulunması gereken bölümleri,
 - Merkezde bulunması gereken araç ve gereçler,
- belirlenir.

Organ ve Doku Nakli Merkezlerinin Kuruluşu

Madde 17- Organ ve Doku Nakli Merkezleri, kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek ve özel hukuk tüzel kişileri tarafından, bunlara ait genel ve özel hastaneler bünyesinde bir

ünite biçiminde kurulabilir. Bu Merkezlerin faaliyete geçebilmesi için Bakanlıktan açılma izni onayı alınması zorunludur.

*Göz bankaları yalnızca kamu kurum ve kuruluşları ile üniversiteler bünyesinde kurulabilir. Bankaların açılmasının planlanması ve açılması Bakanlık kararı ile yapılır.

Organ ve Doku Nakli Merkezi Açılma Başvurusu ve Gerekli Belgeler

Madde 18- Organ ve Doku Nakli Merkezi açacakların bir dilekçe ile Sağlık Bakanlığına başvurmaları gereklidir.

Dilekçeye;

a) Merkez sorumluluğunu üstlenecek hekime ait belgeler,

b) Organ nakli yapacak hekimin, yapacağı organ nakli alanında, eğitim programı açısından Kurulun onaylamış olduğu bir merkezde yeterli eğitimi gördüğüne ilişkin belge,

c) Merkezde görev alacak personelin eğitim durumunu gösterir belgeler,

d) Organ veya Doku Nakli Merkezinin Planı : Organ ve doku nakli hizmetleri için ayrılan bölümlere ait 1/100 ölçekli, her kat için ayrı düzenlenmiş, yerleşim ve kullanım alanlarını gösterir, ozalite çekilmiş, Merkezin bulunduğu ilin Bayındırlık ve İskan Müdürlüğüne tasdik edilmiş plan,

e) Merkezde bulunan araç gereci gösterir liste,

f) Özel Organ ve Doku Nakli Merkezi için başvuruluyorsa; kurucu gerçek kişi ise nüfus cüzdanının onaylı örneği, vakıf ise vakıf senedinin, şirket ise şirket sözleşmesinin noterden tasdikli örneği veya kuruluşu gösteren mahkeme kararının örneği eklenir.

Başvuruyu yapan merkezde, yaptığı organ nakli türüne bağlı olarak, hastanın nakil öncesi ve sonrası dönemlerde ihtiyaç duyabileceği anesteziyoloji ve reanimasyon, iç hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları, patoloji ve diğer branşların mevcut olduğu, kan bankası desteği ile psikolojik ve sosyal servis desteğine sahip olduğunu, veri yönetimi olanaklarını kullanabildiğini belgelemelidir. Böbrek nakli yapan ve bünyesinde diyaliz merkezi bulunmayan organ nakli merkezleri bu amaçla kullanılmak üzere 2 cihaz kapasiteli diyaliz ünitesi bulundurmak zorundadır.

Organ ve Doku Nakli Merkezi Açılma İzin Belgesi

***Madde 19-** Organ ve Doku Nakli Merkezi açılması için yapılan başvurular, ilgili Bilimsel Danışma Kurulu ya da Bakanlıkça Kurul üyeleri arasından seçilecek alt komisyon tarafından değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda hazırlanan rapor Ulusal Koordinasyon Kuruluna sunulur. Başvuru Ulusal Koordinasyon Kurulunda ülke ihtiyaçlarına ve ulusal planlamaya göre incelenir ve Bakanlığa öneri olarak sunulur. Uygun görüldüğü takdirde, Bakanlık onayı ile açılma izni verilir. Merkezdeki sorumlu hekim değişikliğinde gerekli belgelerle Bakanlığa başvurularak açılma izni yenilenir.

Organ ve Doku Nakli Merkezlerinin İzlenmesi

Madde 20- Ülke sınırları içinde alınan her organ kamu yararına kullanılacak niteliğe sahiptir. Kişisel tasarruflardan etkilenmez.

*Merkezlerin faaliyetlerinin izlenmesi ve değerlendirilmesi Ulusal Koordinasyon Kurulunun belirleyeceği kriterler çerçevesinde Ulusal Koordinasyon Kurulu tarafından gerçekleştirilir. Ulusal Koordinasyon Kurulu, değerlendirilen merkezlere ilişkin

önerilerini Bakanlığa bildirir. İlgili merkezler kendilerine ilişkin uyarılar doğrultusunda düzenlemeler yapmakla yükümlüdürler

Merkezlerin açılma iznine ait nitelikleri kaybetmeleri veya Ulusal Koordinasyon Kurulu tarafından faaliyetlerinin sakıncalı bulunması hallerinde çalışmalarını Bakanlıkça durdurulur.

Yıllık Rapor

Madde 21- Organ ve doku nakli merkezleri her yıl yapılan nakilleri ve hasta izlemelerini en geç 31 Ocak tarihinde Sağlık Bakanlığında olacak şekilde bildirmekle yükümlüdür. Bu veriler Bakanlık tarafından yıllık rapor olarak yayımlanır.

Organ ve Doku Kaynağı Merkezi

Madde 22- Organ ve doku alınabilecek potansiyel donörlerin saptanıp izleneceği hastanelerdir.

Bu hastaneler organ alım operasyonunu gerçekleştirebilecek altyapı koşullarına, potansiyel donörün izlenmesine imkan veren araç-gerece ve tıbbi ölüm durumunu saptayacak Kanunda belirtilen branşlardan hekimlere sahip olmak zorundadır.

*Her organ ve doku kaynağı merkezinde bir koordinatör hekim ve iki yardımcı görevlendirilir. Bu ekip başhekimliğe bağlı olarak çalışır. Bu ekipte ayrıca donör aday ailesinden organ bağışının alınmasında görevli, yardımcı sağlık personeli, psikolog, imam ve gönüllü kişiler bulunur. Bu personelin eğitimi görev, yetki ve sorumlulukları Ulusal Koordinasyon Kurulu tarafından hazırlanan ve Bakan onayı ile yürürlüğe giren bir Yönerge ile belirlenir.

Doku Tipleme laboratuvarları

***Madde 23-** Doku tiplemesini gerçekleştirecek laboratuvarların yapısal ve fonksiyonel koşulları İmmünoloji , Bilimsel Danışma Kurulu tarafından hazırlanan ve Bakan onayı ile yürürlüğe giren bir Yönerge ile belirlenir.

Gönüllü Kuruluşlar

Madde 24- Organ nakli hizmetleriyle ilgili hizmetlerde halkın hizmete katılımını sağlar. Organ bağışının ülke düzeyinde gelişmesini sağlayıcı faaliyetleri destekler.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi(UKS)

Ulusal Koordinasyon Sisteminin Amacı

Madde 25- Sistemin amacı ülke genelinde organ ve doku nakli hizmetleri alanında çalışan kurum ve kuruluşlar arasında gerekli koordinasyonu sağlamak ve çalışmaların verimliliğini artırmak, kadavra organ sayısını artırmak, bilimsel kurallara göre ve tıbbi etik anlayışına uygun, adaletli organ ve doku dağıtımını sağlamaktır.

Organ ve Doku Dağıtım Yönergesi

Madde 26- Organ ve doku dağıtım, Ulusal Koordinasyon Kurulu tarafından hazırlanan ve Bakan onayı ile yürürlüğe giren bir Organ ve Doku Dağıtım Yönergesine göre yapılır.

Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü ve UKS Görevlileri

Madde 27- Sistem içinde, değişik birimler arasındaki koordinasyonu, organ ve doku kaynağı merkezlerinde görev yapacak olan organ ve doku nakli koordinatörleri sağlar.

Organ ve doku nakli koordinatörleri, donörlerin saptanmasından, ilgili hekimlerin olgu başına intikallerini sağlayarak beyin ölümü tutanağının (Ek-1) de belirtilen beyin ölüm kriterlerine göre ve kurallara uygun biçimde düzenlenmesinden, Kanuna göre, gerekiyorsa, donör ailesinden izin alınmasından, alınan organ ve dokunun ilgili merkeze naklinden sorumludur.

Organ ve doku kaynağı merkezleri beyin ölümü oluşan her hastayı Bölge Koordinasyon Merkezine bildirmek zorundadır.

Organ ve Doku Alım Ekibi

Madde 28- Kadavradan organ ve doku alımı gerçekleştirecek hekimlerin yetkileri ve eğitimlerine ait koşullar ilgili Kurul tarafından belirlenir.

Organ ve Doku Dağıtım

***Madde 29-** Organ ve doku dağıtım, Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi'ne göre yapılır. Organ dağıtım elektronik ortamda yapılır Organ ve doku nakli merkezleri, organ ve doku bekleyen hastalara ait kimlik ve adresleri, doku tiplmeleri, öncelik sıralarına ait bilgileri Organ ve Doku Nakli Bilgi İşlem Merkezine bildirmek zorundadır. Donör ve hastaya ait doku özellikleri eşlenmeleri, müşterek kullanılan program tarafından, bilgisayar ortamında yapılır."

Nakil merkezleri kendilerinde sıra bekleyen hastalara ait listeleri güncelleştirmek zorundadırlar.

Organ ve doku nakli merkezleri kendi hastanelerinde çıkan donöre ait organ ve dokuları kendi merkezinde kullanma hakkına haizdir. Ancak bu kullanımda aranacak en az doku uyumu şartları bilimsel danışma kurulları tarafından belirlenir. Donörün bulunduğu merkezde kullanılmayacak olan organ ve dokular Bölge Koordinasyon Merkezine bildirilir. Bölge Koordinasyon Merkezi bölgede sisteme kayıtlı merkezlere önceden belirlenen sıraya göre dağıtım yapar. Bölgede kullanılmayan organ ve dokular bir sonraki bölge merkezi tarafından dağıtıma almır.

Yurt Dışı İlişkiler

Madde 30- Sistemin yurt dışında bulunan mevcut sistemler veya diğer ülkeler ile işbirliği yapılması Ulusal Koordinasyon Kurulu tarafından belirlenen koşullar çerçevesinde gerçekleştirilir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Son Hükümler

Yasaklar

Madde 31- Bu Yönetmelik ile gösterilen nitelik ve koşullara sahip olmadan ve Bakanlıktan izin almadan, hekimler ve diğer şahıslar tarafından organ ve doku nakli yapmak için özel merkezler açılması, organ ve doku nakli yapılması yasaktır. Kamu kurum ve kuruluşlarında organ nakli yapmaya başlayacak olan merkezler bu durumu Bakanlığa bildirirler ve izin belgesi alırlar. Bu yasağa uymadığı saptanan merkezlerin faaliyetleri Bakanlıkça durdurulur ve haklarında Kanunun ilgili hükümleri uygulanır.

Kaldırılan Hükümler

Madde 32- 20/08/1993 tarihli ve 21674 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan ve 22/09/1994 tarihli ve 22059 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Yönetmelikle değiştirilen Organ Nakli Merkezleri Yönetmeliği ve 20/08/1993 tarihli ve 21674 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Kornea Naklinde Kornea Sağlanması ve Paylaşımı Yönetmeliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Madde 33- Bu Yönetmelikte geçen yönergeler, Yönetmeliğin yayımı tarihinden itibaren 6 ay içerisinde hazırlanır.

Geçici Madde 1- Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce faaliyete geçmiş bulunan kamu kurum ve kuruluşlarına ait organ ve doku nakli merkezleri, Yönetmeliğin yayımından itibaren en geç 3 ay içerisinde yaptıkları organ nakli türlerini ve bu nakil türlerinin sorumlularını Bakanlığa bildirmek zorundadırlar. Bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden önce yapılan Özel Organ ve Doku Nakli Merkezi başvuruları hükümsüzdür. Bu merkezler, bu Yönetmeliğe uygun olarak tekrar başvuracaklardır.

Yürürlük

Madde 34- Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 35- Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

Ek-1

Beyin Ölüm Kriterleri

Tanım : Beyin ölümü klinik bir tanıdır ve beyin fonksiyonlarının tam ve irreversibl kaybıdır.

İrreversibl komanın temel bulguları :

I) Beyin ölümüne karar vermek için komanın aşağıdaki nedenlere bağlı olmaması,

- a) Primer hipotermi,
 - b) Hipovolemik ya da hipotansif şok,
 - c) Geriye dönüşüm sağlayabilecek intoksikasyonlar (barbitürat ve diğer sedatifler, depresan ve narkotik ilaçlar) ile metabolik ve endokrin bozukluklar,
- II) Bilincin tam kaybı,

III) Spontan hareketin bulunmaması. Aşağıda bulunan durumlar beyin ölümü tanısını ekarte ettirmez.

- a) Derin tendon reflekslerinin alınması,
- b) Yüzeysel reflekslerin alınması,
- c) Babinski refleksi alınması ,
- d) Solunum benzeri hareketler alınması, (omuz elevasyon ve adduksiyonu, önemli tidal volum değişikliği olmaksızın interkostal genişleme)

e) Patolojik fleksiyon ve ekstensiyon cevabı dışındaki spontan ekstremite hareketleri,

IV) Ağrılı uyaranlara serebral-motor cevap alınmaması,

V) Spontan solunum bulunmaması,

VI) Beyin sapı reflekslerinin tamamen kaybolması,

a) Beyin ölümünde pupiller parlak ışığa yanıtız ve dilatedir (4-9 mm)

b) Kornea refleksi yokluğu,

c) Vestibulo-oküler refleks yokluğu,

d) Okülusefalik refleks yokluğu,

e) Feringeal ve trakeal reflekslerin yokluğu,

VII) Apne testi :

Apne testi uygulanabilmesi için, Arterial pO₂ ve pCO₂ değerleri normal olmalıdır (pCO₂ 40 mmHg ve üzerinde). Bu koşullarda hasta 10-30 dakika süre ile %100 oksijen ile ventile edilerek arteriyel oksijen basıncının 200 mmHg üzerinde olması sağlanmalıdır. Bu koşullar sağlandıktan sonra hasta mekanik solunum desteğinden ayrılarak trakea içerisine en az 8-10 dakika süre ile 6 lt. dakikada oksijen uygulanmalıdır. Bu uygulamalara rağmen spontan soluma yoksa apne veya kan gazlarında pCO₂ basıncı 60 mmHg veya üzerinde ise spontan soluma hareketi yoksa apne testi pozitifdir.

Beyin ölümü tanısı konan hastalarda

* Daha önce tanısı konulmuş bir nedenle hasta irreversibl koma tablosuna girmişse en az 12 saat, etyolojisi bilinmeden gelişen tablolarda en az 24 saat bu koşulların değişmeden devamlılığı gözlenmelidir.

* Klinik beyin ölümü tanısı almış hastalarda, hekimler kurulunun uygun göreceği bir laboratuvar yöntemiyle beyin ölümü teyid edilmelidir.

* Hasta yakınına beyin ölümü deklare edildikten sonra hastaya uygulanan tıbbi destekler kesilebilir.

* Hasta yakınına beyin ölümü deklare edildikten sonra yaşam desteğinin kesildiği durumlar:

1- Hastanın organ veya organlarının transplantasyon için kullanılmasına hasta yakınının izin vermesi,

2- Hasta yakınlarının yaşam desteğinin kesilmesine izin vermesidir.

EK

Besinlerin yenebilen 100 gramlarının enerji, fosfor, potasyum ve sodyum içerikleri

İşaretler

- Besin değeri bilinmiyor, 0 Besin değeri yok, () Besin değeri hesapla bulunmuş, (a) ve (b) değerleri pişmiş tüm gövde içindir.

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
ET VE ET ÜRÜNLERİ				
Av Hayvanları				
Bıldırcın	192	275	216	53
Güvercin	294	-	-	-
Sülün	181	214	243	40
Tavşan	162	352	385	43
Balıklar				
Alabalık	168	238	-	-
Balık unu	336	3100	430	170
Kalkan	193	-	-	-
Kılıç	164	258	-	-
Levrek	93	180	256	68
Mersin	96	206	319	47
Palamut	168	-	-	-
Sardalya	160	215	-	-
Sardalya (konserve)	205	-	590	825
Tuzlu balık	305	-	-	-
Uskumru	159	274	-	-
Deniz ürünleri				
Havyar	262	355	180	2200
Istakoz	91	183	-	-
Karides	91	166	220	140
Midye	95	236	315	289
Et				
Dana eti				
Az yağlı	156	201	500 (a)	80 (b)
Orta yağlı	190	193	500 (a)	80 (b)
Yağlı	223	185	500 (a)	80 (b)
Domuz eti				
Az yağlı	472	116	326 (a)	930 (b)
Orta yağlı	513	103	326 (a)	930 (b)
Yağlı	553	88	326 (a)	930 (b)
Koyun eti				
Az yağlı	247	151	290 (a)	70 (b)
Orta yağlı	263	147	290 (a)	70 (b)
Yağlı	310	135	290 (a)	70 (b)

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Keçi eti	145	-	-	-
Sığır eti				
Az yağlı	225	180	370 (a)	60 (b)
Orta yağlı	263	171	370 (a)	60 (b)
Yağlı	301	161	370 (a)	60 (b)
Et ürünleri				
Jambon (%11 yağlı)	182	247	332	1317
Kavurma	670	-	-	-
Pastırma (çemenli)	250	-	-	-
Pastırma (çemensiz)	269	-	-	-
Salam	450	283	-	-
Sosis	322	82	159	1
Sosis (EBK tipi)	203	-	-	-
Sucuk	452	-	-	-
Sucuk (EBK tipi)	179	-	-	-
Kümes hayvanları				
Hindi; et ve deri	160	178	266	65
Kaz	371	234	308	73
Ördek	404	139	209	63
Tavuk				
Bütün (et, deri)	215	147	189	70
Beyaz et (derisiz)	114	187	239	68
Beyaz et (derili)	186	163	204	65
Siyah et (dersiz)	125	162	222	85
Siyah et (derili)	237	136	178	73
Deri	349	100	103	63
Sakatlar				
Akciğer (dana)	106	216	-	-
Beyin (bütün çeşit)	125	312	219	125
Böbrek (kuzu)	105	218	230	200
Dalak(sığır, dana)	104	272	-	-
Dil (dana)	130	-	-	-
işkembe (sığır)	100	86	9	72
Karaciğer (dana)	140	332	281	73
Karaciğer (tavuk)	129	236	172	70
Yürek (dana)	124	160	208	94
KURUBAKLAGILLER VE YAĞLI TOHUMLAR				
Ayçiçek çekirdeği	560	837	920	30
Badem	598	504	773	4
Bakla (iç)	338	391	-	-
Barbunya	349	457	984	10
Bezelye	348	268	895	40
Börülce	343	426	1024	35

BESİNLER	Enerji (kcal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Ceviz	651	380	450	2
Çam fıstığı	635	604	-	-
Fındık	634	337	704	2
Kabak çekirdeği	610	1144	-	-
Karpuz, kavun çekirdeği	581	-	-	-
Kestane	194	88	454	6
Kestane (haşlanmış)	131	99	715	27
Kestane (kavrulmuş)	245	107	592	2
Kuru fasulye (beyaz)	340	425	1196	19
Mercimek	340	377	790	30
Nohut	360	331	797	26
Palamut çekirdeği	268	-	-	-
Soya fasulyesi	403	554	1677	5
Soya unu (az yağlı)	356	634	1859	1
Soya unu (yağsız)	326	655	1820	1
Susam	582	592	-	-
Şam fıstığı (Antep fıstığı)	594	500	972	-
Yer fıstığı (iç kavrulmuş)	582	407	701	5
MEYVELER				
Ahududu				
Kırmızı	57	22	168	1
Siyah	73	22	199	1
Ananas	52	8	146	1
Armut	61	11	130	2
Avokado	167	42	604	4
Ayva	57	17	197	4
Böğürtlen	58	19	170	1
Çilek	37	21	164	1
Dut	93	-	-	-
Elma	58	10	110	1
Elma suyu	47	9	101	1
Erik				
Kırmızı	66	17	299	2
Mürdüm (taze)	75	18	170	1
Mürdüm (kuru)	255	79	694	8
Pestil	344	107	940	11
Greyfurt	41	16	135	1
Greyfurt suyu	39	15	162	1
Hurma	274	63	648	1
İncir				
Taze	80	22	194	2
Kuru	274	77	640	34
Karpuz	26	10	100	1
Kavun	33	16	251	12

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Kayısı				
Taze	51	23	281	1
Kuru	260	108	979	26
Pestil	332	139	1260	33
Kiraz	70	19	191	2
Limon	27	16	138	2
Limon suyu	25	10	141	1
Mandalina	46	18	126	2
Mandalina suyu	43	14	178	1
Muz	85	26	370	1
Nar	63	8	259	3
Portakal	49	20	200	1
Portakal suyu	45	17	200	1
Şeftali	38	19	202	1
Üzüm				
Taze	67	20	173	3
Kuru	289	101	763	27
Suyu	66	12	116	2
Vişne	58	19	191	2
Kivi	30	30	300	-
SEBZELER				
Asma yaprağı	97	-	-	-
Bakla(taze)	72	-	-	-
Bamya				
Taze	36	51	249	3
Kurutulmuş	(266)	(377)	(1839)	(22)
Bezelye				
İç	84	116	316	2
Konserve	88	76	96	236
Biber				
Taze	22	22	213	13
Kurutulmuş	(293)	(293)	(2840)	(173)
Kırmızı (taze)	93	78	-	-
Börülce (taze)	127	172	541	2
Domates				
Kırmızı	22	27	244	3
Suyu	19	18	227	3
Yeşil	24	27	244	3
Ebegümeci	47	-	-	-
Enginar	53	176	860	86
Fasulye				
Taze	32	44	243	7
Konserve	24	25	95	236
Kurutulmuş (susuz)	(274)	(377)	(2086)	(71)
Havuç	42	36	341	47

BESİNLER	Enerji (kcal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Hindiba otu	53	-	-	-
Hıyar soyulmamış	15	27	160	6
Hıyar soyulmuş	14	18	160	6
Kabak				
Kış	26	44	340	1
Yaz	19	29	202	1
Karnabahar	27	56	295	13
Kereviz	40	115	300	100
Kıvırcık	20	54	294	14
Kuşkonmaz	26	62	278	2
Ispanak	26	51	470	71
Lahana				
Beyaz	24	29	233	20
Bürüksel	63	-	-	-
Kara	45	-	-	-
Kırmızı	31	35	268	26
Madımak	22	-	-	-
Mantar	28	116	414	15
Marul	14	26	264	9
Maydanoz	44	63	727	45
Mısır (taze)	96	111	280	Eser
Nane (taze)	65	-	-	-
Pancar				
Kırmızı	43	33	335	60
Yaprak	24	40	570	130
Patlıcan				
Taze	25	26	214	2
Kurutulmuş	(286)	(297)	(2449)	(23)
Patates	76	53	407	3
Patates unu	351	178	1588	34
Pazı	33	-	-	-
Pırasa	52	50	347	5
Roka	33	-	-	5
Sarımsak				
Baş	137	202	529	19
Toz	332	417	1101	26
Semizotu	32	-	-	-
Soğan				
Kuru	38	36	157	10
Toz	347	340	943	54
Yeşil	36	39	231	5
Şalgam	30	30	268	48
Tere	33	80	610	10

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Turp				
Kırmızı	19	26	180	-
Siyah	30	30	268	49
Yerelması	75	78	-	-
Yonca	49	-	-	-
SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ				
Beyaz peynir				
Edirne	235	302	68	252
Urfa	312	278	57	228
Yağlı	289	-	-	-
Yağsız	99	-	-	-
Cheddar	403	512	98	620
Çökelek				
Taze	215	-	-	-
Kuru	379	-	-	-
Gravyer	413	605	81	336
Kars tipi	357	536	188	965
Kaşar	404	563	104	710
Krem peynir	349	104	119	296
Lor peyniri				
Yağsız,tuzsuz	85	104	32	13
%1 yağlı	72	134	86	406
%2 yağlı	90	150	96	406
Otlu peynir	327	393	128	800
Rokfor	369	392	91	1809
Süt				
İnek,yağlı	61	93	152	49
İnek,1/2 yağlı	50	95	154	50
İnek,yağsız	35	101	166	52
İnsan	70	14	51	17
Keçi	69	111	204	50
Koyun	108	158	136	44
Manda	97	117	178	52
Soya	33	48	-	-
Süttozu				
Yağlı	496	776	1330	371
Yağsız	362	968	1794	535
Yoğurt				
Yağlı	62	87	132	47
1/2yağlı	50	94	143	51

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Yumurta				
Bıldırcın	158	226	-	-
Hindi	171	170	-	-
Kaz	185	-	-	-
Ördek	185	220	222	146
Tavuk (beyaz)	49	11	137	152
Tavuk (sarı)	369	508	90	49
Tavuk (tam)	158	180	130	138
ŞEKER VE TATLILAR				
Şeker 'e şekerli besinler				
Akide şekeri	330	-	-	-
Bal	315	-	-	-
Çikolata				
Şekerli	528	142	269	33
Şekersiz	477	284	615	3
Bademli	532	272	442	80
Fıstıklı	543	294	487	66
Dondurma (sütlü)	193	115	181	63
Karamela	399	122	192	226
Lokum	(240)	-	-	-
Marmelat	278	-	-	-
Meyva şekerleme	316	-	-	-
Pekmez (üzüm)	293	-	-	-
Reçel	272	9	88	12
Şeker	385	0	3	1
Tahin helvası	516	-	-	-
Tatlılar				
Hanım göbeği	211	-	-	-
Hurma tatlısı	318	-	-	-
İrmik helvası	302	-	-	-
Kastırd (süt+yum+şeker)	(126)	-	-	-
Muhallebi	(173)	-	-	-
Sütlaç	139	-	-	-
Tel kadayıf(fıstıklı)	286	-	-	-
TAHILLAR VE ÜRÜNLERİ				
Arpa	349	189	160	3
Bisküvi				
Marie	418	157	-	-
Pasta	462	63	72	252
Buğday				
Aşurelik	335	282	448	-
Durum	332	386	435	3

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Buğday unu				
Ekmeklik (%80 rand)	365	95	95	2
Kek, pasta	364	73	95	2
Kepek	213	1276	1121	9
Tam (%100 rand)	333	372	370	3
Bulgur	357	300	310	-
Çavdar unu	350	262	203	1
Ekmek				
Bazlama	246	-	-	-
Buğday	276	77	74	585
Çavdar (2/3 buğ, 1/3 çav)	243	147	145	557
Sandviç	298	85	95	506
Yufka	271	-	-	-
Galeta unu	392	141	152	736
Grissini	433	162	-	-
İrmik	371	107	83	2
Kraker				
Sade	384	149	384	670
Peynirli	479	309	109	1039
Tuzlu	433	90	120	1100
Makarna	369	162	197	2
Mısır				
Corn flakes	386	45	120	1005
Haşlanmış	91	89	196	Eser
Nişasta	362	0	Eser	Eser
Patlamış (sade)	386	281	-	3
Patlamış (yağ,tuz eklenmiş)	456	216	-	1944
Tane	362	264	-	3
Un	368	164	-	1
Pirinç	363	94	92	5
Şehriye	388	183	136	5
Tarhana	316	-	-	-
Yufka (böreklik)	(152)	(30)	(40)	(1000)
Yulaf unu	388	-	-	-
YAĞ VE YAĞLI BESİNLER				
Bitkisel Yağlar				
Ayçiçek yağı	884	-	-	-
Fındık yağı	884	-	-	-
Haşhaş yağı	884	-	-	-
Keten tohumu yağı	884	0	-	-
Margarin (mutfak)	720	20	20	-
Margarin (kahval.tuzlu)	719	23	43	943
Mısırözü yağı	884	-	-	-
Nebati yağ	900	-	-	-
Palmiye yağı	884	0.15	-	-

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Pamuk yağı	884	-	-	-
Soya yağı	884	-	-	-
Susam yağı	884	-	-	-
Yerfıstığı yağı	884	-	0	0
Zeytin yağı	884	1	-	0
Hayvansal yağlar				
Balık yağı	900	-	-	-
İç yağı	758	-	-	-
Kuyruk yağı	902	-	0	0
Sadeyağ (erimiş)	890	-	-	-
Tereyağı	717	23	26	826
Soslar				
Bin ada sosu	377	17	113	700
Fransız salata sosu	430	14	79	1370
İtalyan salata sosu	467	5	15	787
Mayonez (hazır)	390	26	9	711
Mayonez (soya yağı ile)	717	28	34	568
Salata sosu (ev tariflerine göre, sirke ve sıvı yağ)	449	-	8	1
Krema (%50 yağ ve süt)	134	85	129	46
Soya sosu	68	104	366	7
DİĞER BESİNLER				
Baking powder	78	1452	-	11618
Cips (patates)	568	139	1130	100
Etsuyu tableti	120	-	100	24000
Hazır çorbalar				
Bezelye	295	389	240	2540
Domates	219	254	190	4270
Ezo gelin	274	319	150	4500
İşkembe	342	331	160	4930
Mercimek	235	277	120	4540
Sebze	227	223	140	4840
Tarhana (acı)	290	228	80	3970
Tarhana (tatlı)	280	174	90	5360
Yayla	252	275	130	4710
Yulief	318	230	40	4550
Jelatin	335	-	-	-
Kakao	299	648	1522	6
Ketçap	106	50	363	1042
Kuş üzümü	54	40	372	3
Maya (kuru)	282	1291	1998	52
Maya (yaş)	86	394	610	16
Salça	98	70	888	38
Sirke	12	-	15	1
Tahin	595	732	414	115

BESİNLER	Enerji (kkal)	Fosfor	Potasyum	Sodyum
Turşu (salatalık)	10	15	200	1353
Zeytin				
Siyah	207	-	-	-
Yeşil	144	-	-	-
Çeşni vericiler				
Defne yaprağı	313	113	529	23
Dereotu (kuru)	253	543	3308	208
Hardal (toz)	469	841	682	5
Haşhaş (tohumu)	533	848	700	21
Hindistan cevizi (toz)	525	213	350	16
Karabiber (toz)	255	174	1259	44
Karanfil	323	105	1102	243
Kekik	276	201	814	55
Kırmızı biber (toz)	318	293	2014	30
Kimyon (toz)	375	499	1788	168
Maydanoz (kuru)	276	351	3805	452
Nane (kuru)	(245)	-	-	-
Tarçın (toz)	261	61	500	26
Safran	310	252	1724	148
Sofra tuzu	-	-	4	38758
Zencefil	347	148	1342	32
Zerdeçal	354	268	2525	38
Neskafe	175	460	3810	40

KAYNAK

Besinlerin Bileşimleri. Türk Diyetisyenler Derneği Yayını: I. Yeniçağ, Ankara, 1991.

DİZİN

A

Agenezi 441
AIDS 222-224
Ailevi Akdeniz ateşi 236-238
Akut poststreptokokal glomerülonefrit 203-207
Alport sendromu 414-417
Amiloidoz 215-220
Anemi 295-296
Anemi tedavisi 313-322
Anjiyoplasti 156
Anüri 17
Anyon açığı 36
Arteriyel kan gazı 37
Asit-baz metabolizması bozuklukları 13-14, 87-92, 535-549
Asit-baz metabolizması bozuklukları 87-106, 535-549
At nali böbrek 443-444
Atherembolik böbrek hastalığı 398-400
Atherosklerotik renal arter darlığı 148-150

B

Basit böbrek kisti 472
Behcet hastalığı 235-236
Bergeer hastalığı 192-196
Bilinturan sendromu 140
Böbreğin dogumsal anomalileri 441-446
Böbrek biyopsisi 48-50
Böbrek fonksiyonları 1-15
Böbrek hastalıklarında belirti ve bulgular 16-21
Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri 22-51
Böbrek kan akımı 5, 33
Böbrek kistleri 465-472
Böbrek tümörleri 457-464
Böbrek yemeziği 259-276
Akut 475-477
Gebelik 492-525
İlaç kullanımı 277-282
Kronik 283-323
Böğür ağrısı 16

C

C1q nefropatisi 200
Cockroft-Gault formülü 23

- D**
 Darbepoetin 314-319
 Demir tedavisi 319-322
 Deprem 280-281
 Dermatitomyozit 227
 Displazi 443
 Diyabetik nefropati 243-252
 Diyaliz 327-328
 Akut diyaliz endikasyonları 324-327, 338
 Genel bilgiler 328-334
 Hemodiyaliz 340-348
 Periton diyalizi 324-338
 Tedavi seçimi 338
 Yeterlilik 338
 Dizitri 19
- E**
 Ektopik böbrek 444-445
 Endokardit 207
 Eritropoetz uyararı ajan 314-319
 Eritropoetin 314-319
 Esansiyel mikst kriyoglobulinemi 228-229
- F**
 Fabry hastalığı 418-419
 Fanconi sendromu 420-421
 Fibriler glomerülonefrit 200
 Fibrinolitik displazi 148-150
 Filtrasyon fraksiyonu 6, 33
 Fin tipi konjenital nefrotik sendrom 425-426
 Fokal segmental glomerüloskleroz 179-181, 429
 Fosfor bağlayıcı ilaçlar 306-309
 Fosfor metabolizması 14-15
 Fosforun tübüler geri emilimi 35
 Fraksiyone sodyum ekskresyonu 34
 Fraksiyone ürik ekskresyonu 34
 Fraksiyone ürik asit ekskresyonu 34
- G**
 Gebelik ve böbrek hastalıkları 473-479
 Glomerüler filtrasyon 4-7, 22-26

G (devam)	477-478
Glomerüler hastalıklar	172-201
Gebelik	202-209
Primer	210-212
GoodPasture sendromu	221
Gut	
H	
Hematüri	18-19
Hemolitik üremik sendrom	232-234
Henderson eşitliği	87
Henderson-Hasselbach eşitliği	87
Henoch Schönlein purpurası	225-226
Hepatit B	296, 483-484
Hepatit C	296-297, 484-485
Hepatorenal sendrom	480-483
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	196-199
Hipermatüri	67-70
Hipertansiyon	18, 107-142, 474-475
Belirtiler	109-112
Beyaz ünlük hipertansiyonu	138-139
Dirençli hipertansiyon	138
Gebelik	474-475
Hastanın değerlendirilmesi	113-123
Hedef organ hasarı	109-112
Krizler	143-147
Laboratuvar incelemesi	121-123
Nedenleri	112-113
Patogenez	112
Renovasküler	148-160
Tanımlar ve sınıflandırma	107-109
Tedavi	123-137
Başarılsızlık	136-137
İlaç tedavisi	125-136
Nonfarmakolojik tedavi	125
Hipervolemî	56-58
Hiponatremî	61-67
Hipovolemî	52-55
Hipoplazik böbrek	441-443
I	
İgA nefropatîsi	192-196
İgM nefropatîsi	200

Anyon açığı	35
Dansite	29-30
Elektrolitler	34-35
Glukoz	33
Kültür	384
Lökosit estera	35
Mikroskopi	30-32
Nitrit	36
Ozmalite	29-30
Protein	27-28, 161-164
pH	28-29
Renk değışikliği	19
Sık çıkma	19
İmmunolojik testler	38
İmmünotaktoid glomerülopati	200
İnce bazal membran hastalığı	417-418
İnternet	526-534

K

Kalsiyum metabolizması	14-15
Kan basıncı ölçümü	115-119
Kan basıncı ölçümünde yapılan hatalar	119-121
Kan testleri	36-37
Kanser ve böbrek	486-491
Kapıpril testi	152-153
Kapıprilli renal sintigrafi	153
Karaciğer hastalıkları ve böbrek	480-485
Karında kitle	21
Kazanılmış renal kistik hastalık	470
Kronik böbrek hastalığında evrelendirme	298-299
Kronik böbrek hastalığında tedavi	301-302

L

Lupus nefriti	252-258
---------------	---------

M

Magnezyum metabolizması	14-15
MDRD formülü	24-25
Medüller kistik böbrek hastalığı	427-429
Medüller sünger böbrek	471
Membranoproliferatif glomerülonefrit	187-192
Membranöz glomerülonefrit	182-187, 189
Metabolik alkaloz	99-103

M (devam)	92-98
Metabolik asidoz	177-178
Mezangial proliferatif glomerulonefrit	27
Mikroalbuminüri	230
Mikst bag dokusu hastalığı	173-177
Minimal değislikli hastalığı	212-215
Multipl myelom	
N	
Nai-Patella sendromu	419-420
Nefton	1-5
Nefronitizi-meduller kisik böbrek hastalığı	427-429, 471
Nefrotik sendrom	164-170, 425-426
Noktür	20
O	
Obstrüktif nefropati	365-375
Oligüri	17
Orak hücreli hemoglobinopati	234-235
Orostatik proteinüri	164
Osmolalite	58-60
Ozomal dominant fokal segmental glomeruloskleroz	429
Ozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	465-470
Ozomal resesif fokal segmental glomeruloskleroz	429
Ozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	470
Ödem	20-21
P	
Paratroidoketoni	313
Pazma renin aktivitesi	152
Polimiyoziti	227
Poliüri	17
Potasyum metabolizmasi	12-13, 70-71, 535-549
Potasyum metabolizmasi bozukluklari	72-86
Hipopotasemi	72-78
Hiperpotasemi	78-86
Proteinüri	27-28, 161-164
Protozoal ve parazitik infeksiyonlar	209

R

Radyolojik yöntemler

Anjiyografi

Antegrad piyelografi

Bilgisayarlı tomografi

BT anjiyografi

Dakikalik intravenöz piyelografi

Direkt üriner sistem grafisi

Intravenöz ürografi

Manyetik rezonans görüntüleme/anjiyografi

Retrograd piyelografi

Retrograd sistografi

Ültrasonografi

Renal damarlanmanın atheroembolizasyonu

Renal glokozüri

Renal kolik

Renal transplantasyon

Renal tübüler hastalıklar

Renal ven trombozu

Renal vende reinin tayini

Romatoid artrit

S

Sarkoidoz

Selektif proteinüri

Sintigrafik yöntemler

Sistemik lupus eritematozus

Sistnozis

Sistüri

Sjögren sendromu

Skleroderma

Sodyum metabolizması bozuklukları

Sodyum metabolizması bozuklukları

Sodyumsal asidoz

Sodyumsal alkaloz

Stent

Su metabolizması

Su metabolizması bozuklukları

Hiponatremi

Hipernatremi

Ş

Şant nefriti

46, 153-154

42

43-45

44-45, 154

152

38

39-42

45-46, 154

43

41-42, 154

43

400-403

425

447-449

349-364, 477

404-413

396-398

153

226-227

220-221

28

46-47

252-258, 478

421-423

423-424

227-228

229-230

9-10

52-58, 535-549

103-105

98-99

156

11-12

61-70, 535-549

61-67

67-70

208

447-456	Taş hastalığı
431-440	Toksik nefropati
35	Transübüler potasyum gradienti
232-234	Trombotik trombotikopenik purpura
221-222	Tüberküloz
37	Tübüler enzim ve antijenler
28, 163	Tübüler proteinüri
4, 7-8	Tübüler reabsorpsiyon
4, 7-8	Tübüler sekresyon
489-491	Üremi ve kanser
18, 286-297	Üremik semptomlar
287-295	Üremik kemik hastalığı
305-313	Üremik kemik hastalığı tedavisi
376-395, 478	Üriner sistem infeksiyonu
V	
52-58	Volüm hastalıkları
56-58	Hipervolemi
52-55	Hipovolemi
238-240	Vaskülitler
310-311	Vitamin D
550-584	Yasalar

